

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;
тел./факс: (495) 621 00 93; (495) 621 93 02;
e-mail: oganov@gnicpm.ru

WWW-страница:

www.scardio.ru/KVTP

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — 2010 г.)
Начиная с 2007г журнал включен в следующие
индексы цитирования (импакт-индекс):
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports/ Science Edition
Полнотекстовые версии всех номеров журнала
размещены на сайте Научной Электронной
Библиотеки: www.elibrary.ru

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 — для индивидуальных подписчиков
20847 — для предприятий и организаций
Подписной индекс Пресса России:
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435
“МК-Periodica” partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru,
http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силиция-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;
тел. (495) 323 53 88; факс (495) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель.**

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

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.10, N 4'2011

Основан в 2002 г.

Том 10

4'2011

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала
Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)
Я.Л. Габинский (Екатеринбург)
Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

Ж.Д. Кобалава (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)
Ю.И. Бузиашвили (Москва)
Ю.А. Васюк (Москва)
В.Р. Вебер (Великий Новгород)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
А.С. Галявич (Казань)
М.Г. Глезер (Москва)
А.П. Голиков (Москва)
Ю.И. Гринштейн (Красноярск)
А.Д. Деев (Москва)
П.Я. Довгалецкий (Саратов)
В.С. Задионченко (Москва)
Ж.Д. Кобалава (Москва)
В.В. Кухарчук (Москва)
В.И. Маколкин (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
С.Ю. Марцевич (Москва)
С.В. Недогода (Волгоград)
В.И. Подзолков (Москва)
Г.И. Симонова (Новосибирск)
И.Е. Чазова (Москва)
В.Б. Чумбуридзе (Тбилиси, Грузия)
С.А. Шальнова (Москва)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)
В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Передовая

Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М.
Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации

Эпидемиология и профилактика

Мамутов Р.Ш., Мамараджапова Д.А., Аминов А.А., Уринов О.У.

Влияние курения на формирование смертности от основных неинфекционных заболеваний при проспективном наблюдении за популяцией мужчин 40–59 лет

Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонova Т.В., Мясников Р.П., Колмакова Т.Е., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А.

Значение маркеров доклинического поражения стенки сонной артерии для определения величины сердечно-сосудистого риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009)

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Антропова О.Н., Осипова И.В., Зальцман А.Г., Пырикова Н.В., Лобанова Н.А., Шахматова К.И.

Особенности стресс-реактивности больных артериальной гипертензией на рабочем месте

Мамедов М.Н., Строева М.В., Дидигова Р.Т., Поддубская Е.А., Ковригина М.Н.

Сердечно-сосудистый риск и метаболические нарушения: подбор антигипертензивной терапии с учетом коррекции двух основополагающих составляющих

Жернакова Ю.В., Мычка В.Б., Пономарев Ю.А., Толстов С.Н., Тишина Е.В., Иванов К.П., Чазова И.Е.

Возможности применения прямого ингибитора ренина — алискирена у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом и артериальной гипертензией

Стаценко М.Е., Деревянченко М.В.

Две стратегии лечения артериальной гипертензии у больных вторичным хроническим пиелонефритом

Инфаркт миокарда

Кузнецова Н.В., Габинский Я.Л.

Качество жизни мужчин с инфарктом миокарда и различными видами реперфузионной терапии в зависимости от появления коронарной недостаточности

Белов В.В., Бездольнова С.Ю., Долгушин И.И.

Динамика клинико-функциональных показателей во взаимосвязи с изменениями иммунного гомеостаза у больных инфарктом миокарда при раннем назначении флувастатина

Ишемическая болезнь сердца

Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Терентьев В.П., Дюжиков А.А., Поддубный А.В., Собин С.В.

Оценка влияния “почечных” факторов риска и параметров коронарной бляшки на сердечно-сосудистый прогноз у больных с ишемической болезнью сердца

Content

Editorial

Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M.
Economic burden of cardiovascular disease in the Russian Federation

Epidemiology and Prevention

Mamutov R.Sh., Mamaradzhapova D.A., Aminov A.A., Urinov O.U.

Smoking and non-communicable disease mortality: prospective study of the population of 40–59-year-old men

Urazalina S.Zh., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Myasnikov R.P., Kolmakova T.E., Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A.

Preclinical markers of carotid atherosclerosis and cardiovascular risk assessed by the ESH/ESC scale (2003, 2007, 2009)

Original articles

Arterial hypertension

Antropova O.N., Osipova I.V., Zaltsman A.G., Pyrikova N.V., Lobanova N.A., Shakhmatova K.I.

Stress reactivity in patients with workplace hypertension

Mamedov M.N., Stroeve M.V., Didigova R.T., Poddubskaya E.A., Kovrigina M.N.

Cardiovascular risk, metabolic disturbances, and the choice of antihypertensive therapy

Zhernakova Yu.V., Mychka V.B., Ponomarev Yu.A., Tolstov S.N., Tishina E.V., Ivanov K.P., Chazova I.E.

Direct renin inhibitor aliskiren in women with menopausal metabolic syndrome and arterial hypertension

Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V.

Two strategies for arterial hypertension treatment in patients with secondary chronic pyelonephritis

Myocardial infarction

Kuznetsova N.V., Gabinsky Ya.L.

Quality of life and coronary insufficiency in men with myocardial infarction and coronary reperfusion

Belov V.V., Bezdol'nova S.Yu., Dolgushin I.I.

Dynamics of clinical, functional, and immune parameters in patients with myocardial infarction and early fluvastatin administration

Coronary heart disease

Batyushin M.M., Levitskaya E.S., Terentyev V.P., Dyuzhikov A.A., Poddubnyi A.V., Sobin S.V.

Renal risk factors, coronary plaque parameters, and their effects on cardiovascular prognosis in patients with coronary heart disease

Батыралиев Т.А., Фетцер Д.В.,
Преображенский Д.В., Кочак А., Беленков Ю.Н.
Среднеотдаленные результаты чрескожных
коронарных вмешательств с имплантацией
стандартного металлического стента “Ephesos II”
у больных ишемической болезнью сердца

Сердечная недостаточность

Амброзио Г. и соавт.

Терапия бета-адреноблокатором небивололом
и профилактика острых ишемических
осложнений у пожилых пациентов с сердечной
недостаточностью

Метаболический синдром

Иванов К.П., Мычка В.Б., Жернакова Ю.В.,
Тишина Е.В., Толстов С.Н., Масенко В.П.,
Чазова И.Е.

Перспективы лечения нарушения толерантности
к глюкозе у больных с метаболическим синдромом

Стародубова А.В., Кисляк О.А., Матюхина М.Н.
Динамика показателей липидного и углеводного
обменов у женщин с менопаузальным
метаболическим синдромом на фоне
антигипергликемической терапии

Разное

Лифшиц Г.И., Данилкина С.Т., Гуськова Е.В.,
Воронина Е.Н., Филипенко М.Л.

Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза,
с параметрами периферического гемостаза
и предрасположенностью к атеротромбозам
у пациентов с сердечно-сосудистыми
заболеваниями

Исследования

Фендрикова А.В., Скибицкий В.В.

Эффективность оригинального препарата
триметазидина МВ у пациентов со стабильной
ишемической болезнью сердца и сохраняющимися
на фоне применения генериков триметазидина
приступами стенокардии (исследование ЭТАЛОН)

Мнение по проблеме

Аверков О.В., Шевченко И.В., Мирилашвили Т.Ш.,
Кобалава Ж.Д.

Венозные тромбозы и эмболии у больных
с сердечной недостаточностью

Абасова Л.И., Дашдамиров Р.Л., Бахшалиев А.Б.
Артериальная гипертензия и метаболический
синдром. Особенности антигипертензивной
терапии

Сергиенко И.В.

Тактика лечения при неэффективности
монотерапии статинами

Леонова М.В.

Современный взгляд на амлодипин и новые
препараты S-амлодипина

Обзоры

Рябов В.В., Оюнаров Э.О., Марков В.А.

Рефрактерная постинфарктная ишемия миокарда:
возможности терапии

Юренева С.В., Мычка В.Б., Ильина Л.М.,
Толстов С.Н.

Особенности факторов риска сердечно-сосудистых
заболеваний у женщин и роль половых гормонов

63

Batyrallyev T.A., Fetzer D.V., Preobrazhenskiy D.V.,
Kochak A., Belenkov Yu.N.

Middle-term results of percutaneous coronary
intervention with standard metallic stent “Ephesos II”
implantation in patients with coronary heart disease

Heart failure

69

Ambrosio G. et al.

β-blockade with nebivolol for prevention of acute
ischaemic events in elderly patients with heart failure

Metabolic Syndrome

77

Ivanov K.P., Mychka V.B., Zhernakova Yu.V.,
Tishina E.V., Tolstov S.N., Masenko V.P., Chazova I.E.

Perspectives of impaired glucose tolerance management
in patients with metabolic syndrome

83

Starodubova A.V., Kislyak O.A., Matyukhina M.N.

Dynamics of lipid and carbohydrate metabolism
parameters in women with menopausal metabolic
syndrome, receiving glucose-lowering therapy

Miscellaneous

90

Lifshits G.I., Danilkina S.T., Guskova E.V.,
Voronina E.N., Filipenko M.L.

Hemostasis protein-coding genes, peripheral hemostasis
parameters, and atherothrombosis predisposition
in patients with cardiovascular disease

Trials

96

Fendrikova A.V., Skibitskiy V.V.

Effectiveness of the original trimetazidine MR
in patients with stable coronary heart disease and angina
attacks resistant to trimetazidine generics (ETALON
study)

Opinion upon problem

101

Averkov O.V., Shevchenko I.V., Mirilashvili T.Sh.,
Kobalava Zh.D.

Venous thromboembolism in patients with heart failure

107

Abasova L.I., Dashdamirov R.L., Bakhshaliev A.B.

Arterial hypertension and metabolic syndrome: specifics
of antihypertensive therapy

110

Sergienko I.V.

Ineffective statin monotherapy: alternative therapeutic
strategy

117

Leonova M.V.

Modern views on amlodipine and new S-amlodipine
medications

Reviews

121

Ryabov V.V., Oyunarov E.O., Markov V.A.

Refractory post-infarction myocardial ischemia:
treatment potential

128

Yureneva S.V., Mychka V.B., Ilyina L.M., Tolstov S.N.

Cardiovascular risk factors in women and the role of sex
hormones

Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации

Р.Г. Оганов, А.В. Концевая*, А.М. Калинина

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Москва, Россия

Economic burden of cardiovascular disease in the Russian Federation

R.G. Oganov, A.V. Kontsevaya*, A.M. Kalinina

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Анализ социально-экономического ущерба от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации (РФ) в 2006-2009 гг.

Материал и методы. При анализе экономического ущерба от ССЗ в России учитывали прямые затраты и потери в экономике, связанные с ССЗ. В состав прямых затрат включили затраты на госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи, амбулаторные посещения, высокотехнологичную медицинскую помощь, а также на медикаментозную терапию на амбулаторном этапе лечения. Потери в экономике, ассоциированные с ОКС, включали потери валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие смерти в трудоспособном возрасте и временной нетрудоспособности, а также выплаты пособий по инвалидности.

Результаты. Суммарный экономический ущерб от ССЗ в 2008-2009 гг. превысил 1 трлн. руб., что соответствовало 3 % ВВП РФ за соответствующий период. Только одна пятая (21,3 %) всего экономического ущерба от ССЗ в 2009г — это прямые затраты системы здравоохранения, 78,7 % суммарного экономического ущерба от ССЗ — косвенные затраты — потери в экономике, связанные с преждевременной смертностью мужчин в трудоспособном возрасте.

Заключение. Значительный экономический ущерб от ССЗ оправдывает целесообразность большего инвестирования средств в профилактические программы для снижения риска ССЗ и в программы совершенствования медицинской помощи, что будет способствовать снижению риска смерти в трудоспособном возрасте.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, экономический ущерб, затраты системы здравоохранения.

Aim. To analyze the social and economic burden of cardiovascular disease (CVD) in the Russian Federation for the period of 2006-2009.

Material and methods. The analysis of the economic CVD burden included direct spending and economic loss related to CVD. Direct spending included hospitalization, ambulance service use, out-patient visits, high medical technologies, and out-patient pharmaceutical treatment. Economic loss included the loss in gross domestic product (GDP) due to death or disability in working-age people, as well as the disability benefits.

Results. Total economic burden of CVD for 2008-2009 exceeded 1 trillion RUB, or 3 % of GDP for the respective period. Only one-fifth (21,3 %) of total economic burden of CVD in 2009 was represented by direct costs of the healthcare system. As much as 78,7 % of the total economic burden of CVD was represented by such indirect costs as economic loss, mostly due to premature mortality in working-age men.

Conclusion. Substantial economic burden of CVD in the Russian Federation requires increased funding of preventive programs, aimed at CVD risk reduction, and healthcare optimization programs. This increased funding should facilitate mortality risk reduction in the working-age population.

Key words: Cardiovascular disease, economic burden, healthcare system costs.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: akontsevaya@gnicpm.ru

[Оганов Р.Г. — главный научный сотрудник, Концевая А.В. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Калинина А.М. — руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения].

В России, как и во всем мире, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности [1,2]. При этом ССЗ связаны со значимыми социально-экономическими потерями, обусловленными расходом ресурсов здравоохранения на оказание медицинской помощи пациентам, и потерями в экономике в связи со смертью лиц трудоспособного возраста [2,3].

В экономически развитых странах одним из первых этапов обоснования целесообразности внедрения профилактических вмешательств и программ является демонстрация текущего экономического ущерба от ССЗ; эти данные используют для определения объема инвестиций в профилактику. Например, экономический ущерб от ССЗ в США оценивают в 304,6 млрд. долларов в год [2]; аналогичный показатель в объединенной Европе в 2005г составил 169 млрд. евро [3]. В России полной оценки экономического ущерба от ССЗ, включающей затраты системы здравоохранения и потери в экономике, ранее не проводили, оценивали лишь отдельные компоненты этого ущерба [4,5], либо использовали метод макроэкономического моделирования по совокупности хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) на основании показателей смертности [6].

Цель работы: определить экономический ущерб в России от ССЗ в 2006-2009 гг. с расчетом прямых затрат на оказание медицинской помощи и потерь в экономике, связанных с ССЗ.

Материал и методы

При анализе экономического ущерба от ССЗ в России учитывали прямые затраты и потери в экономике, вызванные ССЗ. В состав прямых затрат, обусловленных ССЗ, включили затраты на госпитализацию, вызовы скорой медицинской помощи (СМП), амбулаторные посещения, высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП), а также на медикаментозную терапию на амбулаторном этапе лечения. Потери в экономике, связанные с ССЗ, включали потери валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие смерти мужчин трудоспособного возраста, потери ВВП вследствие временной нетрудоспособности (ВН) и выплаты пособий по инвалидности.

Оценка экономического ущерба ССЗ проведена на основе анализа официальной статистики МЗ и СР России за 2006-2009 гг., Росстата и сборников НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН "Сердечно-сосудистая хирургия", исследования PrIndex "Мониторинг назначений врачей" и данных о смертности по базе ВОЗ (WHO mortality database) и Росстата.

Анализировали по группам кодов МКБ-10: I00-I99 — болезни системы кровообращения, I10-I13 — болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (АД), I 20-25 — ишемическая болезнь сердца (ИБС), I21-22 — инфаркт миокарда (ИМ), I60-69 — цереброваскулярные болезни (ЦВБ), I60-64 — мозговой инсульт (МИ).

Заболеваемость по данным обращаемости определяли по форме государственной статистической отчетности № 12 "Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания

лечебного учреждения" за 2006-2009 гг. Данные о госпитализациях и вызовах СМП по соответствующим кодам МКБ-10 проанализированы по данным формы государственной статистической отчетности № 14 "Сведения о деятельности стационара" за 2006-2009 гг. В этой форме содержится количество выписанных больных, проведенных койко-дней и летальных исходов, а с 2009г и количество пациентов, госпитализированных по СМП.

Объем транслюминальной ангиопластики (ТЛАП) и аортокоронарного шунтирования (АКШ) определяли по данным сборников "Сердечно-сосудистая хирургия", выпускаемых НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН [7-9].

Количество амбулаторных посещений рассчитывали следующим образом. По каждому из включенных в исследование по коду МКБ-10 определяли нормативный срок ВН [10], и затем рассчитывали среднее количество амбулаторных посещений, исходя из необходимости продления больничного листа один раз в 10 дней [11]. Зарегистрированный случай заболевания рассчитывали как одно амбулаторное обращение, а количество таких посещений определяли на основании нормативного срока ВН.

Затраты на медикаментозную терапию оценивали по данным исследования PrIndex "Мониторинг назначений врачей" компании COMCON PHARMA [<http://www.comcon-2.com/default.asp?trID=284>]. Это исследование представляет собой анкетирование рандомизированной, стратифицированной выборки врачей различных специальностей из 8 городов в соответствии с распределением специалистов в генеральной совокупности каждого. Врач заполнял анкету дневника по всем произведенным лекарственным назначениям в течение рабочего дня, продолжительность мониторинга составляет 7 рабочих дней.

Смертность изучали по базе данных ВОЗ — WHO mortality database [<http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/>] и данным Росстата. Определяли абсолютное количество летальных исходов и показатель смертности на 100 тыс. популяции, также рассчитывали показатель — "потерянные годы потенциальной жизни" (ППГЖ) в трудоспособном возрасте (число лет жизни, недожитых в трудоспособном возрасте), вследствие преждевременной смерти.

Количество случаев и дней ВН дней рассчитывали по форме государственной статистической отчетности № 16-ВН "Сведения о причинах временной нетрудоспособности" за 2006-2009 гг.

Инвалидность по поводу ССЗ определяли на основании данных о первичном выходе на инвалидность по поводу ССЗ, публикуемых в сборнике "Здравоохранение в России" [12].

Стоимости койко-дня при госпитализации, вызова СМП и амбулаторного обращения определяли с использованием программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи в 2006-2009 гг. [13-17].

Затраты на АКШ и ТЛАП рассчитывали на основании норматива финансовых затрат на оказание ВМП по разделу сердечно-сосудистая хирургия по программам оказания ВМП населению РФ в 2008-2009 гг. [18-20].

Среднюю стоимость лекарственных средств (ЛС) определяли на основе данных о предельных отпускных ценах производителей на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС. В случае если ЛС не было включено в Перечень, для расчета стоимости

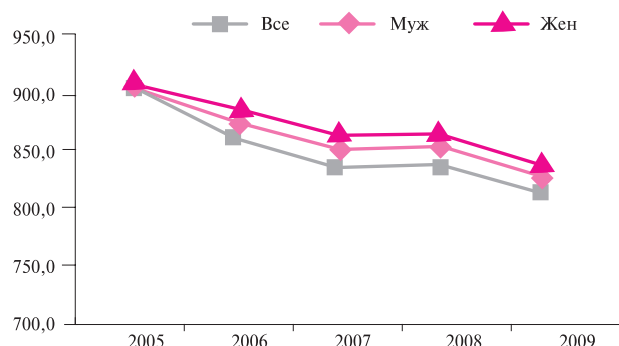


Рис. 1 Смертность от ССЗ взрослого населения России в 2005–2009 гг. (на 100 тыс. человек).

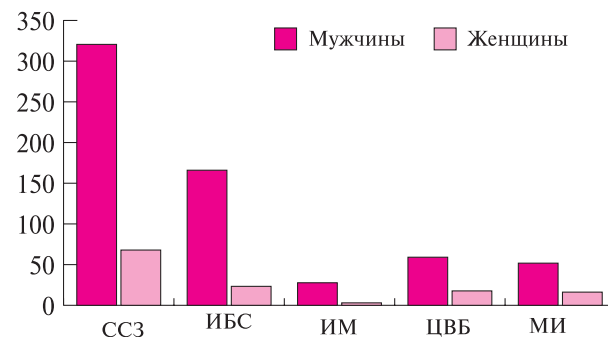


Рис. 2 Смертность от ССЗ мужчин и женщин трудоспособного возраста России в 2009 г. (на 100 тыс. человек).

его суточной дозы использовалась информация с интернет-сайта www.pharmindex.ru по состоянию на 10.08.2010г.

Величина ВВП на 1 работника в год и за 1 рабочий день определена по данным Росстата (<http://www.gks.ru/>) и Международного валютного банка (<http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2010/01/weodata/index.aspx>). Потери ВВП рассчитывали на основании ПППЖ в трудоспособном возрасте, информации о количестве занятых в экономике, ВВП и доли, занятых в экономике в трудоспособном возрасте [21].

Затраты на выплату пособий по инвалидности рассчитывали на основании фиксированного базового размера трудовой пенсии по инвалидности по данным Пенсионного фонда РФ и федерального закона «О трудовых пенсиях РФ» в соответствующем году (http://www.pfrf.ru/disability_labor_pension/).

Результаты

На первом этапе анализа экономического ущерба от ССЗ в РФ была собрана информация, необходимая для расчетов. Выявлено, что на протяжении анализируемого периода расходование ресурсов здравоохранения, связанных с ССЗ, менялось незначительно, хотя отмечена позитивная тенденция к сокращению средней длительности госпитализаций при отсутствии существенной динамики общего количества госпитализаций по поводу ССЗ. С 2006г по 2009г в 1,9 раза увеличилось количество ТЛАП, выполненных при ИБС, однако большая часть этих вмешательств производится в плановом порядке, а не при острых расстройствах коронарного кровообращения.

Смертность от ССЗ. Анализ показал, что смертность от ССЗ оказалась значимым параметром, определяющим экономический ущерб от ССЗ.

В последние годы отмечена тенденция к снижению смертности от ССЗ (рисунок 1). В целом смертность от ССЗ снизилась в период 2005–2009 гг. с 908,0 до 799,9 на 100 тыс. популяции (на 123,4). В 2006г аналогичный показатель в США составил 262,5 на 100 тыс. популяции, в 2007 — 250,4 [2], что существенно меньше, чем в России.

Снижение смертности от ССЗ преимущественно связано с сокращением смертности от ЦВБ, в то время как смертность от ИБС снизилась в меньшей степени, а показатели смертности от ИМ даже несколько увеличились.

Высокой остается смертность от ССЗ в трудоспособном возрасте, особенно среди мужчин (рисунок 2).

Если в целом в популяции показатели смертности от ССЗ были выше среди женщин (рисунок 1), то при анализе смертности в трудоспособном возрасте показано, что у мужчин она в 4,7 выше, чем у женщин (320,6 и 67,9 на 100 тыс., соответственно). Смертность от ИБС на 100 тыс. популяции трудоспособного возраста у мужчин в 7,1 раза выше, чем у женщин, от ИМ — в 9,2 раза, от ЦВБ — в 3,3, а от МИ — в 3,2 раза.

Высокая смертность от ССЗ определяла значительные потери ПППЖ в трудоспособном возрасте (таблица 1).

За счет смертности от ССЗ в трудоспособном возрасте каждый год теряется ~ 2,1–1,7 млн. лет потенциальной активной жизни. Основная доля ПППЖ в трудоспособном возрасте (~ 85 %) приходится на мужчин. В течение анализируемого периода наблюдалась благоприятная тенденция к сокращению ПППЖ в трудоспособном возрасте, связанных с ССЗ: в 2007г — на 9,8 %, в 2008г — на 1,4 %, в 2009г — на 0,8 %.

Таблица 1

ПППЖ в трудоспособном возрасте, обусловленные преждевременной смертностью от ССЗ в России в 2006–2009 гг.

	2006	2007	2008	2009
Все	2 109 598	1 901 450	1 874 368	1 706 163
Мужчины	1 798 645	1 622 175	1 595 035	1 449 808
Женщины	310 953	279 275	279 333	256 355

Таблица 2

Прямые затраты (руб.), связанные с ССЗ, в России в 2006–2009 гг.

	2006	2007	2008	2009
Госпитализации	52 687 866 932	65 791 540 889	85 283 719 607	108 960 906 642
Амбулаторные посещения	24 469 501 470	32 385 577 637	40 262 780 366	49 833 053 769
Вызовы СМП	4 032 401 858	5 614 561 440	7 410 193 577	9 425 820 614
АКШ и ТЛАП	7 517 493 500	9 451 557 500	11 701 860 500	13 714 475 500
Медикаментозная терапия	32 637 003 834	35 249 064 145	40 124 398 034	47 578 694 967
Прямые затраты, всего	121 344 267 594	148 492 301 611	184 782 952 084	229 512 951 492

в 2009г — на 8,7 % по сравнению с предыдущим годом.

Прямые затраты системы здравоохранения, связанные с ССЗ

В 2009г прямые затраты, вызванные ССЗ, превысили 229 млрд. руб. (таблица 2). На протяжении анализируемого периода эти прямые затраты выросли в ~ 2 раза, что было обусловлено преимущественно ростом тарифов, а также в некоторой степени увеличением объема ВМП. Почти половина этих затрат (47,5 %) — это затраты на госпитализации. Амбулаторные посещения и медикаментозная терапия составили 21,8 % и 20,7 % всех прямых затрат, соответственно. Затраты на реваскуляризацию и вызовы СМП определили небольшую долю всех прямых затрат, связанных с ССЗ, — 6,0 % и 4,1 %, соответственно. В исследовании структуры таких прямых затрат в Европейском союзе госпитализации определили 57 % (от 34 % до 76 % в разных странах), медикаментозная терапия — 27 %, амбулаторная помощь и СМП — 16 % затрат [3].

Наибольшие прямые затраты относились к ИБС, составив 45,3 % всех прямых затрат на ССЗ (рисунок 3). С АГ было ассоциировано 24,0 %, с ЦВБ 16,8 %, с другими ССЗ — 14,0 % прямых затрат.

Значительные прямые затраты, связанные с ИБС, обусловлены существенными затратами на госпитализации и ВМП. Второе место АГ в структуре прямых затрат обусловлено ее большой распространенностью.

Согласно результатам оценки экономического ущерба от ССЗ в России в 2003г, проведенной Всемирным банком, включавшей только прямые затраты: наибольшая доля прямых затрат была связана с ЦВБ — 20,9 %, ИБС определяла только 12,3 %

всех прямых затрат, а АГ 10,4 % [4]. Однако эти расчеты были выполнены на основе данных двух регионов Чувашии и Кемеровской области и экстраполированы на общенациональный уровень [4]; кроме того, в этом исследовании, вероятно, не учтены затраты на реваскуляризацию, которые стали активно внедрять в последние годы, и медикаментозную терапию, которая достаточно дорогостоящая. По данным зарубежных исследований, в структуре экономического ущерба от ССЗ затраты на ИБС превышают затраты на ЦВБ [3,22].

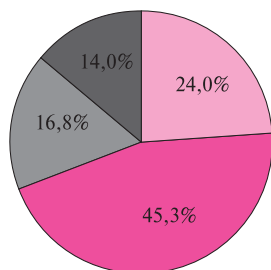
Непрямые затраты системы здравоохранения, связанные с ССЗ. В 2008 г. непрямые затраты, связанные с ССЗ, составили ~ 990 млрд. руб., а в 2009г — 846 млрд. руб., что в несколько раз больше, чем все прямые затраты на ССЗ (таблица 3). В 2007г и 2008г непрямые затраты, выросли на 10,8 % и 25,0 %, в 2009г сократились на 14,5 % по сравнению с предыдущим годом. Эти изменения непрямых затрат в основном были обусловлены динамикой ВВП.

ИБС определяет 39,8 % всех непрямых затрат, АГ — 7,2 %, ЦВБ — 17,2 %, другие ССЗ — 35,8 % всех непрямых затрат (рисунок 4).

Значительная доля ИБС в структуре непрямых затрат обусловлена, прежде всего, смертностью от острых и хронических форм ИБС мужчин в трудоспособном возрасте.

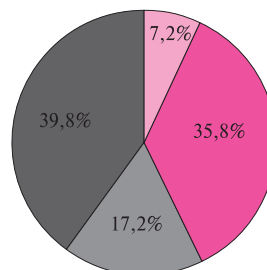
Экономический ущерб от ССЗ в РФ в 2006–2009 гг. В 2008–2009 гг. экономический ущерб от ССЗ в России превысил 1 трлн. руб., что соответствовало 2,8 % всего ВВП страны в эти годы (таблица 4).

Это ВВП, производимый 2,6 млн. чел занятых в экономике в течение года. Только одна пятая (21,3 %) всего экономического ущерба от ССЗ



■ АГ ■ ИБС ■ ЦВБ ■ Другие ССЗ

Рис. 3 Структура прямых затрат на ССЗ в России в 2009г (по заболеваниям).



■ АГ ■ ИБС ■ ЦВБ ■ Другие ССЗ

Рис. 4 Структура непрямых затрат на ССЗ в России в 2009г (по заболеваниям).

Таблица 3

Непрямые затраты (руб.), связанные с ССЗ, в России в 2006–2009 гг.

	2006	2007	2008	2009
Потери ВВП в связи с преждевременной смертностью	630 280 375 264	687 087 056 050	860 872 855 616	728 075 219 877
Потери ВВП в связи с ВН	83 830 725 825	104 067 184 785	127 864 423 577	117 416 097 690
Выплаты пособий по инвалидности	602 187 300	666 792 000	833 761 500	1 054 052 916
Непрямые затраты, всего	714 713 288 389	791 821 032 835	989 571 040 693	846 545 370 483

Таблица 4

Экономический ущерб (руб.) от ССЗ в России в 2006–2009 гг.

	2006	2007	2008	2009
Прямые затраты системы здравоохранения				
Абсолютные значения	121 344 267 594	148 492 301 611	184 782 952 084	229 512 951 492
Доля ВВП, %	0,45	0,45	0,45	0,59
Непрямые затраты системы здравоохранения				
Абсолютные значения	714 713 288 389	791 821 032 835	989 571 040 693	846 545 370 483
Доля ВВП, %	2,66	2,39	2,40	2,17
Экономический ущерб				
Абсолютные значения	836 057 555 983	940 313 334 446	1 174 353 992 777	1 076 058 321 975
Доля ВВП, %	3,1	2,8	2,8	2,8

в 2009г — прямые затраты здравоохранения, 78,7 % суммарного экономического ущерба ССЗ — косвенные затраты — потери в экономике, связанные, прежде всего, с преждевременной смертностью мужчин в трудоспособном возрасте. В 2009г прямые затраты системы здравоохранения, на ССЗ, составили 0,59 % ВВП, а непрямые затраты в экономике — 2,17 % ВВП. По данным оценки экономического ущерба от ССЗ в объединенной Европе, прямые затраты здравоохранения составили 62 % всех затрат на ССЗ, потери ВВП — 21 % [3]. Таким образом, в России структура экономического ущерба от ССЗ отличается от таковой в Европе и США. Там из-за того, что смерть от ССЗ наступает преимущественно в возрасте старше трудоспособного [2], а затраты на оказание медицинской помощи достаточно высоки как вследствие большого объема выполняемых ревакцинаций и других ВМП, так и по причине высоких тарифов на оказание медицинской помощи, в структуре ущерба преобладают затраты системы здравоохранения.

Заключение

Таким образом, впервые выполнена комплексная оценка экономического ущерба от ССЗ в России, включающая анализ затрат системы здравоохранения и потери в экономике вследствие смерти в трудоспособном возрасте, ВН и выплат пособий по инвалидности. Продemonстрирован значительный экономический ущерб от ССЗ, который в 2008–2009 гг. превысил 1 трлн. руб. и составил 3 % ВВП России.

Экономический ущерб ССЗ в значительной степени определяется потерями ВВП от преждевре-

менной смертности, связанной с ССЗ в трудоспособном возрасте. Этот косвенный ущерб не так очевиден, как прямые затраты здравоохранения, но не менее значим для экономики страны в целом, т. к. безвозвратная потеря трудового потенциала страны — это всегда угроза социальному и экономическому благосостоянию общества.

Значительный экономический ущерб от ССЗ определяет целесообразность большего инвестирования средств как в профилактические программы, направленные на снижение риска ССЗ, так и в программы по совершенствованию медицинской помощи, что будет способствовать снижению риска смерти в трудоспособном возрасте.

Результаты расчетов, выполненных в этом исследовании, можно использовать для планирования размеров инвестиций в программы профилактики и совершенствования медицинской помощи. Целесообразен мониторинг экономического бремени ССЗ в будущем, что позволит оценивать динамику экономических потерь общества и эффективность инвестиций в первичную и вторичную профилактику ССЗ.

Преимущества настоящего исследования:

- исследование включало оценку прямых затрат системы здравоохранения и косвенного ущерба экономике страны, связанных с ССЗ,
- при анализе использовались официальные статистические данные, собранные по всей стране: заболеваемость, госпитализации, вызовы СМП, смертность и др.

Ограничения исследования:

- часть данных, использованных в расчетах, получена методом моделирования и экстраполирования: амбулаторные посещения, вызовы СМП

за 2006-2008 гг., т. к. общероссийские данные по этим показателям отсутствуют,

— анализ затрат на медикаментозную терапию проведен по одному исследованию в 8 крупных городах России, что, возможно, не полностью отра-

жает структуру назначения препаратов в России в целом,

— затраты, ассоциированные с инвалидностью, учтены только частично (первичный выход на инвалидность).

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профил забол укреп здор 2002; 2: 3-7.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009; 119: 480-6.
3. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006; 27: 1610-9.
4. Рано умирать. Проблемы высокого уровня заболеваемости и преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний и травм в Российской Федерации и пути их решения. Международный банк реконструкции и развития. Всемирный банк 2006; 147 с.
5. Хальфин Р.А., Дмитриев В.И., Ощепкова Е.В и др. Методика расчета медико-социальной и экономической эффективности реализации программ, направленных на улучшение здоровья населения (на примере болезней системы кровообращения). Москва 2005; 32 с.
6. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. Lancet 2007; 370: 1929-38.
7. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2007. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. НЦССХ им А.Н. Бакулева. Москва 2008; 144 с.
8. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. НЦССХ им А.Н. Бакулева. Москва 2009; 161 с.
9. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2009 год. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2010; 136 с.
10. Приказ МЗ и СР от 21.08.2000 г. N 2510/9362-34 Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ-10).
11. Приказ МЗ и СР от 1.08.2007 г. N 514 “О порядке выдачи медицинскими организациями листов нетрудоспособности”.
12. Здравоохранение России 2009. Статистический сборник. Москва 2009; 365 с.
13. Постановление Правительства РФ № 885 от 30 декабря 2006 г. “О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2007 год” <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/postan/10>
14. Постановление Правительства РФ № 286 от 15 мая 2007 г. “О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2008 год” <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/postan/4>
15. Постановление Правительства РФ № 461 от 28 июля 2005 г. “О Программе Государственных гарантий оказания Гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2006 год” <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/postan/58>
16. Постановление Правительства РФ № 913 от 5 декабря 2008 г. “О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2009 год” <http://www.minzdravsoc.ru/docs/government/postan/226>
17. Информационное письмо № 20-0/10/2-10360 от 21 декабря 2009 г. “О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2010 год” <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letters/163>
18. Приказ Минздравсоцразвития России № 458н от 27 августа 2008г “О государственном задании на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет средств федерального бюджета в 2008 году” <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/629>
19. Приказ Минздравсоцразвития России от 29 декабря 2008г № 786н “О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2009 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета”.
20. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/998>
21. Приказ Минздравсоцразвития России от 30 декабря 2009г № 1047н “О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2010 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета”. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/high-tech-med/2>
22. Экономическая активность населения России (по результатам выборочных обследований). Стат.сб./Росстат. Москва 2008; 165 с.
23. Druss BG, Marcus SC, Olfson M, Pincus HA. The most expensive medical conditions in America. Health affairs 2002; 21(4): 105-11.

Поступила 21/02-2011

Влияние курения на формирование смертности от основных неинфекционных заболеваний при проспективном наблюдении за популяцией мужчин 40-59 лет

Р.Ш. Мамутов, Д.А. Мамараджапова, А.А. Аминов, О.У. Уринов*

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

Smoking and non-communicable disease mortality: prospective study of the population of 40-59-year-old men

R.Sh. Mamutov, D.A. Mamaradzhapova, A.A. Aminov, O.U. Urinov*

Uzbek Republic Specialized Cardiology Centre. Tashkent, Uzbek Republic

Цель. Изучить прогностическое значение курения на формирование “конечных точек” у мужчин 40-59 лет в течение 25-летнего проспективного наблюдения.

Материал и методы. Основой исследования послужили результаты одномоментного, эпидемиологического обследования репрезентативной выборки мужской популяции г. Ташкента в 1979-80 гг. В течение 25-летнего периода наблюдения (с момента первичного обследования до 2005г) производили выкопировку данных свидетельств о смерти умерших из числа первично обследованных мужчин 40-59 лет. Изучены показатели общей смертности (ОС), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и онкологических заболеваний (ОНЗ) и их взаимосвязь с курением.

Результаты. За период 25-летнего, проспективного наблюдения первично обследованных 862 курящих мужчин в возрасте 40-59 лет ОС составила 56,7 %. Показатели ОС у курящих в момент первичного обследования в течение 25 лет составили 34,4 случаев на 1 тыс. чел./лет наблюдения, а смертность от ССЗ и от ОНЗ — 18,7 и 7,0 случаев на 1 тыс. чел./лет, соответственно. Прогностическая значимость курения в ОС при длительном наблюдении имеет прямую зависимость. За период 25-летнего наблюдения курение увеличивало ОС и смертность от ССЗ независимо от периода наблюдения в 1,8 и 1,6 раза, а смертность от ОНЗ — от 3,5 до 4,6 раза, чем у никогда не куривших.

Заключение. Частота распространения курения среди умерших от всех причин составляла 61,2 %, в т.ч. среди умерших от ССЗ — 58,9 % и от ОНЗ -71 %. Показатели ОС среди регулярно курящих превышали аналогичный показатель среди никогда не куривших в 1,5 раза, смертности от ССЗ — в 1,6 раза, смертности от ОНЗ — в 3,3 раза. Вклад курения в формирование “конечных точек” находится в прямой линейной зависимости от продолжительности наблюдения.

Ключевые слова: смертность, факторы риска, курение, конечные точки.

Aim. To investigate the prognostic role of cigarette smoking in the end-point development during the 25-year prospective follow-up of 40-59-year-old men.

Material and methods. The baseline examination of a representative sample of Tashkent City men took place in 1979-80. During the 25-year follow-up (up to 2005), the death certificate data were collected for the deceased participants of the initial study — men aged 40-59 years at baseline. All-cause mortality, cardiovascular disease (CVD) mortality, cancer mortality, and their association with smoking were analyzed.

Results. Out of 862 participants who smoked at baseline, 56,7 % died during 25 years of the prospective follow-up. Among smokers, 25-year all-cause mortality was 34,4 per 1000 person-years, while CVD and cancer mortality was 18,7 and 7,0 per 1000 person-years, respectively. Smoking was a strong predictor of 25-year all-cause mortality: compared to never-smokers, all-cause, CVD, and cancer mortality in smokers was 1,8, 1,6, and 3,5-4,6 times higher.

Conclusion. Among all deceased participants, the prevalence of baseline smoking was 61,2 %, while among people who died from CVD or cancer, it was 58,9 % and 71 %, respectively. Among men who were regular smokers at

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: oybek_use@mail.ru

[Мамутов Р.Ш. — руководитель лаборатории ССЗ, главный врач РСЦК, Мамараджапова Д.А. — м.н.с. лаборатории, Аминов А.А. — с.н.с. лаборатории, Уринов О.У. (*контактное лицо) — м.н.с. лаборатории].

baseline, the levels of all-cause, CVD, and cancer mortality were 1,5, 1,6, and 3,3 times higher than among never-smokers. There was a direct linear association between the contribution of smoking in the end-point development and the follow-up length.

Key words: Mortality, risk factors, smoking, end-points.

Табакокурение является самой распространенной из всех известных вредных привычек [2,15]. Проблема распространения табачной эпидемии продолжает оставаться актуальной как во всем мире, так и в республике Узбекистан, что подтверждается статистическими данными [1-3]. ~ 1,1 млрд. человек в мире — курильщики, а к 2025г ожидается, что это число увеличится до 1,6 млрд. [16,17]. В Европе 38 % мужчин и 23 % женщин — курильщики [2,5]. По оценкам общая распространенность употребления табака в возрасте ≥ 15 лет в Узбекистане в 2006г составляла 10,5 %. Распространенность употребления табака среди мужчин и женщин оценивается в 20 % и 1,1 %, соответственно [1].

Курение вызывает фатальные и инвалидизирующие болезни; по сравнению с другими видами поведения, связанного с риском, определяет высокий риск преждевременной смерти. Половина из всех злостных курильщиков, в конечном счете, умирает в результате употребления табака, и половина из них умирает в трудоспособном и репродуктивном среднем возрасте, теряя до 20-25 лет жизни [4,6,7].

К настоящему времени накоплено немало фактов, свидетельствующих о тесной связи между увеличением числа курильщиков и ростом частоты онкологических, сердечно-сосудистых (ССЗ) и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [8,9,12-14]. Ожидается, что в течение следующего года табак убьет ~ 4 млн. людей во всем мире, а сегодня обуславливает каждый десятый случай смерти среди взрослых. В 2030г ожидается, что это будет каждый шестой случай или 10 млн. смертей в год, т. е. больше, чем по любой другой причине. Ежегодно в республике по причинам, связанным с потреблением табака, умирает ~ 30 тыс. человек и, если не будут приняты срочные меры, к 2020г эта цифра удвоится [10,11].

Следует отметить, что Узбекистан — одна из немногих стран, где женщины пока широко не пристрастились к курению, вследствие чего анализ потребления табачных изделий проведен среди мужчин. Несомненный научный интерес представляет изучение влияния курения на показатели смертности среди мужчин в возрасте 40-59 лет при длительном наблюдении.

Целью исследования явилось изучение прогностического значения курения сигарет на формирование “конечных точек” у мужчин 40-59 лет в течение 25-летнего проспективного наблюдения.

Материал и методы

Анализировались материалы по смертности: общей (ОС) и от ССЗ, среди репрезентативной выборки неорганизованного населения г. Ташкента, 1528 мужчин 40-59 лет, прошедших первичное эпидемиологическое обследование в 1979-1980 гг. Это исследование проведено в соответствии

с рекомендациями ВОЗ для эпидемиологических исследований с использованием унифицированных критериев оценки результатов. По таблицам случайных чисел составлена 10 % выборка из всего неорганизованного мужского населения 40-59 лет, проживающих в Юнус — Абадском районе г. Ташкента, сформированная по последним спискам избирателей, верифицированная на данном адресного стола. За намеченным к обследованию контингентом велось наблюдение по “конечным точкам” на протяжении 25 лет (05.1979г — 08.2005г). Регистрация и верификация “конечных точек” со смертельным исходом проводилась путем ежемесячного анализа “врачебных свидетельств о смерти” (форма № 106), в районном отделении ЗАГСа на всех умерших мужчин 40-59 лет. Из общего районного регистра “конечных точек”, учитывались только данные умерших из обследуемого контингента. Причину смерти, указанную в свидетельстве о смерти, уточняли при просмотре медицинской документации.

Уровень смертности в популяции рассчитывался на 1 тыс. человек-лет (чел./лет) наблюдения.

Влияние курения на смертность изучалось в 3 группах (гр.) — у курящих в настоящее время, куривших в прошлом и никогда не куривших.

Частота курящих среди первично обследованных 1528 мужчин 40-59 лет составила 56 % ($n=862$), курящих в прошлом 25,9 % ($n=396$), никогда не куривших — 17,7 % ($n=270$).

При статистической обработке массива данных использовалась система статанализа SAS с применением методов вариационной статистики: вычисление средних арифметических величин, представленных в виде $M \pm m$, где M — среднее и m — стандартная ошибка среднего, а также моды, медианы, коэффициента вариации, среднеквадратического отклонения σ , минимальных и максимальных значений показателей. Достоверность отличий сравниваемых показателей оценивалась по парному t -критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

За период 25-летнего, проспективного наблюдения первично обследованных 1528 мужчин в возрасте 40-59 лет зарегистрировано 799 случаев ОС (52,3 %). Из 862 курящих мужчин в течение 25 лет от всех причин умерло 56,7 % ($n=489$), из 396 курящих в прошлом — 52,3 % ($n=207$), а из 270 никогда не куривших — 38,2 % ($n=103$). У бывших курильщиков и продолжающих курить смерть от ССЗ определялась в 130 (30,2 %) и 266 (32,8 %) случаях, а смерть от ОНЗ в 31 (7,8 %) и 100 (11,6 %) случаях, соответственно. Среди лиц никогда не куривших выявлено 55 (20,7 %) фатальных случаев ССЗ (20,7 %) и смерти от ОНЗ — 10 (3,7 %) случаев.

Средняя частота курения в популяции составляла 56,4 %, при этом среди умерших от всех причин — 61,2 %, среди умерших от ССЗ — 58,9 % и среди умерших от ОНЗ — 71 %.

Показатели ОС у никогда не куривших составили 22,3 случаев на 1 тыс. чел./лет наблюдения ($p<0,01$),

Таблица 1

Показатели ОС у мужчин 40-59 лет за 25-летний период наблюдения

Показатель	Число первично обследованных (1528) n (%)	Из них умерли от всех причин (799) n (%)	Из них умерли от ССЗ (451) n (%)	Из них умерли от ОНЗ (141) n (%)
Курящие в настоящее время	862 (56,4)	489 (56,7) *	266 (30,8) *	100 (11,6)
Курящие в прошлом	396 (25,9)	207 (52,3) *	130 (32,8) *	31 (7,8)
Не курящие	270 (17,6)	103 (38,1)	55 (20,7)	10 (3,7)

Примечание: * - $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели смертности на 1 тыс. чел./лет и курение при 25-летнем, проспективном наблюдении

Показатели	Некурящие		Курящие		Курившие в прошлом	
	абс	‰	абс	‰	абс	‰
ОС	103	22,3	489	34,4*	207	30,9
От ССЗ	55	11,9	266	18,7*	130	19,4*
От ОНЗ	10	2,1	100	7,0*	31	4,6*
Др. заболевания	11	2,4	34	2,4	16	2,4
Др. причины	27	5,8	89	6,3	30	4,5
Количество наблюдений	270		862		396	
Количество чел./лет наблюдения	4615		14193		6693	

Примечание: * — достоверность различий относительно гр. некурящих $p < 0,05$.

куривших в прошлом — 30,9 случаев на 1 тыс. чел./лет наблюдения; у продолжающих курить и курящих в момент первичного обследования — 34,4 случаев на 1 тыс. чел./лет наблюдения ($p < 0,01$), т. е. ОС у курящих в 1,5 раза, у бросивших курить в 1,3 раза выше, чем у никогда не куривших (таблица 2). Согласно данным, среди бывших курильщиков и продолжающих курить смертность от ССЗ в 1,6 раза выше, чем среди никогда не куривших — 19,4; 18,7; 11,9 случаев на 1 тыс. чел./лет наблюдения, соответственно, ($p < 0,05$).

Смертность от ОНЗ достоверно чаще регистрируется у курящих, чем у бросивших курить и никогда не куривших — 7,0; 4,6; 2,1 случаев на 1 тыс. чел./лет, соответственно ($p < 0,05$) (таблица 2).

Курящие умирают от злокачественных новообразований в 1,4 раза чаще, чем бросившие курить и в 3,3 раза чаще, чем никогда не курившие. От несчастных

случаев и других причин курящие умирали с такой же частотой, как никогда не курившие — 6,3 и 5,8 случаев на 1 тыс. чел./лет, соответственно, ($p > 0,05$).

Для определения прогностической значимости курения в смертности при длительном наблюдении проведен сравнительный анализ курящих, куривших в прошлом и некурящих в 5-летних интервалах наблюдения. Вклад курения в показатель ОС независимо от срока наблюдения был в 1,8 раза больше, курящих в прошлом — в 1,5 раза, чем у никогда не куривших, при этом вклад курения в ОС был практически одинаковым за весь период наблюдения (рисунок 1).

Таким образом, в обследуемой популяции показатели ОС были достоверно выше у курящих и курящих в прошлом, чем у никогда не куривших при первичном обследовании и сохраняют прогностическую значимость в ОС.

Анализ влияния курения на формирование смертности показал, что у курящих и куривших в прошлом показатели смертности от ССЗ также независимо от срока наблюдения были в 1,6 раза чаще, чем у никогда не куривших. Показатели смертности от ССЗ у никогда не куривших, курящих, и куривших в прошлом в течение 5 лет составили 1,1; 1,8 и 1,4 случая на 1 тыс. чел./год, соответственно, а на протяжении 15 и 25-летних наблюдений — 5,2; 8,3; 8,0 случаев на 1 тыс. чел./год и 11,9; 18,7 и 19,6 случаев на 1 тыс. чел./год, соответственно (рисунок 2).

Влияние курения при длительном наблюдении на показатели смертности у мужчин 40-59 лет более выражено у больных ОНЗ и однозначно свидетельству-

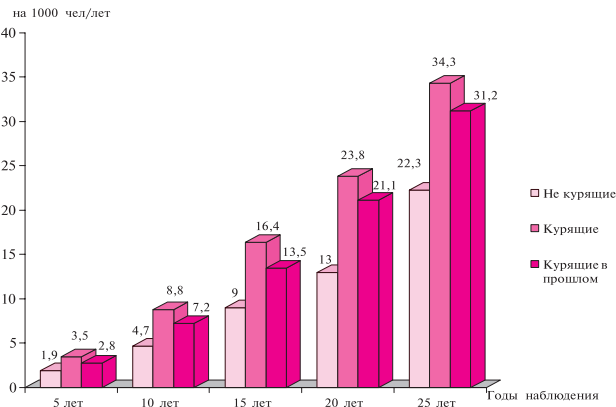


Рис. 1 Показатели ОС на 1 тыс. чел./год в зависимости от курения по результатам 25-летнего, проспективного наблюдения.

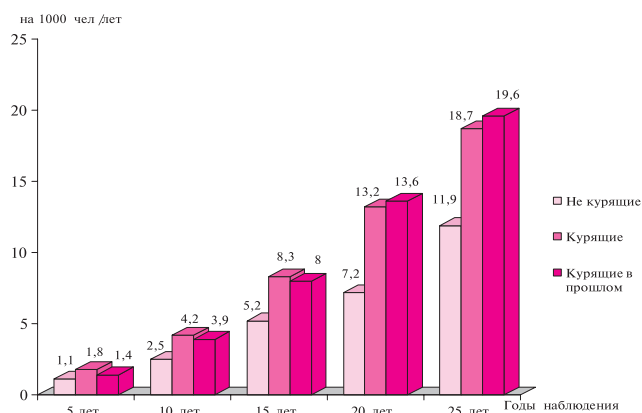


Рис. 2 Показатели смертности от ССЗ на 1 тыс. чел./год в зависимости от исходной привычки курения по результатам 25-летнего, проспективного наблюдения.

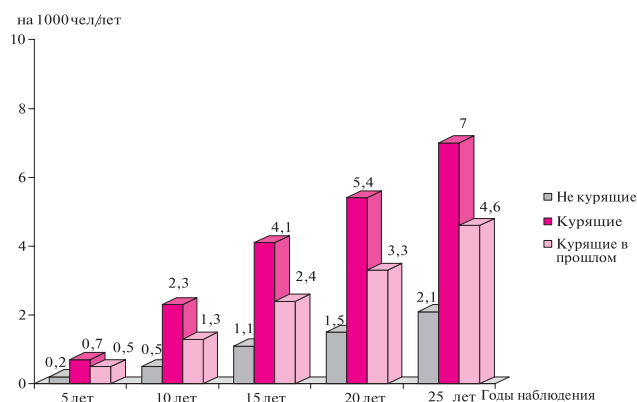


Рис. 3 Показатели смертности от ОНЗ на 1 тыс. чел./лет в зависимости от исходной привычки курения по результатам 25-летнего, проспективного наблюдения.

ет о том, что курение служит основным ФР развития ОНЗ [4,10,11].

Влияние курения на показатели смертности от ОНЗ было более выражено за период 10-15 лет наблюдения. К концу 5 лет наблюдения случаи смерти от ОНЗ у продолжающих курить выявляются в 3,5 раза чаще, куривших в прошлом — в 2,5 раза чаще, чем у лиц не когда куривших при первичном исследовании (0,2; 0,7 и 0,5 случаев на 1 тыс. чел./год, соответственно). В течение 10- и 15-летнего наблюдения у курящих смертность от ОНЗ возрастала в 4,6 и 3,7 раз, соответственно, а курящих в прошлом — в 2,6 и 2,2 раза, чем не куривших — 0,5; 2,3; 1,3 случая на 1 тыс. чел./лет и 1,1; 4,1; 2,4 случая на 1 тыс. чел./лет, соответственно ($p < 0,001$).

Смертность от ОНЗ к концу 20 и 25 лет наблюде-

ния у куривших отмечалось в 3,7 раза, у курящих в прошлом — в 2,2 раза чаще, чем среди некурящих — 1,5; 5,4; 3,3 случаев на 1 тыс. чел./лет и 2,1; 7,0 и 4,6 случаев на 1 тыс. чел./лет, соответственно (рисунок 3).

Выводы

Частота распространения курения в популяции составляла 56,4 %, в т.ч. среди умерших от всех причин — 61,2 %, умерших от ССЗ — 58,9 % и от ОНЗ — 71 %.

Показатели ОС среди регулярно курящих превышали аналогичный показатель среди никогда не куривших в 1,5 раза, смертности от ССЗ в 1,6 раза, смертности от ОНЗ в 3,3 раза.

Вклад курения в формирование “конечных точек” находится в прямой линейной зависимости от продолжительности наблюдения.

Литература

1. Махмудов Б.Х., Филипова Л.И. “Конечные точки” курения сигарет у мужчин 40-59 лет г. Ташкента. Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов: Тез. докл. Респ. науч. конф. 20-21 сентября Ташкент 2007; 70.
2. Сдерживание эпидемии: правительства и экономическая подоплека борьбы против табака (публикация Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения для Всемирного банка). Копенгаген 1999; 17-37.
3. World Heart Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report. Series 894. Geneva. Who 2000.
4. Оценка антитабачной деятельности. Всемирной организации здравоохранения. Женева 1999; 94-114.
5. WHO European country profiles on tobacco control. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2002 (document EUR 02/5041305).
6. Reto R. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. Lancet 1992; 332: 1268-78.
7. Pipe A. Tobacco control: politicking for prevention! Canad J Public Health 1992; 83(6): 397-8.
8. Резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA49.17, WHA52.18 и WHA53.16. Женева, Всемирная организация здравоохранения 1996, 1999 и 2000 гг.
9. Жуковский Г.С., Глазунов И.С., Деев А.Д. Курение и риск развития ИБС. Кардиология 1987; 11: 11-4.
10. Кемалов Р.Ф. Влияние факторов риска на развитие ИБС и инфаркта миокарда. Пробл управл здравоохран. Москва 2005;6: 81-7.
11. Махмудов Б.Х., Турсункулов Р.Т., Пягай Л.А. Распространенность табакокурения в семьях и ее динамика в Ташкенте при двукратном исследовании. Сб. тез. V -Конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ (том III) 2 сентября 2005. Ташкент 2005; 121.
12. Health. Global Action for a Tobacco Free Future. 3-8 August.-2003. Helsinki, Finland. Abstract.-P.404.(Report).
13. Lam TH, Ho SY, Hedley AJ, et al. Mortality and smoking in Hong Kong: case — control study of all adult deaths in 1998. BMJ 2001; 86(323): 1-6.
14. Lam TN, Jiang CQ, Ho SY, et al. Smoking and mortality in 81344 drivers in Guangzhou, China. Occup Environ Med 2002; 59(5): 135-8.
15. WHO Technical Report Series 862. Hypertension Control Report of a WHO Expert Committee. Geneva 1996.
16. Бабанов С.А. Табакокурение в молодежной среде и пути профилактики, Пробл соц гигиен истор мед 2002; 1: 13-4.
17. Косаров В.В., Бабанов С.А. Эпидемиологические аспекты табакокурения среди городского населения. Здравоохран РФ 2002; 6: 33-5.

Поступила 13/10-2009

Значение маркеров доклинического поражения стенки сонной артерии для определения величины сердечно-сосудистого риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009)

С.Ж. Уразалина*, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, Р.П. Мясников, Т.Е. Колмакова, Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук, С.А. Бойцов

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ “Российского кардиологического научно-производственного комплекса” Минздрава России. Москва, Россия

Preclinical markers of carotid atherosclerosis and cardiovascular risk assessed by the ESH/ESC scale (2003, 2007, 2009)

S.Zh. Urazalina*, A.N. Rogoza, T.V. Balakhonova, R.P. Myasnikov, T.E. Kolmakova, Yu.A. Karpov, V.V. Kukharchuk, S.A. Boytsov

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

Цель. Оценить степень (ст.) коррекции величины сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов, предварительно отнесенных по шкале “SCORE” к группе (гр.) низкого и умеренного риска, при включении в обязательную схему обследования у пациентов амбулаторно-поликлинического звена результатов ультразвуковых методов исследования состояния стенки сонной артерии (СА).

Материал и методы. 600 человек в возрасте 30-65 лет (женщины — 445, мужчины — 155) с низким и средним ССР по шкале “SCORE” без заболеваний, связанных с атеросклерозом и сахарным диабетом. Использование системы стратификации ССР: шкала “SCORE” и Рекомендации ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009); дуплексное сканирование СА с определением толщины комплекса “интимы-медиа” (ТКИМ) и атеросклеротических бляшек (АБ) в СА.

Результаты. Стратификация ССР по Рекомендациям ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009) выполнена в 2 этапа: (1) с учетом только обязательных исследований и (2) с применением дополнительных методов, а именно дуплексного сканирования СА. На первом этапе в гр. “низкого риска” осталось 73,8 %, в гр. “среднего риска” — 14,5 %, в гр. “высокого риска” переведены 11,7 % пациентов. После второго этапа стратификации количество пациентов распределилось практически в одинаковом соотношении: в гр. “низкого риска” — 35,7 %, “среднего риска” — 33,5 %, “высокого риска” — 30,8 %. В гр. “низкого и среднего риска” преобладали пациенты с нормальным АД (72,8 % и 83,5 %), а в гр. “высокого риска” — пациенты с АГ (56,7 %). Причиной перевода пациентов в гр. “высокого риска” явилось наличие ПОМ — наличие АБ в СА (100 %). Количество лиц “с одной АБ” составило 22,7 %. Следует отметить, что АБ выявлены у 358 (59,6 %) человек из 600, из них утолщение КИМ > 0,9 мм наблюдалось у 26 (7,2 %) чел. 2 чел. из 242 без АБ в СА имели ТКИМ > 0,9 мм (0,8 %).

Заключение. Наиболее распространенными факторами, служившими причиной перевода в гр. более высокого ССР на обоих этапах стратификации являлись дислипидемия (81,3 % и 92,5 %), курение (26,7 % и 22,2 %), абдоминальное ожирение (77,7 %) и метаболический синдром (98,5 %). Наибольший вклад в величину ССР вносит наличие АБ, тогда как вклад ТКИМ существенно меньший.

Ключевые слова: стратификация сердечно-сосудистого риска, группы сердечно-сосудистого риска.

Aim. To assess the degree of cardiovascular (CV) risk adjustment in patients with low and intermediate risk by the SCORE scale, who were further examined in accordance with the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines (2003, 2007, 2009), and also underwent carotid artery (CA) ultrasound, as an extension of the ambulatory examination protocol.

Material and methods. The study included 600 individuals aged 30-65 years (445 women, 155 men), with low to

©Коллектив авторов, 2011

E-mail: surazalina@mail.ru;

Тел: 8 985 264 28 49

[Уразалина С.Ж. (*контактное лицо) — докторант отдела возрастных проблем сердечно-сосудистой системы, Рогоза А.Н. — руководитель отдела новых методов исследования, Балахонова Т.В. — ведущий научный сотрудник отдела новых методов исследования, Мясников Р.П. — научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистой системы, Колмакова Т.Е. — научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Карпов Ю.А. — директор, Кухарчук В.В. — руководитель отдела проблем атеросклероза, Бойцов С.А. — руководитель отдела возрастных проблем сердечно-сосудистой системы].

intermediate SCORE-assessed risk, and without diagnosed atherosclerosis or diabetes mellitus. The algorithm of CV risk stratification included SCORE scale, the ESH/ESC Guidelines (2003, 2007, 2009) and duplex CA ultrasound, with intima-media thickness (IMT) and atherosclerotic plaque (AP) assessment.

Results. At the first stage of CV risk classification, which included routine examinations only, 73,8 % of the patients remained in the “low-risk” group, 14,5 % remained in the “intermediate-risk” group, and 11,7 % were moved to the “high-risk” group. After taking into account the duplex CA ultrasound results, the “low-risk”, “intermediate-risk”, and “high-risk” groups included 35,7 %, 33,5 %, and 30,8 % of the patients, respectively. In the “low-risk” and “intermediate-risk” groups, most patients had normal blood pressure levels (72,8 % and 83,5 %, respectively), while most patients in the “high-risk” group had arterial hypertension (56,7 %). The reason for moving the patients to the “high-risk” group was visualization of AP in CA (100 %). The percentage of subjects with one AP in this group was 22,7 %. In total, AP were visualized in 358 out of 600 participants (59,6 %). Out of these 358 patients, 26 (7,2 %) had IMT value >0,9 mm. Out of 242 patients without AP in CA, 2 (0,8 %) had IMT value >0,9 mm.

Conclusion. At both risk stratification stages, the most prevalent causes of moving the patients to the groups of higher CV risk were dyslipidemia (81,3 % and 92,5 %, respectively), smoking (26,7 % and 22,2 %), abdominal obesity (77,7 %), and metabolic syndrome (98,5 %). The level of CV risk was affected by AP presence to a substantially greater extent than by IMT.

Key words: Cardiovascular risk stratification, cardiovascular risk groups.

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, являются основной причиной инвалидизации и смертности в РФ. Согласно данным ВОЗ Россия относится к странам с высоким риском развития ССЗ. В 2008г в России в общем числе умерших от всех причин доля ССЗ составляла 56,1 % [1]. В арсенале клиницистов имеются специальные шкалы для стратификации риска развития ССЗ, основанные на общепринятых факторах риска (ФР): пол, возраст, курение, уровни общего холестерина крови (ОХС), артериального давления (АД). В европейских странах, в т.ч. России, применяется шкала SCORE (Systematic coronary risk evaluation) для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) [2]. Однако данная шкала, применима лишь у лиц, не имеющих доказанного атеросклероза и не учитывает всю совокупность ФР, а также поражение органов-мишеней (ПОМ). Система стратификации риска Рекомендаций Европейского общества артериальной гипертензии (ЕОАГ)/Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2003, 2007, последний пересмотр 2009), также учитывающая Фремингемскую модель, в отличие от шкалы SCORE помимо собственно ФР (существенно большего количества, чем в системе SCORE) принимает во внимание также ПОМ, наличие сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) и ассоциированных клинических состояний (АКС) и таким образом позволяет дать более точную оценку величины риска [3,4].

Необходимо отметить, что выявление ПОМ (в т.ч. и доклинических) является одним из ключевых компонентов такой системы, но частота определения этих изменений существенно зависит от чувствительности применяемых методов обследования. В Рекомендациях Российского медицинского общества артериальной гипертензии (РМОАГ) (пересмотры 2004, 2008, 2009) для определения величины риска используется основа той же системы, что и в Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК. Однако поскольку сис-

тема стратификации риска по шкале Рекомендаций РМОАГ (2010) приемлема только для лиц с артериальной гипертензией (АГ) и не дает возможности оценивать величину риска у лиц с нормальным и высоким нормальным АД, для решения задач представляемого исследования использовалась система стратификации риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, последний пересмотр 2009).

Целью настоящего исследования явилась оценка степени коррекции величины ССР у пациентов, предварительно отнесенных по шкале “SCORE” к группе (гр.) низкого и умеренного риска, по системе стратификации риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК при включении в обязательную схему обследования пациентов амбулаторно-поликлинического звена результатов ультразвуковых методов исследования (УЗИ) состояния стенки сонной артерии (СА).

В исследование были включены пациенты, принимавшие участие в научно-исследовательской программе “Апробация и внедрение в практику амбулаторно-поликлинических учреждений новых алгоритмов предупреждения, диагностики и лечения атеросклероза на примере Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы”. В результате скрининга в 12 поликлиниках ЗАО г. Москвы среди обратившихся по любому поводу к участковому терапевту пациентов были отобраны 600 человек с низким и средним ССР по шкале SCORE без наличия заболеваний, связанных с атеросклерозом и СД. Среди них были 445 женщин и 155 мужчин в возрасте 30-65 лет.

Методы исследования

I. Системы стратификации ССР.

Предварительный скрининг пациентов проводился по шкале SCORE, позволяющей оценить 10-летний фатальный риск ССЗ 2010 (рисунок 1).

По данной шкале оценка риска производится в зависимости от пола, возраста, статуса курения, систолического АД (САД) и концентрации ОХС. Риск считается низким (<

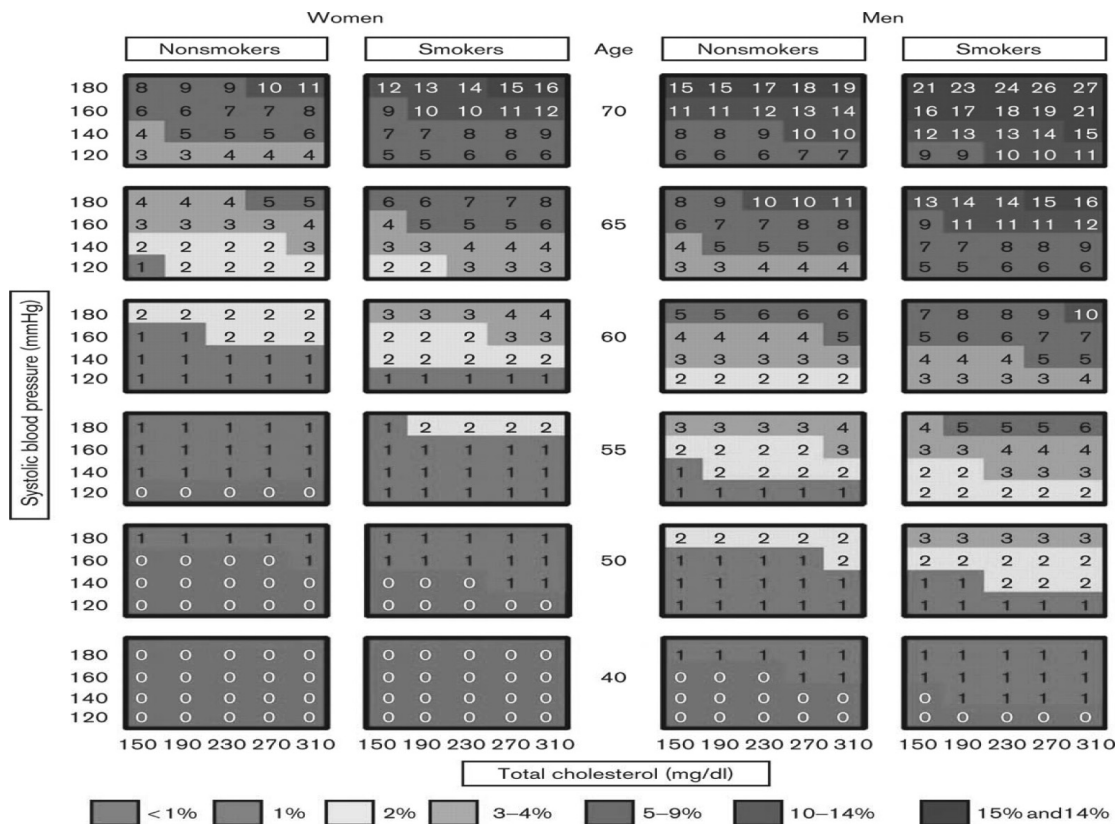


Рис. 1 Таблица SCORE для оценки 10-летнего фатального риска ССЗ.

ФР, ПОМ и ССЗ	АД (мм рт. ст.)				
	Нормальное АД 120-129/80-84	Высокое нормальное 130-139/85-89	АГ 1 степени 140-159/90-99	АГ 2 степени 160-179/100-109	АГ 3 степени ≥ 180/110
Нет	Средне-популяционный	Средне-популяционный	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Высокий доп. риск
1-2 ФР	Низкий доп. риск	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Средний доп. риск	Очень высокий доп. риск
≥ 3 ФР, ПОМ, МС или СД	Средний доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск
АКС	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск

Рис. 2 Система стратификации риска согласно Рекомендациям ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009).

1 %) и средним, если при проекции данных пациента на карту SCORE он составляет < 5 %, высоким, если он находится в пределах 5-9 % и очень высоким, если ≥10 %.

Уточнение величины ССР проводилось с помощью системы стратификации риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009) (рисунок 2).

С помощью таблицы все больные в зависимости от степени повышения АД, наличия ФР, ПОМ и АКС могут быть отнесены к одной из 4 гр. риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска. Термин “дополнительный” в данной системе используется для того, чтобы подчеркнуть, что ССР у пациентов с АГ всегда выше, чем в среднестатистической популяции.

Необходимо отметить, что в настоящем исследовании по шкале SCORE лица с “низким” и “средним” риском были объединены в одну гр. (≤5 %). В то же время при работе со шкалой Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК рассматрива-

лись отдельно понятия “низкий” и “средний” риск, которые определяют не только риск развития сердечно-сосудистой смерти, но и риск развития таких сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как мозговой инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ).

II. Инструментальные методы исследования проводились в ФГУ “РКНПК” Минздравсоцразвития России.

Дуплексное сканирование СА выполняли на аппаратах Philips IE33 и Philips iU22 линейным датчиком 11МГц с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) ($N < 0,9$ мм, согласно рекомендациям ВНОК, 2008), наличия и структуры атеросклеротических бляшек (АБ) в СА в соответствии с Рекомендациями Американского общества специалистов по эхокардиографии и Общества по сосудистой медицине и биологии (2008) [5]. При этом применялся следующий протокол исследования:

– сканирование в В-режиме общей СА (ОСА) от устья до области бифуркации, внутренней (ВСА) и наружной (НСА) СА в поперечном и продольном сечениях, исследо-

Таблица 1

Средние значения факторов ССР и частота их отклонения от нормы
у пациентов с низким и средним риском по шкале SCORE

Факторы риска	Женщины (n=445)		Мужчины (n=155)		p
	Средние значения	Кол-во лиц с отклонением от нормы (в %)	Средние значения	Кол-во лиц с отклонением от нормы (в %)	
Возраст, лет	50±6,8	-----	48±7,5	-----	0,62
ИМТ	29±5,5	75,5	29±4,0	75,4	0,52
ОТ, см	89,9±12,6	47,4	92±10,7	21,9	0,001
ОХС, ммоль/л	5,9±1,1	73	5,7±1,2	67	0,52
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6±0,87	63,8	3,52±0,95	61,2	0,34
ХС ЛВП, ммоль/л	1,44±0,33	35,2	1,23±0,38	24,5	0,61
ТГ, ммоль/л	1,48±0,65	28,3	1,79±0,93	45,1	0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	5,1±0,7	6,7	5,1±0,8	4,5	0,22
Курение, %	15,9 %	-----	45,1 %	----	0,0001
Семейный анамнез, %	13,7 %	-----	38,7 %	----	0,00001
МС, %	42,7 %	-----	45,8 %	----	0,56

вание этих артерий проводилось в импульсно-волновом доплеровском режиме и в режиме цветового доплеровского картирования для выявления АБ;

– сканирование дистального отдела ОСА (1-2 см) с обеих сторон в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (переднезадней и латеральной) в В-режиме при синхронизации изображения с ЭКГ для оценки ТКИМ;

– измерение среднего показателя ТКИМ дальней от датчика стенки в трех сердечных циклах (из полученных трех измерений с каждой стороны выбиралось максимальное); измерение ТКИМ производилось в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения Q-lab (Philips); в протоколе отражали три значения ТКИМ — справа, слева и среднее (среднее арифметическое из первых двух).

III. Биохимические тесты.

– Липидный спектр (ЛС): ОХС (N <5 ммоль/л), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (N <3 ммоль/л), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (N >1,0 ммоль/л), триглицериды (ТГ) (N <1,7 ммоль/л): ARCHitect с Systems 8000, гомогенный метод.

– Высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) (N <1,0 мг/л), определяли иммунотурбометрическим методом.

– Глюкоза плазмы натощак (N — 5,6-6,9 ммоль/л): ARCHitect с Systems 8000, глюкозоокислительный метод.

– Сывороточный креатинин (Кр) (N — для мужчин 62-115 мкмоль/л, для женщин 44-106 мкмоль/л): ARCHitect с Systems 8000, кинетический метод;

– Клиренс Кр (ККр), вычисляли по формуле Кокрофта-Гаулта (норма >60мл/мин).

В качестве нормативов биохимических показателей использовались значения, предложенные в Рекомендациях ЕОАГ/ЕОК.

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ “Statistica 6”. Данные представлены

в виде $M \pm SD$, а также частоты отклонения от нормы в %. Сравнительный анализ количественных признаков проводили с помощью непараметрического U- критерия Манн-Уитни, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения пропорций использовался точный критерий Фишера и χ^2 .

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Средний возраст мужчин и женщин достоверно не различался ($50 \pm 6,8$ и $48 \pm 7,5$ лет). Повышение индекса массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$ в обеих гр. наблюдалось у 75,5 % и у 75,4 %, т. е. в обеих гр. преобладали лица с избыточной МТ. При этом как средние значения, так и частота отклонения от нормы (%) ИМТ достоверно не различались. Однако, частота отклонения от нормы окружности талии (ОТ) оказалась у женщин больше (47,4 %), чем у мужчин (21,9 %) ($p=0,001$), хотя различий в частоте выявления метаболического синдрома (МС) не отмечалось — 42,7 % и 45,8 % соответственно ($p=0,56$).

Средний уровень ОХС у женщин и мужчин имел близкие значения — $5,9 \pm 1,1$ vs $5,7 \pm 1,2$ ммоль/л, соответственно. Не выявлено достоверных различий ни в уровне, ни в частоте отклонения от нормы ХС ЛНП — 63,8 % vs 61,2 % ($p=0,34$) и ХС ЛВП — 35,3 % vs 24,5 % ($p=0,61$). В то же время средние значения уровня ТГ — $1,48 \pm 0,65$ vs $1,79 \pm 0,93$ ммоль/л, и частота отклонения от нормы были выше у мужчин — 45,1 % vs 28,3 % ($p=0,001$).

Следует отметить, что в выборке встречалось небольшое количество лиц с повышенным уровнем глюкозы крови натощак как среди мужчин, так

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от уровня АД и от пола

	АГ (>140/90 мм рт.ст.)				Высокое нормальное АД (130-139/85-89 мм рт.ст.)				Нормальное АД (<130/85мм рт.ст.)			
	кол-во	%	САД	ДАД	кол-во	%	САД	ДАД	кол- во	%	САД	ДАД
Общее кол-во (n=600)	153	25,5	142,2± 5,8	90,7±4,6	121	20,2	132,8± 3,1	85,9±5,5	326	54,3	118,1± 7,3	78,1± 6,3
Женщины (n=445)	107	24,1	142,9± 5,0	90,6± 3,9	87	19,5	132,6± 3,0	85,5±4,9	251	56,4	118,0± 7,5	78,2±6,5
Мужчины (n=155)	46	29,7	140,3± 7,2	90,7±6,0	34	21,9	133,3±3,2	86,8± 6,5	75	48,4	118,2± 6,5	77,8± 5,4

Примечание: % отклонения от нормы вычисляли от количества человек в изучаемой гр. (женщин n=445; мужчин n=155).

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от величины ССР по шкале

Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009) без учета данных инструментальных методов исследования, позволяющих определять доклинические признаки поражения сосудистой стенки

	Женщины (n=445)		Мужчины (n=155)		Всего (n=600)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Низкий риск	n=333	74,8	n=109	70,6	n=442	73,8
АГ	20	6,1	7	6,4	27	6,2
Высокое норм. АД	66	19,8	23	21,2	89	20,1
Нормальное АД	247	74,1	79	72,4	326	73,7
Средний риск	n=63	14,4	n=23	14,9	n=86	14,5
АГ	54	85,7	20	86,9	74	86,1
Высокое норм. АД	0	----	0	----	0	----
Нормальное АД	9	14,3	3	13,1	12	13,9
Высокий риск	n=47	10,8	n=22	14,5	n=69	11,7
АГ	28	59,6	11	50	39	56,6
Высокое норм. АД	19	40,4	11	50	30	43,4
Нормальное АД	0	----	0	----	0	----

и среди женщин (2,2 % и 3,4 %). В гр. мужчин курящих лиц было существенно больше, чем в гр. женщин — 45,1 % vs 15,4 % (p=0,00001).

В зависимости от уровня АД пациенты были разделены на 3 гр.: пациенты с АГ (АД>140/90 мм рт.ст.), высоким нормальным АД (АД=130-139/85-89 мм рт.ст.) и нормальным АД (АД<130/85 мм рт.ст.). Результаты распределения пациентов в зависимости от уровня АД и пола представлены в таблице 2.

Наибольшее количество пациентов оказалось в гр. лиц с нормальным АД (54,3 %), в гр. с АГ и высоким нормальным АД — 25,5 % и 20,2 % соответственно. При распределении пациентов внутри этих гр. по полу получено практически равное соотношение количества мужчин и женщин: в гр. лиц с АГ — 24,1 % и 29,7 %, высоким нормальным АД — 19,5 % и 21,9 %, нормальным АД — 56,4 % и 48,4 % (для всех случаев p>0,05). Диагноз АГ был выставлен у 220 (36,6 %) человек, из них женщин было 159 (35,9 %)

из 445, мужчин — 61 (39,6 %) из 155. Антигипертензивная терапия (АГТ), согласно рекомендациям РМОАГ и ВНОК, была назначена всем пациентам с диагнозом АГ. На момент обследования в условиях РКНПК, статины были назначены лечущими врачами только 5 (0,8 %) пациентам.

Выше уже отмечалось, что у лиц с низким и умеренным риском по шкале “SCORE” вероятность недооценки ССР наиболее высока, следствием чего может быть неправильный выбор тактики лечения. В связи с этим, была проведена дополнительная двухэтапная стратификация риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009). На первом этапе риск стратифицировали с учетом результатов исследований, предлагаемых Рекомендациями ЕОАГ/ЕОК для выявления факторов ССР, но без применения специальных инструментальных методов, позволяющих определить доклинические признаки поражения сосудистой

Таблица 4

Частота одновременного определения признаков субклинического атеросклероза (ТКИМ, АБ) СА у пациентов с низким и средним ССР по шкале SCORE (n=600)

	АБ+n=358	АБ-n=242
*ТКИМ>0,9 мм	26 (7,3 %)	2 (0,8 %)
*ТКИМ<0,9 мм	332 (92,3 %)	240 (99,2 %)

Примечание: *ТКИМ — использовалось среднее значение этого параметра для каждого пациента.

Таблица 5

Распределение пациентов в зависимости от величины ССР по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009) с учетом факта наличия АБ в СА и уровня АД

	Женщины (n=445)		Мужчины (n=155)		Всего (n=600)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Низкий риск	n=169	37,9	n=45	29,1	n=214	35,7
АГ	12	7,1	4	8,9	16	7,5
Высокое АД	30	17,7	12	26,7	42	19,7
Нормальное АД	127	75,2	29	64,4	156	72,8
Средний риск	n=145	32,6	n=56	36,1	n=201	33,5
АГ	24	16,5	9	16,1	33	16,5
Высокое норм. АД	0	----	0	----	0	----
Нормальное АД	121	83,5	47	83,9	168	83,5
Высокий риск	n=131	29,5	n=54	34,8	n=185	30,8
АГ	74	56,4	31	57,4	105	56,7
Высокое норм. АД	57	43,6	23	42,6	80	43,3
Нормальное АД	0	----	0	----	0	----

Примечание: % вычисляли от количества пациентов внутри гр. мужчин, женщин, и общего числа пациентов.

стенки. Полученные результаты представлены в таблице 3.

В гр. низкого риска оказалось 73,8 % пациентов. В гр. среднего и высокого риска пациенты распределены в одинаковом соотношении: ~14,5 % и ~11,7 %. В гр. низкого риска преобладали лица с нормальным АД (73,7 %), а в гр. среднего и высокого риска пациенты с АГ (86,1 % и 56,6 %). Основной причиной перевода пациентов в гр. более высокого риска явились такие факторы, как дислипидемия (ДЛП) — повышение уровня ЛНП у 83,8 % и ТГ у 59,4 %, курение (26,7 %) и МС, который встречался в гр. среднего риска у 61,6 %, а в гр. высокого риска — у 98,5 % пациентов.

На следующем этапе была выполнена стратификация ССР с оценкой ПОМ с применением дуплексного сканирования СА. Как известно, дуплексное сканирование СА позволяет получить информацию о наличии и выраженности субклинического атеросклероза СА с помощью двух параметров: ТКИМ, а также наличия АБ. Для уточнения вклада каждого из этих параметров в возможное изменение величины ССР у лиц с низким и средним риском по шкале SCORE была сопоставлена частота выявления АБ и ТКИМ >0,9 мм. Частота АБ составила 59,6 % (358 чел. из 600), а утолщение КИМ >0,9 мм — только

в 4,6 % случаев (28 чел. из 600), что свидетельствует о большей диагностической значимости обнаружения АБ для решения этой задачи. При этом ТКИМ >0,9 мм имело место только у 7,3 % лиц с АБ (26 чел. из 358), и только у 0,8 % лиц без АБ (2 чел. из 242) (таблица 4). Вероятно, это связано с тем, что ТКИМ измерялась, согласно Рекомендациям Американского общества специалистов по эхокардиографии и Общества по сосудистой медицине (как описано выше), в дистальном отделе ОСА, в 1-2 см выше бифуркации, при этом в анализе использовались усредненные его значения. В то время как АБ могла иметь другую локализацию (например, в области бифуркации).

Результаты уточнения величины ССР с учетом оценки ПОМ с применением данных дуплексного сканирования СА и величины АД представлены в таблице 5. Следует подчеркнуть, что согласно системе стратификации риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК пациенты с АБ, т. е. ПОМ, и нормальным АД, должны быть отнесены к категории лиц со средним риском.

После уточнения величины риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК с учетом данных дуплексного сканирования СА и величины АД пациенты распределились по гр. ССР практически

в одинаковом соотношении. А именно: в гр. низкого риска оказалось 214 (35,7 %) чел. из 600, из них женщин было 169 (37,9 %) из 445, мужчин — 45 (29,1 %) из 155; в гр. среднего риска оказался 201 (33,5 %) чел., из них мужчин — 36,1 %; женщин — 32,6 %; в гр. высокого риска — 185 (30,8 %), из них мужчин — 34,8 %, женщин — 29,5 %. Необходимо отметить, что у всех пациентов, как правило, находили > 1 АБ. Среди лиц с высоким риском и высоким нормальным АД единственная АБ была обнаружена лишь у 27,5 % пациентов — у 30,9 % женщин из 57. и 20 % мужчин из 23., а среди пациентов с АГ только у 18 % — среди женщин у 22,3 % из 74 чел., среди мужчин у 6,8 % из 31 чел.

В гр. лиц низкого риска преобладали пациенты с нормальным АД — 72,8 %, из них женщины — 75,2 % и мужчины — 64,4 %, в то время как количество пациентов с АГ было минимальным (7,5 %); в гр. высокого риска, наоборот, количество пациентов с АГ было больше половины (56,7 %), а пациенты с нормальным АД отсутствовали вообще; в гр. лиц среднего риска также как и в гр. низкого риска преобладали пациенты с нормальным АД (83,5 %), при этом не было пациентов с высоким нормальным АД, а количество пациентов с АГ составило только 16,5 %.

Необходимо отметить, что среди лиц со средним риском в СА АБ обнаруживали в 99,4 % случаев. При этом пациентов с единственной АБ в данной гр. было тоже меньшинство — только 32,7 % — мужчин 12 %, женщин 28,1 %. К гр. среднего риска были отнесены также пациенты с АГ (16,5 %), но без признаков ПОМ. Причиной отнесения таких пациентов к гр. среднего риска помимо факта АГ являлось наличие дополнительно > 1 ФР. Среди этих ФР наиболее часто встречающимися были: повышение уровня ЛНП (92,5 %), абдоминальное ожирение (77,7 %) и курение (22,2 %). У лиц, отнесенных к категории высокого риска, АБ были обнаружены в 100 % случаев.

Таким образом, исследование показало, что у 60 % лиц с низким и средним значениями риска по шкале SCORE (n=360 из 600) имели место признаки субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки: АБ, ТКМ>0,9 мм или наличие этих признаков одновременно. При этом

в большинстве случаев АБ были без утолщения ТКМ. Наличие АБ в СА с учетом величины АД послужило основанием для переоценки величины ССР у изучаемой гр. пациентов.

Выводы

В результате уточнения величины ССР с помощью системы стратификации риска Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009) без применения результатов инструментальных исследований из 600 пациентов с низким и средним ССР по шкале SCORE, низкий риск был подтвержден у 73,8 %, средний у 14,5 % и высокий только у 11,7 %.

Основными факторами ССР, служившими причиной перевода лиц с низким и средним риском по шкале SCORE в гр. более высокого риска на первом этапе стратификации, без учета факторов ПОМ, были повышение содержания ЛНП у 83,8 % и ТГ у 59,4 %, наличие МС, который встречался в гр. среднего риска у 61,6 %, а в гр. высокого риска — у 98,5 % пациентов.

После уточнения величины риска по системе стратификации риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК с применением дополнительных инструментальных методов исследования, позволяющих определить признаки доклинического атеросклероза (дуплексное сканирование СА), из 600 пациентов с низким и средним ССР по шкале SCORE, низкий риск был подтвержден у 35,7 %, средний у 33,5 % и высокий у 30,8 %.

Согласно системе стратификации риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009) из 600 пациентов с низким и средним ССР по шкале SCORE, лица, имеющие ПОМ, но нормальное АД, были отнесены в гр. среднего риска. Основной причиной перевода в категорию лиц среднего риска являлось наличие АБ в СА (99,4 %), при этом лиц с единственной АБ было только 32,7 %, тогда как вклад ТКМ в определение величины ССР оказался минимальным.

Из 600 пациентов с низким и средним риском по шкале SCORE к гр. высокого риска по факту наличия ПОМ (в первую очередь по наличию АБ в СА, которые выявлены у 100 %) было отнесено 56,7 % пациентов с АГ и 43,3 % с высоким нормальным АД. При этом количество лиц с единственной АБ в этой гр. составило только 22,7 %.

Литература

1. Демографический ежегодник России. Статистический сборник 2009.
2. 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.
3. ESH-ESC Guidelines committee 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. Hypertension 2007; 25: 1105-87.
4. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. Hypertension 2009; 27: 2121-58.
5. Stein JI, Korcarz CE, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force». J Am Soc Echocardiography 2008; 21: 93-111.

Поступила 07/02-2011

Особенности стресс-реактивности больных артериальной гипертонией на рабочем месте

О.Н. Антропова¹, И.В. Осипова^{1*}, А.Г. Зальцман², Н.В. Пырикова², Н.А. Лобанова², К.И. Шахматова²

¹Алтайский государственный медицинский университет, ²НУЗ ОКБ на станции Барнаул. Барнаул, Россия

Stress reactivity in patients with workplace hypertension

O.N. Antropova¹, I.V. Osipova^{1*}, A.G. Zaltsman², N.V. Pyrikova², N.A. Lobanova², K.I. Shakhmatova²

¹Altay State Medical University, ²Barnaul Station Clinical Hospital. Barnaul, Russia

Цель. Определить особенности стресс-реактивности и оценить диагностические возможности психо-эмоциональных тестов для выявления артериальной гипертонии на рабочем месте (АГрм).

Материал и методы. Обследованы 197 пациентов с АГрм и 132 больных эссенциальной АГ (ЭАГ). В ходе исследования проводили мониторинг артериального давления (АД) в рабочие и выходные часы, стресс-реактивность оценивали в пробе “математический счет” (“МС”).

Результаты. У больных АГрм и ЭАГ при выполнении пробы МС происходило повышение систолического (САД), диастолического (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,001$), что свидетельствует о функциональном напряжении сердечно-сосудистой системы (ССС) при стрессовом воздействии. У больных с впервые выявленной АГрм по сравнению с ЭАГ отмечался больший прирост САД на 7,9 мм рт.ст. ($p < 0,005$) и ЧСС на 4,3 уд/мин ($p < 0,001$). У пациентов с длительной ЭАГ прирост САД был больше на 3,4 мм рт.ст. ($p = 0,03$), а прирост ЧСС меньше в 2 раза ($p < 0,001$). У здоровых лиц и пациентов с АГ разница между исходными и максимальными значениями САД и ДАД во время теста “МС” и мониторингирования АД была сопоставима.

Заключение. Для больных АГрм в начале заболевания характерна повышенная реактивность ССС на острый индуцированный психоэмоциональный стресс, которая при длительном течении сменяется снижением реактивности АД. Тест “МС” может использоваться в качестве метода скрининговой диагностики скрытой АГрм.

Ключевые слова: стресс-тесты, артериальная гипертония, психоэмоциональное тестирование.

Aim. To investigate the specific features of stress reactivity and diagnostic potential of psycho-emotional tests for identification of the patients with workplace arterial hypertension (WPAH).

Material and methods. The study included 197 patients with WPAH and 132 subjects with essential AH (EAH). All participants underwent blood pressure monitoring (BPM) during work and leisure hours and stress reactivity assessment (count test).

Results. In WPAH and EAH patients, the count test resulted in increased systolic (SBP), diastolic (DBP) BP, and heart rate (HR) ($p < 0,001$), which was an evidence of stress-related functional cardiovascular reaction. In subjects with new-onset WPAH, compared to EAH patients, the SBP and HR increases were greater by 7,9 mm Hg ($p < 0,005$) and 4,3 bpm ($p < 0,001$), respectively. In patients with long-term EAH, SBP increase was greater by 3,4 mm Hg ($p = 0,03$), with a halved HR increase ($p < 0,001$). In healthy controls and AH patients, the differences between baseline levels of SBP and DBP, peak levels during the count test, and BMP levels for work hours were comparable.

Conclusion. The patients at early WPAH stages were characterized by increased cardiovascular reaction to acute induced psycho-emotional stress. At the later WPAH stages, BP reactivity was reduced. The count test could be used as a screening tool in patients with undiagnosed WPAH.

Key words: Stress tests, arterial hypertension, psycho-emotional testing.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: iosipova@imex.ru;
i.v.osipova@gmail.com
Тел./факс: 8 (385) 22-66-75-07

[Антропова О.Н. — доцент кафедры факультетской терапии, Осипова И.В. (*контактное лицо) — зав. кафедрой факультетской терапии, Зальцман А.Г. — главный врач, Пырикова Н.В. — врач-профилактик, Лобанова Н.А. — врач функциональной диагностики, Шахматова К.И. — врач функциональной диагностики].

Применение различных видов нагрузочных тестов у здоровых людей и больных артериальной гипертензией (АГ) позволяет получать важную дополнительную информацию не только о функциональном состоянии и резервных возможностях сердечно-сосудистой системы, но в ряде случаев оценивать прогноз и риск развития заболевания [1]. У больных АГ величина артериального давления (АД) при стрессе ассоциирована с высокой активностью альдостерона и ренина, а также толщиной стенок левого желудочка (ЛЖ), его массой (ММ ЛЖ) [2] и с соотношением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в сонной артерии (СА) [3]. С ростом систолической реактивности АД связан уровень кортизола [3].

В ряде работ продемонстрирована валидность стресс-тестов и их диагностическая ценность при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Наиболее часто в клинической практике для диагностики ССЗ используется тест “математический счет” (тМС) [1;4] и метод Georgiades A, et al., 2000, основанный на моделировании отрицательных эмоций при публичном выступлении [5]. Стресс-тесты, или психоментальное тестирование, позволяют диагностировать у пациентов с АГ изменения гемодинамики уже на ранних стадиях, а также выделить среди пациентов со стресс-индуцированной АГ лиц с высокими стрессовыми реакциями и неблагоприятным клинико-функциональным статусом [1,6,7].

Целью исследования было выявить особенности стресс-реактивности и оценить диагностические возможности психоэмоциональных тестов для диагностики АГ на рабочем месте (АГрм).

Материал и методы

На базе НУЗ ОКБ на станции Барнаул обследованы 430 мужчин. Критериями включения в исследование были: мужской пол; возраст 20–55 лет; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: симптоматическая АГ; гипертонический криз, ухудшение течения АГ; III степень (ст.) АГ; наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и других ассоциированных клинических состояний (АКС), сахарный диабет (СД); нарушения сердечного ритма (НСР) высоких градаций; хронические заболевания с функциональной недостаточностью органов и систем; острые заболевания; отказ от участия в исследовании. Было выполнено мониторирование АД в рабочие и свободные часы 430 пациентам; из них 211 больных с ранее диагностированной АГ и 219 человек без установленного на момент исследования ССЗ. В зависимости от результатов этого обследования пациенты были распределены на группы (гр.). У 101 мужчины были нормальные значения АД в выходные и рабочие часы, и эти пациенты в дальнейшем не обследовались.

I группу (гр.) составили 197 человек с АГрм; диагноз АГрм ставили, если уровень среднесуточного АД был $> 135/85$ мм рт.ст. и разница между показателями среднего АД, полученными в рабочие и свободные часы, составляла $\geq 8/5$ мм рт.ст. Во II гр были включены 132 пациента

с эссенциальной (ЭАГ), которая диагностировалась по результатам мониторирования АД и измерения АД на плановых врачебных осмотрах. Средний возраст пациентов I и II гр. составил $43,9 \pm 8,4$ и $45,7 \pm 9,9$ лет, соответственно.

Среди пациентов I и II гр. у 38,6 % и 31,8 % мужчин, соответственно, была впервые диагностирована АГ. Остальные 61,4 % и 68,2 % пациентов I и II гр., соответственно, имели длительную АГ, диагностированную > 1 года назад по данным офисного измерения АД или суточного мониторирования (СМ) АД в выходной день. У большинства пациентов (62,0 % и 60,0 %) с длительной АГрм и ЭАГ анамнез заболевания был < 5 лет; продолжительность болезни 5–9 лет имели 19,0 % и 18,9 % больных в I и II гр., соответственно, а у остальных 19,0 % и 21,1 % обследованных длительность повышения АД составляла > 10 лет. Среди лиц с АГрм у 59,9 % пациентов выявлена I стадия (стд.) болезни, у 40,1 % — II стд., во II гр. I и II стд. имели по 50,0 % больных. На момент включения в исследование все пациенты имели I ст. АГ. В анамнезе повышение АД I ст. имели ~ половины пациентов обеих гр., II ст. АГ — у 42,6 % и 42,4 % мужчин I и II гр., соответственно, у остальных 5,1 % и 8,3 % пациентов I и II гр. отмечалось повышение АД III ст. При анализе медикаментозной терапии выявлено, что большинство пациентов с длительной АГ принимали антигипертензивные препараты (АГП) ситуационно (чаще препараты короткого действия), лишь четверть больных (24,8 % и 25,6 % в I и II гр., соответственно) получали рекомендуемую терапию регулярно. У пациентов, постоянно принимающих медикаментозную терапию, она была сопоставима в обеих гр.

В качестве стресс-теста использовался “тМС”, показавший информативность у данной категории пациентов [8]. Этот тест представлял собой устное вычитание однозначного числа (7) из трехзначного (624) с переключением внимания в условиях дефицита времени, помех и критики работы исследуемого на протяжении последующих 3 мин [9]. АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировались исходно, в конце 1-ой, 2-ой и 3-ей мин счета. За исходные принимались средние значения АД и ЧСС за последние 30 мин, предшествующие исследованию (результаты 3-х измерений через 15 мин). Затем проводился расчет прироста показателей АД и ЧСС между исходными данными и максимальными значениями в абсолютных величинах и в %.

Результаты и обсуждение

Были рассмотрены показатели гемодинамики в процессе психоэмоционального тестирования у пациентов с впервые выявленной АГ (таблица 1).

Исходные показатели диастолического АД (ДАД) и ЧСС у больных обеих гр. были сопоставимы, а систолическое АД (САД) у пациентов I гр. было меньше на 4,8 % ($p=0,04$), чем во II гр. У больных АГрм и ЭАГ при выполнении “тМС” происходило повышение САД, ДАД и ЧСС ($p<0,001$), что свидетельствует о функциональном напряжении ССС (активация симпатической нервной системы) при стрессовом воздействии [1].

В большом количестве исследований с привлечением здоровых добровольцев показано существо-

Таблица 1

Показатели гемодинамики у больных с впервые диагностированной АГ в процессе психоэмоциональной нагрузочной пробы

Показатель	I гр. (АГрм), n=76	II гр. (ЭАГ), n=42
САД исх (мм рт.ст.)	124,6±11,9	130,9±20,3^
САДмакс (мм рт.ст.)	141,5±19,5*	139,9±18,1*
ΔСАД (мм рт.ст.)	16,9±12,3	9,0±7,2^^^
ДАД исх (мм рт.ст.)	69,5±11,7	83,6±14,5^^^
ДАД макс (мм рт.ст.)	78,9±9,4*	90,8±10,8*^^^
ΔДАД (мм рт.ст.)	9,6±6,8	7,2±5,4
ЧСС исх (уд/мин)	78,3±10,2	75,2±5,8
ЧСС макс (уд/мин)	87,9±12,4*	83,2±5,2*^
ΔЧСС (уд/мин)	9,0±7,0	4,7±2,1^^^

Примечание: исх — исходное значение показателя, макс — максимальное значение показателя при стресс-тесте, Δ — прирост показателя в ходе стресс-теста; * (p<0,001) — статистическая достоверность с исходным показателем, ^ (p<0,05), ^^ (p<0,001) — статистическая достоверность различий с показателем I гр.

Таблица 2

Показатели гемодинамики у больных с длительной АГ в процессе психоэмоциональной нагрузочной пробы

Показатель	I гр. (АГрм), n=121	II гр. (ЭАГ), n=90
САД исх (мм рт.ст.)	139,6±12,6	132,2±15,1
САДмакс (мм рт.ст.)	151,0±12,7*	147,4±17,8*
ΔСАД (мм рт.ст.)	11,9±8,3	15,3±9,5^
ДАД исх (мм рт.ст.)	86,5±8,4	85,1±9,2
ДАД макс (мм рт.ст.)	95,9±9,2*	94,8±9,8*
ΔДАД (мм рт.ст.)	9,4±5,4	9,8±7,8
ЧСС исх (уд/мин)	74,3±14,9	77,6±8,0
ЧСС макс (уд/мин)	88,2±10,2*	79,4±7,2*^^^
ΔЧСС (уд/мин)	12,1±7,6	6,0±4,6^^^

Примечание: исх — исходное значение показателя, макс — максимальное значение показателя при стресс-тесте, Δ — прирост показателя в ходе стресс-теста; * (p<0,001) — статистическая достоверность с исходным показателем, ^ (p<0,05), ^^ (p<0,001) — статистическая достоверность различий с показателем I гр.

венное повышение уровня САД и ЧСС во время экспериментального стресса, коррелирующее с повышением уровня норадреналина и кортизона [10]. Особенностью пациентов с АГрм является более выраженная реакция ЧСС на смоделированный психоэмоциональный тест.

При этом у больных АГрм по сравнению ЭАГ отмечался больший прирост САД на 7,9 мм рт.ст. (p<0,005) и ЧСС на 4,3 уд/мин (p<0,001). Таким образом, у пациентов с АГрм на ранних стадиях отмечается больший рост стресс-реактивности, чем во II гр.

Анализ показателей гемодинамики в процессе тМС у больных с длительной АГ в I и II гр. представлен в таблице 2. У данной категории пациентов сохраняется гипертензивная реакция в ходе тМС: САД повысилось на 11,9±8,3 и 15,3±13,5 (p<0,001) мм рт.ст., а ДАД на 9,4±5,4 и 9,8±7,8 (p<0,001) мм рт.ст. в I и II гр., соответственно. Следует отметить, что у пациентов с длительной ЭАГ прирост САД был больше на 3,4 мм рт.ст. (p=0,03), чем в I гр. В ответ на психоэмоциональ-

ную нагрузку у пациентов I и II гр. отмечалось увеличение ЧСС на 12,1±7,6 и 6,0±5,6 уд/мин (p<0,001), соответственно. Прирост ЧСС у больных с АГрм был больше в 2 раза (p<0,001), чем во II гр.

Таким образом, острая психоэмоциональная нагрузка у больных длительной АГрм по сравнению со II гр. приводит к меньшему приросту САД, но большему приросту ЧСС. Такое снижение реактивности АД во время пробы тМС, может свидетельствовать о развитии истощения симпатического отдела вегетативной нервной системы и функциональной десимпатизации [1]. Возможно, исходно эти пациенты имеют повышенную стресс-реактивность, которая истощается в условиях длительной гиперсимпатикотонии, обусловленной рабочей нагрузкой.

Представляется интересным сравнить гемодинамические сдвиги, возникающие у пациентов обеих гр. при остром индуцированном стрессе (тМС) и во время рабочей смены. У здоровых лиц и пациентов с АГрм разница между исходны-

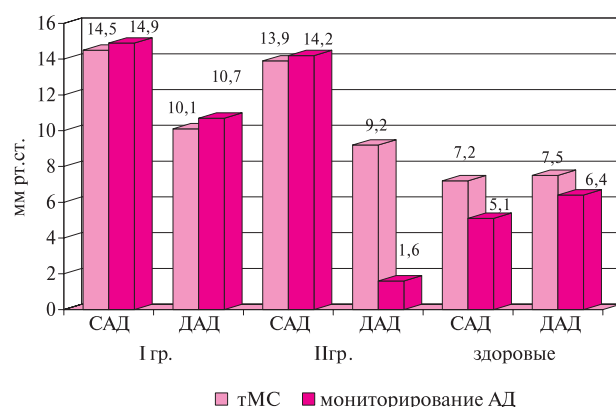


Рис. 1 Приросты АД во время тМС и рабочей смены у больных I гр.

ми и максимальными значениями и САД и ДАД во время тМС и мониторинга АД на рм была сопоставима (рисунок 1). Это может иметь большое значение в диагностике гипертензивных состояний у лиц операторских профессий. Так как приросты гемодинамических показателей при нагрузочном тМС и мониторинге АД были сопоставимы, метод психоэмоционального тестирования, требующий минимальных технических и временных затрат, может использоваться в качестве скринингового обследования [11].

При анализе полученных данных был проведен поиск возможной зависимости реакции показателей гемодинамики при тестировании и ФР ССЗ. На выраженность стресс-индуцированных гемодинамических сдвигов у пациентов с АГрм влияют:

- возраст: прирост САД имел прямую корреляционную зависимость от возраста ($r=0,4$, $p=0,01$);
- липидные факторы и доклинические маркеры атеросклероза: индекс атерогенности имел корреляционную зависимость с приростом САД ($r=0,5$, $p=0,001$) и ДАД ($r=0,4$, $p=0,009$), прирост ДАД имел связь с ТКМ СА ($r=0,3$, $p=0,05$);
- ранний сердечно-сосудистый анамнез: пациенты с отягощенным анамнезом имели больший прирост САД на 35,0 % ($p=0,001$);
- абдоминальное ожирение (АО): больные с АО имеют большие приросты САД и ЧСС на 33,8 % ($p=0,001$) и 25,4 % ($p=0,001$), соответственно;

Литература

1. Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Коваленко О.В. и др. Информативность психоэмоциональной нагрузочной пробы "математический счет" и ручной дозированной изометрической нагрузки в диагностике стресс-зависимости у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Артер гипертенз 2003; 9(3): 98-101.
2. Lim PO, Donnan PT, MacDonald TM. Aldosterone to rennin ratio as a determinant of exercise blood pressure response in hypertensive patients. J Hum Hypertens 2001; 15(2): 119-23.
3. Gianaros PJ, Bleil ME, Muldoon MF, et al. Is cardiovascular

reactivity associated with atherosclerosis among hypertensives? Hypertension 2002; 40(5): 742-7.

курение: у курящих больных АГ имеется прирост САД больший на 35,0 % ($p=0,001$) по сравнению с некурящими.

Полученные результаты находят подтверждение в источниках литературы. По данным [12], при уровне АД, обусловленном стрессом, происходит более выраженное развитие атеросклеротических изменений СА. Связывают реактивность АД на фоне психологического стресса с выраженностью кальцификации коронарных артерий через 15 лет [13]. В рандомизированном, многоцентровом исследовании PIMI Study (Psychophysiological investigations of Myocardial ischemia study) [14] показано прямое проишемическое действие психоэмоционального стресса, причем наиболее выраженная стресс-индуцированная ишемия отмечалась у лиц с повышенной кардиоваскулярной реактивностью в ответ на стресс [15]. В исследовании [16] были выявлены наиболее акцентированные гемодинамические реакции на стресс у лиц с наследственной предрасположенностью к ССЗ.

Заключение

Таким образом, на ранних стадиях (впервые выявленная АГ) у лиц с АГрм по сравнению с больными ЭАГ имеется повышенная стресс-реактивность не только на длительную профессиональную рабочую нагрузку, но и на острый индуцированный стресс-тМС.

При длительной АГрм происходит снижение стресс-реактивности АД, по-видимому, обусловленное истощением симпатической нервной системы.

Степень изменения показателей гемодинамики на острый индуцированный стресс и длительную психо-эмоциональную нагрузку во время рабочей смены у лиц операторских профессий сопоставимы.

Гемодинамические реакции при тМС больше у лиц с наследственной предрасположенностью к ССЗ, курением, их выраженность увеличивается с возрастом пациента. Имеется связь кардиоваскулярной стресс-реактивности с метаболическими факторами и маркерами доклинического атеросклероза.

4. Белова Е.В. Участие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в повышении АД под воздействием эмоциональной нагрузки при артериальной гипертензии. Кардиология 1993; 3: 37-9.
5. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Макарова С.В. и др. Влияние терапии эпросартаном на выраженность гипертензивной реакции, развивающейся при проведении психологического тестирования и проб с физической нагрузкой

- кой у больных артериальной гипертензией и стресс-индуцированной реакцией. Кардиоваск тер профил 2003; 2(5): 14-9.
6. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца. Кардиология 2000; 3: 31-8.
 7. Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, et al. Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. Stroke 2001; 32 (9): 2036-41.
 8. Осипова И.В., Антропова О.Н., Глебов Н.О. и др. Эндотелиальная функция и сосудистая реактивность при гипертензии на рабочем месте. Кардиоваск тер профил 2008; 7(1): 19-23.
 9. Steptol A, Sawade Y. Assessment of baroreceptor reflex function during mental stress and reflection. Psychophysiology 1989; 26: 140-7.
 10. Lucini D, Norbiato G., Clerici N, et al. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. Hypertension 2002; 39(1): 184-8.
 11. Осипова И.В., Антропова О.Н., Воробьева Е.Н. Способ прогнозирования артериальной гипертензии на рабочем месте у лиц операторских профессий. Патент на изобретение № 2371083 от 27 октября 2009 г.
 12. Everson SA, Lynch JW, Chesney MA, et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. BMJ 1997; 314: 553-7.
 13. Кардиосайт [Электронный ресурс] — официальный сайт ВНОК. Текст. данные. Режим доступа: <http://www.cardiocite.ru>.
 14. Stone PH, Kratz DS, McMahon RP, et al. Relationship among mental stress-induced ischemia and ischemia during daily life and during exercise: the Psychophysiology investigations of Myocardial ischemia (PIMI) study. JACC 1999; 33(6): 1476-84.
 15. Krantz DS, Helmers KF, Bairey CN, et al. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Psychosom Med 1991; 53(1): 1-12.
 16. Merz CN, Kop W, Krantz DS, et al. Cardiovascular stress response and coronary artery disease evidence of an adverse postmenopausal effect in women. Am Heart J 1998; 135(5 Pt 1): 881-7.

Поступила 24/03-2010

Сердечно-сосудистый риск и метаболические нарушения: подбор антигипертензивной терапии с учетом коррекции двух основополагающих составляющих

М.Н. Мамедов^{1*}, М.В. Строева¹, Р.Т. Дидигова², Е.А. Поддубская¹, М.Н. Ковригина¹

¹ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Минздравсоцразвития. Москва, Россия; ²Ингушский государственный университет. Назрань, Россия

Cardiovascular risk, metabolic disturbances, and the choice of antihypertensive therapy

M.N. Mamedov^{1*}, M.V. Stroeve¹, R.T. Didigova², E.A. Poddubskaya¹, M.N. Kovrigina¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Ingush State University. Nazran, Russia

Цель. Изучить антигипертензивные и метаболические эффекты комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) препаратом с фиксированными дозами ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и тиазидоподобного диуретика (тД) (Нолипрел®) по сравнению с монотерапией ИАПФ.

Материал и методы. В исследование были включены 44 мужчины в возрасте 30–65 лет с артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степеней в сочетании с ≥ 1 метаболических нарушений (дислипидемия, преддиабет и гиперурикемия). Пациенты были распределены в две группы (гр.): I гр. получала ИАПФ рамиприл и II гр. — комбинацию ИАПФ и тД (Нолипрел®/ форте).

Результаты. При недостижении целевых уровней артериального давления (АД) дозы препаратов увеличивались. До и после 6-месячной терапии всем пациентам измеряли АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограмму (ЭКГ) в покое, липидный спектр, уровни глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки, индекс инсулинорезистентности (ИР), уровни мочевой кислоты (МК) и калия (K^+), а также оценивали значение суммарного коронарного риска.

Заключение. У мужчин с АГ и метаболическими нарушениями КАГТ — фиксированные дозы ИАПФ + тД также как монотерапия ИАПФ имеет хороший антигипертензивный эффект и не вызывает негативного влияния на метаболические параметры. Курсовая КАГТ снижает риск развития коронарных осложнений на 30 %.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, метаболические нарушения, рамиприл, комбинированная антигипертензивная терапия, нолипрел.

Aim. To study antihypertensive and metabolic effects of combined antihypertensive therapy with fixed doses of ACE inhibitor and thiazide-like diuretic (Noliprel®), in comparison with ACE inhibitor monotherapy (ramipril).

Material and methods. The study included 44 men, aged 30–65 years, with Stage I–II arterial hypertension (AH) and at least one manifestation of metabolic disturbances (dyslipidemia, pre-diabetes, or hyperuricemia). All participants were divided into two groups: Group I received ramipril, and Group II was administered a combination of ACE inhibitor and thiazide-like diuretic (Noliprel®/ forte).

Results. Medication doses were increased in patients who failed to achieve target blood pressure (BP) levels. At baseline and after 6 months of the treatment, all patients underwent BP and heart rate (HR) measurement, electrocardiography (ECG) at rest, and the assessment of lipid profile, fasting and post-load (2 hours) glucose, insulin resistance (IR) index, uric acid (UA) and potassium (K^+), as well as total coronary risk level.

Conclusion. In men with AH and metabolic disturbances, combined antihypertensive therapy with fixed doses of ACE inhibitor and thiazide-like diuretic, as well as ACE inhibitor monotherapy, demonstrated good antihyperten-

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: mmamedov@gnicpm.ru

Тел.: (495) 627 03 95

[¹Мамедов М.Н. (*контактное лицо) — руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний, ¹Строева М.В. — соискатель лаборатории, ²Дидигова Р.Т. — заведующая кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, ¹Поддубская Е.А. — с.н.с. лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний, ¹Ковригина М.Н. — м.н.с. лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний]

sive effectiveness and no deterioration in metabolic parameters. Combined antihypertensive therapy was associated with a reduction in coronary risk by 30 %.

Key words: Cardiovascular risk, metabolic disturbances, ramipril, combined antihypertensive therapy, nolisiprel.

В последние годы широко оценивается суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) в популяции и отдельных группах (гр.) пациентов с целью проведения профилактических мероприятий. Для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) используются традиционные факторы риска (ФР), включая артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию (ГХС) и курение. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что у пациентов с высоким ССР до 80 % присутствуют метаболические нарушения, которые имеют прогностическую значимость в развитии ССО и смертности. К числу метаболических нарушений относятся сахарный диабет (СД), в т.ч. ранние нарушения углеводного обмена, абдоминальное ожирение (АО), гипертриглицеридемия (ГТГ) и повышенный уровень мочевой кислоты (МК) [1].

Известно, что стратегия первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) применяется, в первую очередь, у пациентов с АГ; АГ довольно широко распространена в российской популяции. Согласно результатам эпидемиологических исследований, в России зарегистрировано ~ 42 млн. больных АГ, что составляет 40 % взрослого населения. Однако в настоящее время в России только 5,7 % мужчин и 17,5 % женщин эффективно контролируют артериальное давление (АД) [2]. Особенно трудно осуществлять эффективный контроль АД у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким риском ССО. Это связано с тем, что в развитии АГ участвует несколько патогенетических механизмов: активация симпатoadrenalовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), нарушение реабсорбции натрия (Na) и задержка жидкости в организме, изменение транспорта ионов K^+ , кальция (Ca^{++}), Na^+ [3]. Для достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями часто необходимо применение комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) [4]. Например, назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в комбинации с диуретиком (Д) может рассматриваться как один из вариантов перспективного лечения. С другой стороны, метаболические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП) могут играть негативную роль в развитии ССЗ и СД [3,5].

Целесообразность длительного применения Д в средне-терапевтических дозах в качестве АГП у лиц с АГ и метаболическими нарушениями активно обсуждается. С одной стороны, мета-анализ крупномасштабных исследований, изучавших эффективность Д, выявил снижение риска развития

мозгового инсульта (МИ) на 38 %, а ишемической болезни сердца (ИБС) — на 16 %. С другой — широко обсуждается вопрос о целесообразности использования этих препаратов для лечения пациентов с АГ и высоким ССР из-за их негативного влияния на углеводный и липидный обмены [5]. Отдельно следует выделить тиазидоподобный Д (тД) индапамид, не вызывающий нарушений углеводного и липидного обменов, т.е. являющийся метаболически нейтральным [6].

Таким образом, к числу требований, предъявляемых к АГП, относится не только эффективный контроль АД, но и их метаболическая нейтральность. С учетом необходимости длительного лечения АГП пациентов с АГ, оценка системных эффектов этих препаратов имеет важное значение [7].

Однако до настоящего времени остается не вполне ясным, как проявляются метаболические эффекты Д при использовании их в комбинации с ИАПФ. В связи с этим, представляется актуальным проследить динамику метаболических ФР ССЗ на фоне комбинированной АГТ. Литературные данные о метаболических эффектах комбинированной АГТ малочисленны и являются предметом дискуссии.

Целью настоящего исследования является изучение антигипертензивных и метаболических эффектов комбинированного АГП с фиксированными дозами ИАПФ и тД по сравнению с монотерапией ИАПФ.

Материал и методы

В исследование были включены 42 мужчин в возрасте 30-65 лет с АГ 1-2 степеней (ст.): АД до 179/109 мм рт.ст. согласно рекомендации по АГ ВНОК 2008, продолжительность не менее 5 лет, в сочетании с одним и более из ниже перечисленных метаболических нарушений:

Нарушение липидного обмена: уровень общего холестерина (ОХС) >5 ммоль/л, и/или холестерина липидов высокой плотности (ХС ЛВП) <1 ммоль/л, и/или триглицеридов (ТГ) $>1,7$ ммоль/л.

Преддиабет — нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак <7 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки — 7,8-11,1 ммоль/л, или высокая гликемия натощак (ВГН) — уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак $\geq 6,1$ <7 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки $<7,8$ ммоль/л [8].

Нарушение пуринового обмена: повышение содержания МК >420 мкмоль/л.

Критериями исключения служили: наличие ССЗ, включая нарушения ритма и проводимости, почечная, печеночная недостаточности, заболевания крови, дыхательная недостаточность, СД 1 и 2 типов.

Клинические и инструментальные методы исследования. Протокол обследования включал:

— стандартный опрос по русифицированной версии опросника ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Рамиприл n=21	Нолипрел n=21
Длительность АГ (лет)	6,8±0,79	7,1±0,79
ИМТ (кг/м ²)	30,5±0,8	29,8±1,1
Окружность талии (см)	102,9±2,4	104,8±2,2
Никогда не курил	33,3 %	42,89 %
Бросил курить	19,1 %	28,56 %
Курит	47,6 %	28,6 %
Злоупотребление алкоголем	9,5 %	9,5 %
Малоподвижный образ жизни	47,6 %	57,1 %
Сопутствующие заболевания:		
– бронхолегочной системы	14,3 %	14,3 %
– костно-мышечной системы	42,9 %	42,9 %
– желудочно-кишечного тракта	14,3 %	38,1 %
– мочеполовой системы	19,4 %	0 %
Наследственная отягощенность:		
– АГ	66,7 %	76,2 %
– СД 2 типа	42,86 %	4,76 %
– ИБС	23,81 %	19,05 %
– МИ	4,8 %	14,3 %
– онкология	0 %	14,3 %

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

(семейный анамнез, статус курения, потребление алкоголя, диета, течение АГ, сопутствующие заболевания).

– измерение АД механическим тонометром на правой руке с точностью до 2 мм рт. ст., двукратно с 5-минутным интервалом, в положении сидя, в покое. Для анализа использовалась средняя величина 2 измерений.

– регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, в положении лежа, на аппарате SCHILLER CARDIOVIT AT-1 (Швейцария).

Биохимические методы исследования. Забор крови из локтевой вены — утром натощак после 12-часового голодания; определяли:

– содержание ОХС и ТГ (ммоль/л) в сыворотке с помощью ферментных наборов фирмы “Abbott” (США) на автоанализаторе “Architect c8000” (США); ХС ЛВП оценивали колориметрическим методом с помощью наборов фирмы “Abbott” после полианионной адсорбции из сыворотки липидов низкой плотности (ЛНП) и липидов очень низкой плотности (ЛОНП). ХС ЛНП вычисляли по формуле Fridwald W 1972: ХС ЛНП (ммоль/л) = ОХС — (ТГ/2,2 + ХС ЛВП).

– уровень глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови на анализаторе “Architect c8000” (США) гексокиназным методом с помощью наборов фирмы “Abbott” натощак и через 2 ч теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

– содержание иммунореактивного инсулина (мкед/мл) в сыворотке натощак на автоанализаторе Immulite 2000 (США) иммунохемилюминесцентным методом с использованием наборов фирмы SIEMENS (США). Индекс ИР рассчитывали по формуле HOMA IR (Matthews D., 1985г): инсулин натощак (мкед/мл) • глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Значение индекса > 2,27, принимали за наличие ИР.

– уровень МК (мкмоль/л) количественно оценивали ферментативным методом с уриказой (автоанализатор “Architect c8000” (США)).

– содержание К⁺ в сыворотке крови (ммоль/л) — ионоселективным методом на анализаторе “Architect c8000” (США).

Оценка суммарного коронарного риска. Уровень суммарного коронарного риска оценивали с помощью компьютерной программы PROCAM (Германия). Эта программа позволяет прогнозировать риск развития смертельных и несмертельных коронарных событий в ближайшие 8 лет у мужчин, а также у женщин в постменопаузальном периоде. Для оценки риска учитываются следующие параметры: возраст, пол, наследственная отягощенность (ИМ у ближайших родственников в возрасте < 60 лет), курение, величина систолического артериального давления (САД), наличие СД 2 типа, содержание глюкозы крови натощак, концентрации ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в сыворотке. Низким считается риск <20 %, высоким > 20 % [7].

Протокол исследования. После скрининга 190 мужчин в возрасте 30-65 лет с АГ 1-2 ст. 42 пациента были включены в исследование. Они были опрошены с помощью опросников и прошли клиническое и биохимическое обследование. Затем участники исследования были рандомизированы (с помощью специально подготовленных таблиц) в 2 гр.:

I гр. (n=21) получала ИАПФ — рамиприл. Первоначальная доза — 2,5 мг/сут., однократно утром, в дальнейшем доза титровалась до 5-10 мг/сут.

II гр. (n=21) получала комбинацию ИАПФ и тД — периндоприл 2 мг и индапамид 0,625 мг (Нолипрел®, Лаборатории Сервье, Франция), однократно утром. В дальнейшем, при недостижении целевого уровня АД, препарат меняли на Нолипрел® форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида).

Исходные клинико-демографические показатели пациентов представлены в таблице 1.

По исходным клинико-демографическим характеристикам сравниваемые группы достоверно не различались.

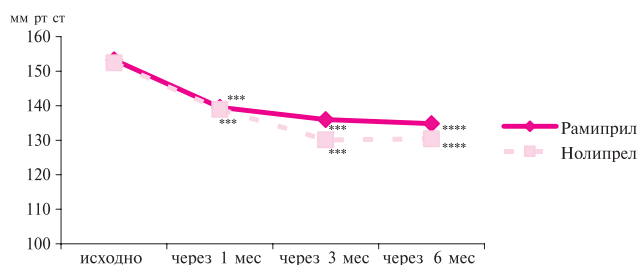
С целью оценки эффективности АГТ через 1 мес. пациентам провели промежуточный клинический осмотр с измерением ЧСС и АД. При недостижении целевых уровней АД дозы препаратов увеличивались. Через 3 мес. от начала терапии все пациенты прошли очередной осмотр с измерением ЧСС и АД. Через 6 мес. от начала терапии проведено повторное обследование пациентов по схеме 2 этапа.

Статистическая обработка. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью стандартных процедур вариационной статистики, с применением программ Excel и SAS (Statistical Analysis System). Для дисперсионного анализа применялись стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный и парный) и критерий Фишера (F-тест). Доверительный интервал (ДИ) для показателей эффективности составлял 95 %.

Результаты

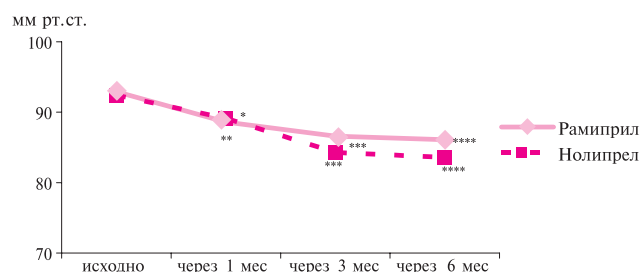
Исходные средние показатели САД и диастолического АД (ДАД) в обеих гр. были сопоставимы. Исходно в I гр. все пациенты получали рамиприл в дозе 2,5 мг/сут. Через 1 мес. лечения доза рамиприла была увеличена до 5 мг/сут. у 12 пациентов и до 10 мг/сут. у 7. При очередном визите через 3 мес. терапии среди 12 пациентов, получавших 5 мг рамиприла, доза была увеличена до 10 мг у 7 пациентов. Во II гр. исходно все пациенты получали препарат Нолипрел®, а через 1 мес. терапии 15 пациентам был назначен препарат Нолипрел® форте. Начиная со второго визита (через 1 мес. от начала лечения), отмечалось достоверное снижение уровня САД и ДАД в обеих гр. В I гр. САД через 1 мес. составило $139,5 \pm 1,78$ мм рт.ст., а во II гр. — $138,9 \pm 2,3$ мм рт.ст. Через 3 мес. терапии уровень САД в I гр. составил $135,9 \pm 2,44$ мм рт.ст., а во II гр. — $130,1 \pm 1,5$ мм рт.ст. (рисунок 1). Согласно полученным результатам, через 6 мес. лечения в I гр. средний уровень САД снизился на 14 %: исходно — $153,3 \pm 1,6$ мм рт.ст., после лечения — $134,8 \pm 2,3$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), во II гр. этот показатель уменьшился на 16,8 %: исходно — $152,4 \pm 1,1$ мм рт.ст., после лечения — $130,4 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$).

Аналогичная тенденция отмечается по уровню ДАД: через 1 мес. лечения в I гр. ДАД снизилось до $88,62 \pm 1,04$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), а во II гр. — до $89,14 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Через 3 мес. терапии ДАД в I и II гр. составило $86,57 \pm 1,1$ и $84,26 \pm 0,99$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ для обеих гр.), соответственно (рисунок 2). Через 6 мес. лечения в I гр. отмечалось снижение ДАД на 8,3 %: $92,9 \pm 0,9$ мм рт.ст. до лечения и $86,1 \pm 5,1$ мм рт.ст. после лечения ($p < 0,0001$), а во II гр. ДАД снизилось на 10,3 %: исходно $92,4 \pm 0,8$ мм рт.ст., после лечения $83,6 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Через 6 мес. терапии целевого уровня АД в I гр. достигли 76,2 % ($n=16$) пациентов, при этом 9,5 %



Примечание: *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$ — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 1 Динамика уровня САД у исследуемых пациентов.



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ — достоверность различий по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 2 Динамика величины ДАД в гр. пациентов с АГ и метаболическими нарушениями на фоне АГТ.

($n=2$) достигли целевого уровня АД на дозе 2,5 мг/сут., 23,8 % ($n=5$) — на дозе 5 мг/сут., 42,9 % ($n=9$) — на дозе 10 мг/сут. Во II гр. целевого уровня АД достигли 80,9 % пациентов ($n=17$), 28,6 % ($n=6$) из них достигли целевого уровня АД на препарате Нолипрел® и 52,4 % ($n=11$) на препарате Нолипрел® форте.

На фоне АГТ ЧСС в обеих гр. не изменилась. ЧСС исходно в I гр. составляла $71,8 \pm 1,2$ уд/мин, во I гр. — $70,5 \pm 1,0$ уд/мин. Через 6 мес. средние показатели ЧСС в I гр. — $73,5 \pm 1,5$ уд/мин, во II гр. — $72,1 \pm 1,6$ уд/мин.

Большинство пациентов исходно имели мягкую ГХС и нормальное содержание ТГ. Низкий уровень ХС ЛВП определялся у 24 % пациентов II гр. и 42 % пациентов I гр. Через 6 мес. лечения в I гр. уровень ОХС практически не изменился: ОХС до лечения $-5,93 \pm 0,25$ ммоль/л, после лечения — $5,83 \pm 0,20$ ммоль/л. Во II гр. отмечалось небольшое (5 %), но статистически значимое снижение концентрации ОХС: исходно уровень ОХС составил $6,11 \pm 0,17$ ммоль/л, после лечения — $5,73 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,01$). Во II гр. отмечалась тенденция к снижению концентрации ТГ в крови — $2,10 \pm 0,26$ ммоль/л до лечения и $1,58 \pm 0,18$ ммоль/л после лечения. В I гр. средняя концентрация ТГ до исследования составила $2,24 \pm 0,27$ ммоль/л, а после лечения — $2,42 \pm 0,43$ ммоль/л.

Концентрация ХС ЛВП в сыворотке пациентов I гр. практически не изменилась: до и после лечения составляла в I гр. $0,99 \pm 0,06$ ммоль/л и $1,16 \pm 0,07$ ммоль/л, соответственно. Во II гр. ХС ЛВП достоверно увеличилась; до лечения концентрация

Таблица 2

Исходные нарушения углеводного обмена у лиц с АГ

Показатели углеводного обмена	I гр. n=21	II гр. n=21
НТГ	23,8 %	23,8 %
ВГН	9,5 %	19 %

Таблица 3

Изменения уровня глюкозы крови натощак и после ТТГ в 2 гр. пациентов

Гр. лечения	Глюкоза натощак, ммоль/л		Глюкоза после ТТГ, ммоль/л	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Рамиприл	5,75±0,19	5,88±0,21	6,37±0,42	5,98±0,37
Нолипрел®	5,92±0,17	5,87±0,13	6,29±0,38	5,45±0,32

Таблица 4

Концентрация K⁺ в крови в гр. пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, принимавших АГП

Гр.	Концентрация калия в крови (ммоль/л)	
	До лечения	После лечения
I	4,35±0,11	4,52±0,08
II	4,54±0,09	4,35±0,05

ХС ЛВП была 1,15±0,05 ммоль/л, а после терапии — 1,28±0,06 ммоль/л ($p<0,01$).

Таким образом, АГТ с применением комбинации ИАПФ + тД оказывала нейтральное влияние на липидный профиль и была сопоставима с монотерапией ИАПФ.

В таблице 2 представлены данные о наличии исходных нарушений углеводного обмена у пациентов, включенных в исследование.

Через 6 мес. терапии уровень глюкозы крови натощак и через 2 ч после нагрузки практически не изменился в I гр., тогда как во II гр. отмечалась тенденция к снижению уровня постпрандиальной глюкозы (таблица 3).

Исходный уровень иммунореактивного инсулина натощак, а также индекс ИР по НОМА IR были сопоставимы в исследуемых гр. На фоне терапии с применением различных АГП эти показатели практически не изменились. Во II гр. пациентов уровень иммунореактивного инсулина натощак исходно был 12,4±1,2 мкЕд/мл, после лечения — 12,3±1,6 мкЕд/мл. В I гр. содержание иммунореактивного инсулина натощак достоверно снизилось на 11 % — исходно было 12,7±0,9 мкЕд/мл, после курса терапии — 10,9±1,0 мкЕд/мл ($p<0,05$).

В I гр. наметилась тенденция к снижению индекса ИР — 3,6±0,3 до лечения и 2,9±0,3 после лечения. Во II гр. индекс ИР не изменился — до исследования составил 3,0±0,4, после курса терапии — 3,2±0,4.

Таким образом, 6-месячная монотерапия ИАПФ оказала положительное влияние на уровень иммунореактивного инсулина и на ее фоне наблюдалась тенденция к снижению ИР, при этом в конце исследования по всем показателям углеводного обмена не было различий между гр.

Исходно, в зависимости от гр., от 14 % до 35 % пациентов, включенных в исследование, имели повышенный уровень МК в крови. Исходный уровень МК в крови в обеих гр. был сопоставим: 363,4±21,1 мкмоль/л и 393,2±13,3 мкмоль/л, соответственно. Через 6 мес. терапии с применением рамиприла и Нолипрела® уровень МК не изменился.

Концентрация K⁺ в крови в обеих гр. пациентов с АГ и метаболическими нарушениями исходно была сопоставима и находилась в пределах референсных значений. После терапии с применением различных режимов АГТ содержание K⁺ не изменилось (таблица 4).

Анализ суммарного показателя риска развития смертельного и несмертельного ИМ в ближайшее 8 лет, оцененного по программе PROCAM, в двух гр. мужчин с АГ и метаболическими нарушениями продемонстрировал, что ~ 50 % пациентов до начала исследования имели высокое его значение (> 20 %). В I гр. у 47,6 % мужчин выявлен высокий коронарный риск, а во II гр. высокий коронарный риск у 57 % пациентов.

Исходно в I гр. средний уровень суммарного коронарного риска составил 23,5±4,4 %, а во II гр. — 22,9±4,4 %. По завершению исследования в обеих гр. отмечалось достоверное снижение суммарного коронарного риска. В I гр. отмечается относительное снижение суммарного риска на 27 %; после лечения его уровень составил 16,3±3,3 % ($p<0,01$). Во II гр. пациентов риск уменьшился на 30 % ($p<0,001$) и составил 15,9±3,9 % после 6-месячной терапии.

Таким образом, АГТ в течение 6 мес. с применением ИАПФ как в монотерапии, так и в комбинации тД, способствовала статистически значимому снижению суммарного коронарного риска в ближайшие 8 лет у пациентов с АГ и метаболическими

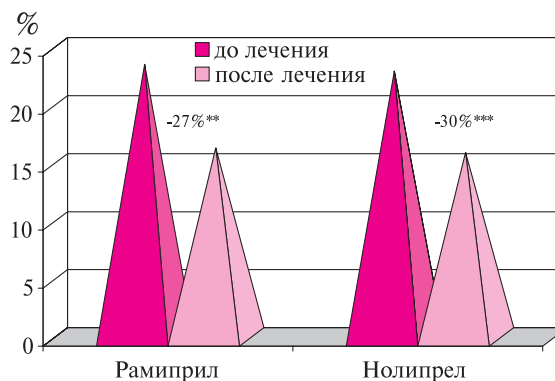
нарушениями. Достоверные различия между моно- и КАГТ по снижению коронарного риска отсутствовали.

Обсуждение

Главной целью настоящего клинического исследования является: изучение динамики уровня АД, метаболических показателей и суммарного коронарного риска на фоне двух видов АГТ: монотерапия с ИАПФ и комбинация ИАПФ + тД.

В последние годы интерес к фиксированным комбинациям АГП заметно вырос в связи с тем, что они обладают дополнительным антигипертензивным эффектом, позволяют снизить побочные эффекты (ПЭ) отдельно взятых компонентов этих комбинаций. Такая форма препарата позитивно влияет на приверженность пациентов лечению. Логично, что у пациентов с высоким риском и сочетанием нескольких заболеваний рекомендуется прием комбинированных препаратов с фиксированными дозами, входящих в них лекарств [6]. В настоящем исследовании к концу лечения большинство пациентов получали высокие дозы АГП: в I гр. 67 % пациентов получали рамиприл в дозе 10 мг/сут.; во II гр. 52 % получали Нолипрел® форте. Это способствовало выраженному снижению АД и достижению целевых уровней АД в большинстве случаев I и II гр. **Полученные результаты согласуются с результатами российских и зарубежных исследователей [8-12].** В крупном, многоцентровом, российском исследовании НОКТЮРН показана эффективность комбинированного препарата с фиксированными дозами периндоприла и индапамида (Нолипрел®) у пациентов с АГ 1-2 ст., которые параллельно обучались в школах здоровья по коррекции сопутствующих ФР. Интеграция медикаментозной терапии и обучающих программ на протяжении 1,3 лет привела к достижению целевых уровней АД у 76,2 % пациентов [6]. У пациентов с метаболическими нарушениями часто требуется титрование доз препаратов. По данным многоцентрового исследования ЭТАЛОН у пациентов с АГ 1-2 ст. терапия фиксированной низкодозовой комбинацией периндоприла и индапамида через 1 мес. привела к достижению целевого уровня АД у 64 % пациентов, в конце 6-месячной терапии удвоение дозы препарата способствовало достижению целевого уровня АД у 92 % пациентов [10]. По мнению авторов, возможными причинами недостаточной эффективности первоначальной дозы Нолипрела® являлись: СД, курение, Ож и мужской пол. Таким образом, эффективность АГТ зависит от нескольких причин: исходной величины АД, наличия сопутствующих заболеваний и дозы препарата.

Одной из важных проблем длительного применения АГТ является ее метаболические эффекты [13]. В последних европейских и российских реко-



Примечание: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с исходным показателем.

Рис. 1 Изменение суммарного коронарного риска на фоне АГТ у мужчин с АГ и метаболическими нарушениями.

мендациях по АГ этому вопросу придается большое значение. Известно, что ИАПФ так же, как и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), оказывают слабopоложительное или нейтральное метаболическое действие, тогда как тД в монотерапии могут негативно влиять на метаболические ФР; это влияние носит дозозависимый характер. В настоящем исследовании изучалось влияние ИАПФ в монотерапии и в комбинации с тД на параметры липидного спектра крови, углеводного обмена: уровни гликемии натощак и после нагрузки глюкозой, уровень инсулина натощак и индекс ИР, а также на концентрацию МК и K^+ у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями. Известно, что ИАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину за счет снижения уровня ангиотензина II и увеличения содержания кининов, из-за которых возможно некоторое улучшение липидного и углеводного профилей у больных с метаболическими нарушениями. По мнению экспертов при комбинации ИАПФ с Д могут нивелироваться отрицательные метаболические влияния последнего, в результате чего суммарный эффект становится нейтральным или слабopоложительным при лечении пациентов с АГ без СД или в сочетании с СД 2 типа [14,15].

Одной из важных задач исследования была оценка влияния АГТ на суммарный коронарный риск. Использование суррогатной конечной точки, которой является суммарный коронарный риск, обусловлено небольшой продолжительностью курса лечения [7]. В крупных, проспективных исследованиях UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) показано, что у больных АГ и нарушением углеводного обмена активная АГТ приводит к снижению частоты МИ на 44 %, микрососудистых осложнений СД — на 37 %, а макрососудистых осложнений — на 39 % [5]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) была оценена эффективность рамиприла и витамина Е у лиц с высоким ССР: наличие ССЗ, СД, хотя бы одного ФР ССЗ [11]. Анализ

результатов показал, что по сравнению с плацебо, лечение рамиприлом на протяжении 5 лет достоверно снизило частоту общей смертности на 15 %, возникновение ИМ — на 19 % и МИ — на 31 %. А в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) продемонстрировано, что добавление Нолипрела® к стандартной терапии у лиц с СД снижает риск развития коронарных событий на 14 % и сердечно-сосудистой смертности — на 18 % [12]. Это исследование является одним из первых, доказывающих снижение смертности при использовании фиксированной комбинации АГП. Для оценки влияния АГТ на уровень коронарного риска применили компьютерную программу PROCAM. В отличие от европейской шкалы SCORE и американской Фремингемской шкалы, в компьютерной программе PROCAM используются 9 ФР ССЗ, включая уровни ХС ЛВП, ТГ и глюкозы крови. Таким образом, применение программы PROCAM позволяет учитывать не только антигипертензивные, но и метаболические эффекты АГТ [7]. Согласно анализу исходных показателей, ~ 50 % пациентов с АГ и метаболическими нарушениями имели высокий риск коронарных осложнений АГ. В результате проведенной терапии

во всех гр. отмечается достоверное снижение риска развития коронарных событий. Необходимо подчеркнуть, что на снижение суммарного коронарного риска, в первую очередь, влияет динамика АД и ОХС (или ХС ЛНП).

Заключение

В целом, у мужчин с АГ и метаболическими нарушениями КАГТ с применением фиксированных доз ИАПФ + тД оказывает хороший антигипертензивный эффект и не вызывает негативного влияния на метаболические параметры. Комбинация ИАПФ + тД способствует увеличению вероятности достижения целевых уровней АД. АГТ с применением ИАПФ в комбинации с тД так же, как монотерапия ИАПФ не имела негативного влияния на показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. В ходе исследования концентрация K^+ в крови у пациентов также не изменилась. Анализ динамики риска коронарных осложнений продемонстрировал, что хорошее антигипертензивное действие Нолипрела®/ форте в сочетании со слабopоложительным и нейтральным метаболическим эффектом способствует снижению этого суммарного показателя на одну треть.

Литература

1. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Врач 2001; 7: 3-6.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ 2006; 4: 45-50.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Из-во Информатик. Москва 1999: 10-8.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruther S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
5. Valensi P. All in one. Monde Moderne (France) 2004; p 71-110, 184-209.
6. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Из-во Универсум Паблишинг. Москва 2005: 66-71.
7. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Определение суммарного сердечно-сосудистого риска в клинической практике. Руководство для врачей. Москва 2008: 20-34.
8. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999; 354: 617-21.
9. Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/индапамида у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое, открытое, проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). Кардиоваск тер профил 2007; 6(8): 21-7.
10. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность Нолипрела при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. Кардиология 2004; 44(3): 66-9.
11. HOPE study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
12. ADVANCE trial study group Rationale, design of the ADVANCE study: a randomized trial of blood pressure lowering, intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. J Hypertens 2001; 19(Suppl): S21-8.
13. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии. РФК 2008; 2: 93-123.
14. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. Diabetes Care 1991; 14 (suppl 4): 39-47.
15. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. New Engl J Med 2000; 342: 905-12.

Поступила 11/04-2011

Возможности применения прямого ингибитора ренина — алискирена у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом и артериальной гипертонией

Ю.В. Жернакова, В.Б. Мычка*, Ю.А. Пономарев, С.Н. Толстов, Е.В. Тишина, К.П. Иванов, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Direct renin inhibitor aliskiren in women with menopausal metabolic syndrome and arterial hypertension

Yu.V. Zhernakova, V.B. Mychka*, Yu.A. Ponomarev, S.N. Tolstov, E.V. Tishina, K.P. Ivanov, I.E. Chazova

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

Цель. Изучить эффективность прямого ингибитора ренина — алискирена у больных с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС), оценить его влияние на артериальное давление (АД), показатели углеводного, липидного обменов, микроальбуминурии и жесткость сосудистой стенки.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 23 пациентки с ММС, которым в качестве монотерапии был назначен алискирен в дозе 150–300 мг/сут. До и после терапии проводилась оценка антропометрических показателей, исследование углеводного и липидного обменов, суточное мониторирование АД и определение жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии.

Результаты. Достоверно снизилось большинство показателей суточного профиля АД, целевого уровня систолического и диастолического АД достигли 80 % пациенток. Отмечено достоверное снижение постпрандиального уровня глюкозы. По данным объемной сфигмографии отмечено уменьшение ригидности артерий, достоверно снизились скорость пульсовой волны до нормальных значений и индекс аугментации.

Заключение. Продemonстрирована высокая антигипертензивная эффективность алискирена у женщин с ММС, сопровождающаяся снижением постпрандиального уровня глюкозы, а также уменьшением ригидности магистральных артерий.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, менопауза, РААС, алискирен.

Aim. To study the effectiveness of a direct renin inhibitor, aliskiren, in patients with menopausal metabolic syndrome (MMS), and to assess aliskiren effects on blood pressure (BP), carbohydrate and lipid metabolism parameters, microalbuminuria, and arterial stiffness.

Material and methods. The study included 23 women with MMS, to whom aliskiren monotherapy (150–300 mg/d) was administered. At baseline and in the end of the study, anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism parameters assessment, 24-hour BP monitoring, and arterial stiffness assessment by volume sphygmography were performed.

Results. By the end of the study, most parameters of circadian BP profile significantly decreased. Target levels of systolic and diastolic BP were achieved in 80 % of the patients. There was a significant reduction in postprandial glucose levels. According to the volume sphygmography results, a decrease in arterial stiffness was accompanied by a significant reduction in pulse wave velocity and augmentation index, with normalization of the former parameter.

Conclusion. Aliskiren therapy demonstrated not only high antihypertensive effectiveness in MMS patients, but also a reduction in postprandial glucose levels and arterial stiffness.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: victoria-mychka@yandex.ru
Тел.: (495) 414-60-03

[Жернакова Ю.В. — докторант отдела системных гипертензий, Мычка В.Б. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела, Пономарев Ю.А. — врач отдела новых методов исследования, Толстов С.Н. — зав. кардиологическим отделением МУЗ 1-й ГКБ им. Ю.Я. Гордеева, г. Саратов, Тишина Е.В. — аспирант отдела системных гипертензий, Иванов К.П. — аспирант отдела системных гипертензий, Чазова И.Е. — руководитель отдела системных гипертензий].

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, menopause, renin-angiotensin-aldosterone system, aliskiren.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных хронических заболеваний среди лиц старшего возраста и коррелирует со значительным увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ростом смертности. Данные эпидемиологических исследований, выполненных в России, свидетельствуют о наличии АГ у 39,2 % мужчин и у 41,1 % женщин [1]. До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается гораздо реже, чем у мужчин, что, в определенной мере, объясняется разнонаправленными эффектами тестостерона и эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Повышение артериального давления (АД) долгое время считали более характерным для мужчин, однако к настоящему времени получены убедительные данные, что после менопаузы АГ более распространена среди женщин. После исключения влияния других факторов риска (ФР): возраст, нарушение жирового и углеводного обменов, избыточный вес, наступление менопаузы повышает риск развития АГ почти в 2 раза. Распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет ~ 40 % [2], при этом у женщин в возрасте ≥ 65 лет ее частота в 3 раза выше по сравнению с женщинами 45-54 лет [3].

АГ не только чаще встречается у женщин в постменопаузе по сравнению со сверстниками-мужчинами, но и имеет определенные гендерные особенности. По данным суточного мониторирования АД (СМАД) в ходе исследования DESIRE, выполненного в России, у женщин выявлены более высокие среднесуточные и максимальные уровни систолического АД (САД), большая вариабельность (Var) в течение суток, особенно в ночные часы, и частота нарушения суточного ритма этого показателя [4]. Многие из выявленных нарушений играют важную роль в поражении органов-мишеней (ПОМ), поскольку способствуют сердечно-сосудистому ремоделированию и развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Показано, что уровень САД у женщин > 50 лет продолжает увеличиваться, в то время как диастолическое АД (ДАД) удерживается на прежних значениях или даже снижается, поэтому пульсовое давление (ПАД), являющееся суррогатным маркером жесткости артериальной стенки, растет [5].

Дефицит эстрогенов помимо влияния на гладкомышечные структуры сосудистой стенки и функцию эндотелия в постменопаузе имеет опосредованные эффекты на механизмы развития АГ, включающие повышение тонуса симпатической нервной системы (СНС), активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), изменение веса и пропорций тела, а также увеличение инсулинорезистентности (ИР).

В этот период повышается образование катехоламинов (КА) и наблюдается четкий сдвиг активности вегетативной нервной системы (ВНС) в сторону усиления симпатического тонуса. Эти изменения не только четко коррелируют с увеличением возраста, но и с развитием эстроген-дефицитного состояния у женщин, поскольку развиваются в течение нескольких дней после овариэктомии вне зависимости от возраста и полностью купируются при назначении эстрогенов [6]. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что гиперсимпатикотония способствует не только функциональным, но и структурным изменениям, облегчающим развитие АГ, а также вызывает активацию РААС, повышение уровней ангиотензина II (АТ II) и альдостерона в плазме. Повышение активности РААС, по-видимому, играет ключевую роль в механизмах повышения АД у женщин в пери- и в постменопаузе [3]. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению объема циркулирующей крови (ОЦК) и уровня АД, а стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток в стенке сосудов и в миокарде ведет к развитию структурных необратимых изменений. РААС играет главную роль в контроле уровня АД и объема жидкости в организме не только прямым путем, но также посредством стимуляции синтеза проэндотелина и окислительного стресса (ОС). Хотя активность ренина в плазме с возрастом уменьшается у человека и животных, известно, что у женщин в постменопаузе его уровень в плазме и последующее образование АТ II значительно выше, чем в пременопаузе.

В связи с этим препараты, влияющие на РААС, относят к препаратам первого выбора для лечения АГ у женщин в перименопаузе. Нейтральное действие препаратов этого ряда на углеводный и липидный обмены, а также доказанное органопротективное действие делает их особенно привлекательными для лечения АГ у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС).

В последние годы появился препарат нового класса прямой ингибитор ренина (ПИР) — алискирен, с отличным от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) влиянием на РААС. ИАПФ блокируют АПФ, БРА блокируют рецепторы к АТ II, а ПИР действуют на ренин, уменьшая плазменную активность ренина. Все эти группы препаратов снижают АД и предотвращают поражение почек, сердца и сосудов.

При назначении ИАПФ и БРА компенсаторно по механизму обратной связи повышается выброс ренина из почек, повышается плазменная активность ренина, и порочный каскад запускается вновь.

С этим связано ускользание эффекта на ИАПФ. Алискирен является единственным на сегодняшний день селективным ПИР. Алискирен, связываясь с активным центром молекулы ренина, препятствует превращению ангиотензиногена в АТ I. Молекула алискирена является устойчивой, имеет непептидную структуру и высокое сродство к ренину человека. Алискирен действует в начальной точке активации РААС, уменьшая активность ренина плазмы и предотвращая образование АТ I из ангиотензиногена, порочный каскад не запускается, и механизм обратной связи не активируется. Повышение плазменной активности ренина является доказанным независимым ФР сердечно-сосудистой смертности и осложнений. В течение последних 15 лет в нескольких исследованиях доказано, что повышенная плазменная активность ренина связана с повышенным риском смертности и заболеваемости у пациентов с АГ, коронарным атеросклерозом и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Благодаря такому уникальному механизму действия, алискирен уже был выделен в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 [7]. В 2009г в новых рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского Общества по артериальной гипертензии отсутствуют указания на его применение в той или иной конкретной клинической ситуации [8]. Но в этих же рекомендациях алискирену посвящена целая глава, как новому классу антигипертензивных препаратов (АГП). В ней суммируются новые данные, полученные за последние 2 года. Отмечено, что, во-первых, хотя и неясны непосредственные преимущества вмешательства в активацию ренина [9,10], алискирен показал эффективность в снижении САД и ДАД у пациентов с АГ в монотерапии в разовой суточной дозе. Во-вторых, данный препарат эффективен в комбинации с тиазидным диуретиком (тД), антагонистом кальция (АК), ИАПФ и БРА [11-13]. В-третьих, недавно появились сообщения о способности алискирена защищать органы на этапе субклинических поражений, при использовании в комбинации с БРА. В одном исследовании у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД) с протеинурией такая комбинация препаратов привела к большему снижению экскреции белка с мочой, чем при назначении только БРА [14]. В другом же исследовании среди пациентов с АГ и гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) данная комбинация не привела к достоверно большему уменьшению ГЛЖ, чем при назначении только БРА [15]. В третьем исследовании среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) такая комбинация достоверно превосходила назначение только БРА с целью уменьшения концентрации в плазме мозгового натрийуретического пептида (МНУП) [16], признанного прогностического показателя СН [17]. Доступная информация оправдывает применение

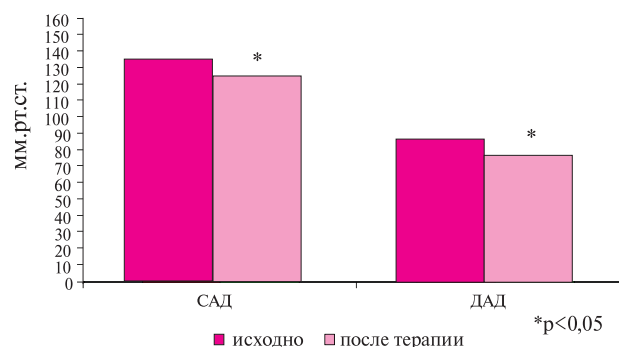


Рис. 1 Динамика АД на фоне 24 нед. терапии алискиреном (n=23).

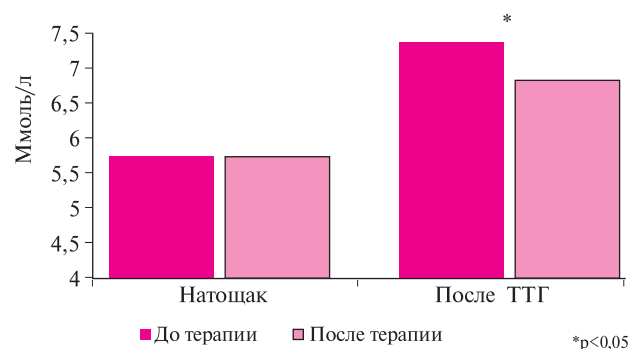


Рис. 2 Динамика уровня глюкозы в крови на фоне 24 нед. терапии алискиреном (n=23).

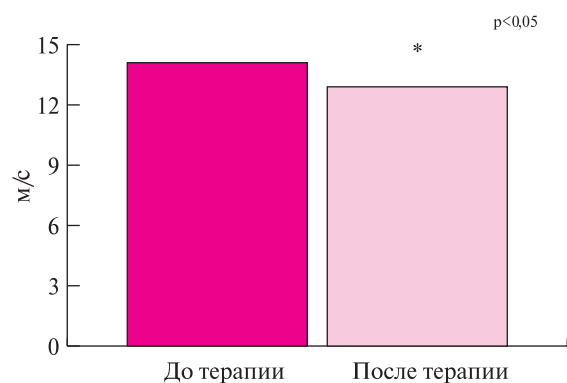


Рис. 3 Динамика СКВ на фоне 24 нед. терапии алискиреном (n=23).

алискирена у пациентов с АГ, особенно в сочетании с другими препаратами. Это также подтверждается хорошей переносимостью алискирена. Основным побочным эффектом (ПЭ) при превышении рекомендованных доз является частая диарея [11].

Как правило, при уменьшении массы тела (МТ), происходит снижение уровня АД, и чем больше снижение МТ, тем более выражена степень (ст.) снижения АД. Отмечено, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) снижается и требует либо увеличения доз препаратов, либо добавления к схеме лечения дополнительных препаратов. С ростом ст. ожирения (ОЖ) неуклонно увеличивается среднее количество АГП для достижения контроля АД у пациентов с АГ [18]. По результатам исследования HYDRA (The Hypertension and

Diabetes Risk Screening and Awareness) при нормальном ИМТ монотерапия применяется у 51,1 %, а ≥ 2 препаратов получают 48,9 % пациентов, то при ожирении ИМТ $> 40 \text{ кг/м}^2 \geq 2$ препаратов получают уже 64,9 % пациентов [19]. Неудовлетворительный контроль АД при ОЖ может быть связан с комплексом патофизиологических эффектов, влияющих на почечную функцию и морфологию. ОЖ способствует увеличению реабсорбции натрия в почечных канальцах и уменьшает натрийурез за счет активации РААС и СНС. Длительное ОЖ вызывает значительные структурные нарушения почек и ухудшает функцию нефронов, создавая тем самым предпосылки к дальнейшему прогрессированию АГ. В целом, с увеличением ст. ОЖ значительно возрастает процент использования таких групп АГП как ИАПФ и Д, что еще раз подтверждает основные механизмы, поддерживающие высокое АД у пациентов с ОЖ: гиперактивация РААС и задержка жидкости. [18]. При анализе эффективности АГТ у пациентов с ОЖ: гидрохлортиазид (ГХТЗ), амлодипин/ГХТЗ 10/25 мг, ирбесартан/ГХТЗ 300/25 мг и алискирен/ГХТЗ 300/25 мг) было показано, что с увеличением ИМТ эффективность АГТ, основанной на БРА, АК и Д, снижается. В гр. пациентов с ОЖ 3 ст. (ИМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$) антигипертензивный эффект был менее выражен, чем в общей гр. пациентов с ОЖ 1-2 ст. (ИМТ 30-39,9 кг/м^2) [20].

Напротив, сочетание алискирена с ГХТЗ не только не потеряло эффективность у наиболее тяжелых пациентов, но и в большей ст. увеличило антигипертензивный эффект именно у больных с наибольшим ИМТ ($> 40 \text{ кг/м}^2$) по сравнению с гр. пациентов с меньшей ст. ОЖ [20].

Согласно проведенному анализу плазменной активности ренина в 4 гр. пациентов с ОЖ было показано, что по сравнению с базальным уровнем плазменная активность ренина значительно увеличивается в гр.: монотерапии ГХТЗ (+ 66,1 %), амлодипин/ГХТЗ (+ 195,6 %) и ирбесартан/ГХТЗ (+ 536,6 %). Напротив, в гр. терапии алискирен/ГХТЗ плазменная активность ренина достоверно снизилась по сравнению с базальным уровнем (-45 %), тем самым нивелируя один из важных независимых факторов сердечно-сосудистой смертности и осложнений [21].

Эти данные легко объяснить, если принять во внимание механизм действия ПИР алискирена, который обладает рядом отличий от уже существующих классов. Алискирен действует, связываясь с активным центром молекулы ренина, тем самым, предотвращая взаимодействие ренина с ангиотензиногеном и образование АТ I — предшественника АТ II. Таким образом, препятствуя превращению ангиотензиногена, алискирен действует патогенетически и нейтрализует дальнейшую активацию молодых адипоцитов жировой ткани посредством

АТ II. Если рассматривать влияние ИАПФ и БРА на РААС, то обращает на себя внимание тот факт, что эти препараты по механизму обратной связи повышают концентрацию и активность ренина и проренина в плазме.

Эффективность алискирена была доказана в ряде сравнительных исследований с ИАПФ. При сравнении двух режимов монотерапии алискиреном 300 мг/сут. и рамиприлом 10 мг/сут. у пациентов с АГ и СД, алискирен обеспечивал достоверно большее снижение АД. Средний ИМТ в исследовании был $> 30 \text{ кг/м}^2$. Таким образом, в исследовании, где подавляющее большинство пациентов страдали ОЖ, алискирен в монотерапии оказался способным снизить АД на 19,7 мм рт.ст. по сравнению с 14,9 мм рт.ст. на терапии рамиприлом ($p < 0,05$) [22].

В связи с этим, в отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова проведено исследование, посвященное изучению эффективности ПИР алискирена у больных с ММС, целью которого явилась оценка влияния алискирена на АД, показатели углеводного, липидного обменов, микроальбуминурии (МАУ) и жесткость сосудистой стенки.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 23 пациентки с МС в постменопаузе. Продолжительность постменопаузы составила 1-5 лет. Возраст больных варьировал в пределах 46-59 лет (средний возраст $49,6 \pm 5,2$ лет). Все включенные в исследование пациентки были с абдоминальным ОЖ (АО) и ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$. Все больные имели АГ 1-2 ст., длительность АГ составляла 6 мес. — 15 лет (в среднем $4,8 \pm 3,2$ года).

Критериями МС согласно рекомендациям ВНОК 2009 являлись: основной признак — центральный (абдоминальный) тип ОЖ — окружность талии (ОТ) $> 80 \text{ см}$ у женщин и $> 94 \text{ см}$ у мужчин. Дополнительные критерии: АГ — АД $\geq 130/85 \text{ мм рт.ст.}$, повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин и $< 1,2 \text{ ммоль/л}$ у женщин, повышение ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $> 3,0 \text{ ммоль/л}$, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Наличие у пациента АО и 2-х из дополнительных критериев является основанием для диагностики МС. Критериями исключения были тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включающие АГ 3 ст., острый инфаркт миокарда, стенокардию III-IV функционального класса (ФК), нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, клинически значимые изменения ЭКГ, требующие немедленной терапии; вторичные АГ: реноваскулярную, эндокринную и т. д.; хроническую почечную недостаточность; тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня печеночных трансаминаз в ≥ 2 раза от нормы).

Всем пациенткам, включенным в исследование, был назначен алискирен (Расилез®) в дозе 150-300 мг/сут. До начала исследования 60 % пациенток уже принимали

АГТ, однако целевого уровня АД (130/85 мм рт.ст.) не достигли. Больным, которые уже принимали ИАПФ, АРА или АГП других классов в виде монотерапии в средних терапевтических дозах, но, тем не менее, не достигшим целевого уровня АД предшествующая терапия была заменена на алискирен в стартовой дозе 150 мг/сут. Если дозы указанных гр. препаратов были максимальными, то стартовая доза алискирена составила 300 мг/сут., при необходимости для достижения целевых значений АД к терапии алискиреном добавляли ГХТЗ в дозе 12,5 мг.

До и после терапии использовались следующие методы исследования: антропометрические: ОТ (показатель АО) определяли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Показатели — ХС, ТГ, определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т. е. не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи, при помощи ферментативного колориметрического метода с использованием наборов фирмы "DIASYS" (Германия) на биохимическом анализаторе "EXPRESS PLUS" (фирма "CHIRON/Diagnostics", Великобритания). Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора "Glucose GOD-PAP" (фирма "Roche") на анализаторе "EXPRESS PLUS" (фирма "CHIRON/Diagnostics", Великобритания). Результаты выражали в ммоль/л. Проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) начинали не позднее 10 ч утра. После забора пробы венозной крови для определения уровня глюкозы натощак, пациент принимал 1,175 г дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 ч осуществляли следующий забор крови для определения постпрандиального уровня глюкозы. МАУ определяли методом иммунотурбидиметрического анализа. За норму принимали концентрацию альбумина в моче < 20 мг/л в утренней порции мочи. Регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях проводилась по стандартной методике.

Состояние сосудистой стенки оценивали плече-лодыжечным методом объемной сфигмографии с помощью прибора VaSera-1000 ("Fucuda Denshi", Япония) по следующим показателям: 1) R/L-PWV — скорости пульсовой волны (СПВ) по артериям преимущественно эластического типа справа и слева; 2) $CAVI_1/L-CAVI_1$ — сердечно-лодыжечному сосудистому индексу справа и слева. Это новый показатель, отражающий истинную жесткость сосудистой стенки. Он позволяет исключить влияние уровня АД на артериальную ригидность. $CAVI$ вычисляется путём регистрации пульсовых волн в двух точках и измерением САД и ДАД (Ps, Pd): $CAVI = 1/k^2(\ln \times Ps/Pd) PWV^2$. 3) R-AI — индексу прироста (аугментации), характеризующему величину отраженной волны. Он вычислялся по формуле: $R-AI = P1/P2$, где P1 — давление на пике ударной волны и P2 — давление на пике отраженной волны.

При обработке результатов использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Для каждого признака (из числа включенных в анализ), проводили попарное сравнение заданных гр. пациентов (реализаций), с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты

На момент окончания исследования на монотерапии алискиреном находились 70 % пациенток, из них 80 % получали алискирен в дозе 150 мг/сут. На комбинированной терапии находились 30 % больных.

В результате лечения алискиреном достоверно снизилось большинство показателей суточного профиля АД. Целевого уровня АД как САД, так и ДАД достигли 80 % пациенток. В среднем днем САД снизилось со $133,18 \pm 2,10$ до $123,90 \pm 2,14$ мм рт.ст. ($p \leq 0,01$), ДАД с $81,72 \pm 1,79$ до $77,36 \pm 0,94$ мм рт.ст. ($p \leq 0,05$) (рисунок 1). На фоне терапии алискиреном произошло снижение индекса времени (ИВ) как САД, так и ДАД до нормальных значений с $43,28 \pm 4,25\%$ до $14,82 \pm 4,50\%$ ($p \leq 0,001$) и с $37,47 \pm 5,90\%$ до $13,59 \pm 3,68\%$ ($p \leq 0,01$), соответственно, что свидетельствует о высокой антигипертензивной эффективности препарата.

У пациенток, принимающих алискирен, через 6 мес. вес тела снизился в среднем с $84,39 \pm 3,95$ до $82,27 \pm 3,19$ кг, однако эти изменения были недостоверными. ИМТ и ОТ существенно не менялись.

В результате терапии алискиреном уровень глюкозы натощак не менялся, однако отмечено достоверное снижение постпрандиального уровня глюкозы с $7,38 \pm 0,36$ до $6,28 \pm 0,24$ ммоль/л ($p \leq 0,05$) (рисунок 2). Показатели липидного обмена достоверно не менялись. Уровень МАУ в среднем также достоверно не изменился, однако у пациенток с исходно высоким уровнем МАУ отмечено значимое снижение этого показателя.

Также в задачи исследования входила оценка влияния терапии алискиреном на состояние магистральных сосудов. По данным объемной сфигмографии отмечено уменьшение ригидности артерий. СПВ, которая исходно была выше нормальных значений, достоверно снизилась с $14,21 \pm 0,45$ до $12,98 \pm 0,23$ м/с ($p \leq 0,05$) (рисунок 3), т. е. достигла нормы. Индексы $CAVI$, имели тенденцию к снижению, однако достоверной динамики этих показателей получено не было. Помимо СПВ и $CAVI$, оценивался индекс R-AI, дающий представление о системной артериальной эластичности, геометрии и тоне артериального дерева. Зарегистрировано достоверное снижение этого параметра с $1,13 \pm 0,04$ до $1,01 \pm 0,01$ ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об улучшении структурно-функциональных свойств сосудистой стенки.

На фоне назначения алискирена не было существенной динамики показателей креатинина, печеночных ферментов. ПЭ на фоне его приема не наблюдалось, абсолютное большинство больных отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие ПЭ при его назначении.

Выводы

Терапия алискиреном у пациенток с ММС и АГ сопровождалась хорошим антигипертензивным эффектом со снижением САД, ДАД до целевых значений у 80 % больных.

Лечение алискиреном у больных с ММС и АГ сопровождалось улучшением показателей углеводного обмена: отмечалось достоверное снижение постпрандиального уровня глюкозы.

Терапия алискиреном не оказала влияния на показатели липидного обмена у больных АГ и ММС.

На фоне лечения алискиреном зарегистрировано снижение ригидности магистральных артерий и улучшение структурно-функциональных свойств

сосудистой стенки, отмечено достоверное снижение СПВ и R-AI.

Терапия алискиреном сопровождалась хорошим профилем переносимости и отсутствием ПЭ при его применении.

Таким образом, прямое ингибирование ренина с помощью алискирена у больных с ММС и АГ продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность с хорошим профилем переносимости и безопасности. Терапия алискиреном сопровождается достоверным улучшением основных показателей суточного профиля АД, снижением постпрандиального уровня глюкозы, а также ригидности магистральных артерий уже в первые 6 мес. лечения.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
2. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36: 780-9.
3. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Int J Clin Pract 2004; 58 (Suppl 139): 13-9.
4. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона при артериальной гипертензии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE. Гендерные различия. Пробл женск здоровья 2007; 1: 5-15.
5. Safar ME, Smulyan H. Hypertension in women. Am J Hypertens 2004; 17: 82-7.
6. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. Hypertension 2001; 37: 1351-6.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; Прил.2.
8. ESH-ESC Guidelines Committee. 2009 guidelines for the management of hypertension. J Hypertension 2009; 27.
9. Staton A. Therapeutic potential of rennin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3: 389-94.
10. Azizi M, Webb R, Nussberger, et al. Renin inhibitor with aliskiren: where are we now, and where are we going? J Hypertens 2006; 24: 243-56.
11. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma rennin activity in combination with thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. Hypertension 2007; 49: 276-84.
12. Villami A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibitor with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. J Hypertens 2007; 25: 217-26.
13. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, et al. Longterm safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. Curr Med Res Opin 2009; 25: 951-9.
14. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358: 2433-46.
15. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct rennin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation 2009; 119: 530-7.
16. Seed A, Gardner R, McMurray J, et al. Neurohumoral effects of the new orally active inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2007; 9: 1120-7.
17. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. Eur Hert J 2003; 24: 1735-43.
18. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. AJH 2004; 17: 904-10.
19. Sharma AM, Wittchen HU, Krause P, et al. Physician and self reported prevalence of hypertension in primary care in Germany. J Hypertens 2004; 22: 479-86.
20. Prescott MF, Boye SW, Breton S, et al. Antihypertensive efficacy of the direct renin inhibitor aliskiren when added to hydrochlorothiazide treatment in patients with extreme obesity and hypertension. J Hypertens 2009; 69: 833-84.
21. Jordan J, Engely S, Boye SW, et al. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. J Hypertens 2007; 49: 1047-55.
22. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et al. Aliskiren monotherapy lowers blood pressure more effectively than ramipril monotherapy in patients with diabetes and grade 2 hypertension: subgroup analysis of an 8-week, double-blind trial. J Hypertens 2008; 26 (suppl 1).

Поступила 28/02-2011

Две стратегии лечения артериальной гипертензии у больных вторичным хроническим пиелонефритом

М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко*

Волгоградский государственный медицинский университет на базе МУЗ ГКБ № 3. Волгоград, Россия

Two strategies for arterial hypertension treatment in patients with secondary chronic pyelonephritis

M.E. Statsenko, M.V. Derevyanchenko*

Volgograd State Medical University, City Clinical Hospital No. 3. Volgograd, Russia

Цель. Сравнить антигипертензивную эффективность, возможности кардио-, нефропротекции и влияния на метаболизм комбинаций эналаприл + индапамид и эналаприл + нифедипин длительного действия у больных артериальной гипертензией (АГ) и вторичным хроническим пиелонефритом (ХПФ).

Материал и методы. 60 пациентов с АГ и вторичным ХПФ 45-65 лет были разделены на две группы (гр.): I составили 30 пациентов, получавшие комбинированную терапию эналаприлом $15,9 \pm 2,3$ мг/сут. + индапамидом 2,5 мг/сут.; II – 30 больных, лечившихся эналаприл $16,1 \pm 2,4$ мг/сут. + нифедипин SR 40 мг/сут. Выполняли суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию, определяли относительную плотность в утренней порции мочи, микроальбуминурию (МАУ), уровень β_2 -микроглобулинов в моче, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, глюкозы натощак, калия, мочево́й кислоты, общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Длительность наблюдения 12 нед.

Результаты. Комбинации эналаприл + индапамид и эналаприл + нифедипин SR сопоставимы между собой по антигипертензивному эффекту, способности уменьшать МАУ и улучшать функцию проксимальных почечных канальцев. При применении обеих схем лечения снижается количество больных с нарушенным циркадным ритмом АД и неблагоприятными типами ремоделирования левого желудочка, уменьшается частота диастолической дисфункции. Комбинация эналаприл + индапамид достоверно эффективнее в восстановлении концентрационной функции почек. Обе схемы антигипертензивной терапии обладают метаболической нейтральностью: не ухудшают углеводный, пуриновый, липидный и электролитный обмены.

Заключение. Комбинации эналаприл + индапамид и эналаприл + нифедипин SR обладают высокой антигипертензивной эффективностью, кардио- и нефропротективными свойствами, а также метаболически нейтральны.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, комбинированная антигипертензивная терапия.

Aim. To compare the antihypertensive effectiveness, cardio- and nephroprotection, and metabolic effects of the combinations “enalapril + indapamide” vs. “enalapril + nifedipine slow release (SR)” in patients with arterial hypertension (AH) and secondary chronic pyelonephritis (CPN).

Material and methods. In total, 60 patients with AH and secondary CPN, aged 45-65 years, were divided into two groups: Group I (n=30) receiving combined therapy with enalapril (mean dose $15,9 \pm 2,3$ mg/d) and indapamide (2,5 mg/d); and Group II (n=30) receiving the combination of enalapril ($16,1 \pm 2,4$ mg/d) and nifedipine SR (40 mg/d). The complex examination included 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography, measurement of morning urine specific gravity, microalbuminuria (MAU), urine levels of β_2 -microglobulines, blood creatinine and glomerular filtration rate (GFR) calculation by MDRD formula, fasting glucose, potassium, uric acid, total cholesterol, and triglycerides. The follow-up time was 12 weeks.

Results. The combinations “enalapril + indapamide” and “enalapril + nifedipine SR” had similar effects in terms of BP lowering, MAU reduction, and improvement of proximal renal tubular function. In both groups, there was a decrease in the number of patients with circadian BP rhythm disturbances, adverse left ventricular remodelling types, or diastolic dysfunction. The combination of enalapril and indapamide was significantly more effective in terms of restoring renal concentrating function, compared to the combination “enalapril + nifedipine SR”. Both antihypertensive therapies were metabolically neutral, not affecting carbohydrate, purine, lipid, or electrolyte metabolism parameters.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: derevjanchenko@gmail.com
Тел.: (8442) 97-84-84

[Стаценко М.Е. - заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Деревянченко М.В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры].

Conclusion. The combinations “enalapril + indapamide” and “enalapril + nifedipine SR” demonstrated high antihypertensive effectiveness, cardio- and nephroprotection, and metabolic neutrality.

Key words: Arterial hypertension, chronic pyelonephritis, combined antihypertensive therapy.

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) [1]. Частота распространенности ее в популяции составляет ~ 40 %, при хронических болезнях почек (ХБП) (недиабетическое поражение почек) — 62-100 % [2]. АГ — основной фактор риска (ФР) прогрессирования поражения почек. В то же время прогрессирующее снижение функции почек ухудшает течение АГ. По образному выражению Kaplan NM “почки одновременно являются виновником и жертвой”. По данным ВНОК 2008 принимают антигипертензивные препараты (АГП) 59,4 % больных АГ, из них эффективно лечатся 21,5 % [3].

Широкое распространение АГ при хроническом пиелонефрите (ХПФ) — 63 % среди взрослого населения Российской Федерации (РФ), и ее роль как одного из важнейших факторов развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) определяет актуальность проведения своевременной и адекватной антигипертензивной терапии (АГТ) [4]. Основная цель лечения больных АГ заключается в максимальном снижении риска развития ССО [3,5]. Согласно Европейским рекомендациям 2007 по лечению АГ все пациенты с известным почечным заболеванием относятся к категории очень высокого риска независимо от уровня артериального давления (АД) [5]. Тактика их ведения заключается в изменении образа жизни и немедленном начале приема АГП. В качестве стартовой терапии для достижения целевого уровня АД у больных АГ и ХПФ рекомендуется комбинация двух АГП. Эффективная комбинация подразумевает использование препаратов различных групп (гр.) с разным механизмом действия с целью получения дополнительного антигипертензивного эффекта и снижения риска развития нежелательных явлений (НЯ). В итоговых рекомендациях по АГ и АГТ при ХБП предпочтительными классами препаратов являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II), обладающие максимальным нефропротективным действием и способные замедлять прогрессирование ХБП [6]. К рациональным комбинациям относят сочетания ИАПФ/АРА II с диуретиком (Д) или антагонистами кальция (АК). Антигипертензивная эффективность ИАПФ или АРА II с Д тиазидного ряда (тД) доказана во многих крупных клинических исследованиях и составляет 69-87 % [7-10]. Сочетание ИАПФ (АРА II) и Д является одним из наиболее обоснованных и эффективных вариантов комбинированной терапии, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия, жидкости и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении Д, нивелируются одновременным приемом ИАПФ (АРА II). Дополнительный положительный потенциал имеет сочетание ИАПФ с индапамидом, поскольку последний в отличие от тД обладает прямым сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией синтеза простагличина в эндотелии и простагличина Е2 в почках и благоприятным метаболическим профилем [11,12]. Для индапамида доказано нефропротективное действие, сопоставимое с ИАПФ: исследование NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with microalbuminuria) выявило сходное влияние индапамида SR и эналаприла на снижение

микроальбуминурии (МАУ) и АД [13]. Безопасность сочетанной терапии эналаприлом + индапамидом продемонстрирована в исследованиях ЭПИГРАФ (Эналаприл Плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной Гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной Фарма-котерапии) и ЭПИГРАФ-2 [7]. Показано, что эффективность и безопасность комбинации эналаприла + индапамида были сравнимо одинаковы у больных независимо от пола, возраста и от того, была ли АГ первичной или вторичной.

ИАПФ и АК снижают АД посредством вазодилатации, оба класса имеют натрийуретический эффект, однако механизмы их действия различны и таким образом взаимно дополняют друг друга. Вазодилатирующее действие АК происходит за счет блокады входа ионов кальция в клетку, а ИАПФ — за счет снижения активности РААС. Данная комбинация эффективна у пациентов, как с высоким, так и с низким уровнем ренина. Сочетанное использование АК + ИАПФ способствует уменьшению побочных эффектов (ПЭ) (отеки, тахикардия), возникающих на фоне монотерапии АК дигидропиридинового ряда (дАК), т. к. ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпатoadренальной системы (САС) под воздействием АК [12]. Комбинация ИАПФ (АРА II) + АК также положительно влияет на ФР ССЗ, поддерживает физическую, психическую и сексуальную активность [14]. Что же предпочтительнее применять для лечения больных АГ и вторичным хроническим ПНФ?

Целью настоящего исследования было сравнение антигипертензивной эффективности, возможности кардио-, нефропротекции и влияния на метаболизм комбинаций эналаприл + индапамид и эналаприл + нифедипин длительного действия (нифедипин SR) у больных АГ и вторичным хроническим ПНФ.

Материал и методы

60 пациентов с АГ 1-2 ст. тяжести по классификации ВНОК 2008г и вторичным ХПФ вследствие мочекаменной болезни (МКБ), перенесших оперативное вмешательство на верхних мочевых путях (ВМП) в возрасте 45-65 лет были разделены на две гр.: I гр. (n=30) — 13 мужчин и 17 женщин, средний возраст 56,4±1,5 года, длительность АГ 11,9±1,6 лет, длительность ХПФ 13,1±1,8 лет, систолическое артериальное давление (САДоф) 166,8±2,8 мм рт.ст., диастолическое (ДАДоф) 100,7±2,2 мм рт.ст., получавшие комбинированную терапию эналаприлом 15,9±2,3 мг/сут. + индапамидом 2,5 мг/сут.; II гр. (n=30) — 18 мужчин и 12 женщин, средний возраст 53,7±1,6 года, длительность АГ 10,9±1,8 лет, длительность ХПФ 12,7±1,9 лет, САДоф 165,0±2,8 мм рт.ст., ДАДоф 99,5±2,3 мм рт.ст., получавшие комбинированную терапию эналаприлом 16,1±2,4 мг/сут. + нифедипином SR 40 мг/сут. Сроки обследования больных 3,4±0,4 лет после оперативного вмешательства на ВМП; у 83 % пациентов имело место одностороннее, у 17 % — двустороннее поражение почек. Гр. сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести АГ, уровню исходного САДоф и ДАДоф (таблица 1). 28 (46,7 %) пациентов не получали до включения в исследование АГТ, 12 (20 %) принимали ИАПФ, 5 (8,3 %) — тД индапамид, 4 (6,7 %) — АК (из них 2 (3,3 %) — недигидропиридинового (ндАК) и 2 (3,3 %) дАК), 7 (11,6 %) — комбинацию ИАПФ +

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных (М±m)

Показатель	Гр. I эналаприл 15,9±2,3 мг/сут. + индапамид 2,5 мг/сут.	Гр. II эналаприл 16,1±2,4 мг/сут. + нифедипин SR 40 мг/сут.
Число больных, n	30	30
Мужчины, абс. числа (%)	13 (43,3 %)	18 (60,0 %)
Женщины, абс. числа (%)	17 (56,7 %)	12 (40,0 %)
Возраст, лет	56,4±1,5	53,7±1,6
ИМТ, кг/м ²	29,7±0,7	29,6±0,8
Длительность АГ, лет	11,9±1,6	10,9±1,8
САД _{оф} , мм рт.ст.	166,8±2,8	165,0±2,8
ДАД _{оф} , мм рт.ст.	100,7±2,2	99,5±2,3

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной АГТ (М±m)

Показатель	Гр. I			Гр. II		
	исходно	12 нед.	Δ%	исходно	12 нед.	Δ%
САД _{ср.} , мм рт.ст.	145,6±1,6	122,6±1,5*	-15,8	146,1±1,8	121,9±1,4*	-16,5
ДАД _{ср.} , мм рт.ст.	87,0±1,4	72,9±1,3*	-16,2	89,0±1,4	74,3±1,4*	-16,6
ЧСС _{ср.} , уд/мин	73,5±1,5	72,2±1,6	-1,8	73,7±1,4	71,2±1,6	-3,4
ПАД _{ср.} , мм рт.ст.	58,6±1,3	50,0±1,1*	-15	57,1±1,1	47,5±0,9*	-16,8
ИБ САД _{д.} , %	66,4±4,4	31,3±4,3*	-35,1	73,7±3,6	32,0±4,6*	-41,7
ИБ ДАД _{д.} , %	56,2±5,5	24,6±3,9*	-31,6	70,3±4,0	32,0±5,1*	-38,3
ИБ САД _{н.} , %	71,2±4,8	22,8±3,9*	-48,4	68,7±5,0	18,9±3,2*	-49,8
ИБ ДАД _{н.} , %	70,1±4,8	22,6±4,1*	-47,5	66,0±4,7	26,5±5,0*	-39,5
ВарД _{сут.} , мм рт.ст.	15,4±0,6	14,6±0,6	-5,2	16,8±0,8	14,1±0,5*	-16,1
ВарД _{сут.} > 15,2 (%)	39,1	31,8	-7,3	57,1	30,4*	-26,7**
ВарД _{сут.} , мм рт.ст.	12,6±0,9	12,0±0,6	-4,8	12,3±0,5	11,8±0,5	-4,1
ВарД _{сут.} > 12,3 (%)	39,1	40,9	1,8	42,9	30,4	-12,5**
ВарД _{д.} , мм рт.ст.	14,8±0,6	13,5±0,5	-8,8	15,6±0,6	13,1±0,4*	-16
ВарД _{д.} > 15,5 (%)	26,1	13,5	-12,6	47,6	13*	-34,6**
ВарД _{д.} , мм рт.ст.	12,0±1,0	11,0±0,5	-8,3	11,0±0,5	10,9±0,5	-0,9
ВарД _{д.} > 13,3 (%)	26,1	22,7	-3,4	14,3	21,7	7,4
ВарД _{н.} , мм рт.ст.	11,5±0,8	11,2±0,6	-2,6	12,1±0,6	11,9±0,5	-1,7
ВарД _{н.} > 14,8 (%)	13	9,5	-3,5	28,6	17,4	-11,2
ВарД _{н.} , мм рт.ст.	9,3±0,5	8,8±0,5	-5,4	9,5±0,6	9,4±0,4	-1,1
ВарД _{н.} > 11,3 (%)	18,9	13,6	-5,3	28,6	13	-15,6
ВУП САД, мм рт.ст.	51,3±3,8	33,9±2,7*	-33,9**	46,0±3,9	39,9±1,8*	-13,3
ВУП ДАД, мм рт.ст.	34,9±2,2	28,9±2,3*	-17,2**	32,8±2,6	31,3±1,7	-2,5
СУП САД, мм рт.ст./ч	19,6±2,0	11,2±1,0*	-42,9	32,1±4,8	13,4±1,2*	-58,3
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	18,8±4,2	9,9±1,0*	-47,3	17,6±2,6	9,5±0,5*	-46

Примечание: * – различия внутри групп достоверны (p<0,05); ** – различия между группами достоверны (p<0,05); Δ% – изменение показателей по сравнению с исходным уровнем; СУП САД – скорость утреннего подъема САД, СУП ДАД – скорость утреннего подъема ДАД.

Д, из них 5 (8,3 %) с индапамидом и 2 (3,3 %) с гидрохлортиазидом (Гхт), 1 (1,7 %) – комбинацию ИАПФ + ндАК, по 1 человеку (1,7 %) – комбинацию блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) + Д (индапамид) или с ндАК, 1 (1,7 %) – трехкомпонентную схему лечения (ИАПФ + Д + ндАК). У всех пациентов, принимавших АГП, не были достигнуты целевые значения АД. За 5-7 дней до включения в исследование больным отменяли АГП (“отмывочный период”). Проводили суточное мониторирование АД (СМАД) портативным АВРМ “Meditech 04” (Венгрия).

Анализировались стандартные показатели СМАД: максимальные, минимальные, средние величины САД, ДАД (АД_{ср.}), частота сердечных сокращений (ЧСС), пульсовое АД (ПАД, норма < 53 мм рт.ст.), индекс времени (ИВ) САД и ДАД (норма < 25 %, > 25 % – нестабильная АГ, > 50 % – стабильная АГ), вариабельность (Вар) САД, ДАД в периоды бодрствования (д), сна (н) и за 24 ч (сут.) (норма ВарСАД_{д.} < 15,5 мм рт.ст., ВарСАД_{н.} < 14,8 мм рт.ст., ВарСАД_{сут.} < 15,2 мм рт.ст.; ВарДАД_{д.} < 13,3 мм рт.ст., ВарДАД_{н.} < 11,3 мм рт.ст., ВарДАД_{сут.} < 12,3 мм рт.ст.), определялся тип суточной

Таблица 3

Динамика морфофункциональных показателей сердца на фоне комбинированной АГТ ($M \pm m$)

Показатель	Гр. I			Гр. II		
	исходно	12 нед.	$\Delta\%$	исходно	12 нед.	$\Delta\%$
ФВ, %	60,5 $\pm$ 1,0	61,1 $\pm$ 0,7	1,0	58,9 $\pm$ 0,8	59,5 $\pm$ 0,7	1,0
ТЗСЛЖ, мм	11,07 $\pm$ 0,2	11,11 $\pm$ 0,2	0,4	11,44 $\pm$ 0,2	11,41 $\pm$ 0,2	-0,3
МЖП, мм	10,5 $\pm$ 0,2	10,46 $\pm$ 0,2	-0,4	10,76 $\pm$ 0,2	10,82 $\pm$ 0,2	0,6
КСР, мм	34,05 $\pm$ 0,4	34,4 $\pm$ 0,4	-1,9	35,7 $\pm$ 0,5	35,5 $\pm$ 0,6	-0,6
КДР, мм	49,6 $\pm$ 0,6	49,1 $\pm$ 0,4	-1	51,3 $\pm$ 0,8	51,2 $\pm$ 0,8	-0,2
ИММЛЖ, г/м ²	129,4 $\pm$ 4,5	127,3 $\pm$ 4,5	-1,6	141,9 $\pm$ 4,8	137,9 $\pm$ 4,7	-3,5
ОТС, %	43,6 $\pm$ 6,9	44,1 $\pm$ 6,9	1,1	44,1 $\pm$ 8,0	42,5 $\pm$ 8,2	-3,6
Стадия ДД I (%)	60	30*	-30	82,6	47,8*	-34,8

Примечание: * – различия внутри гр. достоверны ($p < 0,05$); $\Delta\%$ – изменение показателей по сравнению с исходным уровнем; ДД – диастолическая дисфункция.

кривой. Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по суточному индексу (СИ) с использованием традиционных критериев определения выраженности двухфазного ритма: “dipper” при величине СИ 10-20 % – норма, “non-dipper” – СИ 0-10 % – недостаточное снижение АДн, “over-dipper” – СИ >20 % – чрезмерное снижение АДн, “night-peaker” – СИ <0 – ночная АГ [15]. Эхокардиографию выполняли на аппарате SIEMENS SONOLINE G50 (Германия), позволяющем работать в М и В режимах, а также имеющем энергетический доплеровский датчик, дающий возможность определять в импульсно-волновом режиме диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) в соответствии с общепринятыми рекомендациями [16]. Систолическую функцию сердца оценивали по величине фракции выброса (ФВ) – норма > 55 % по Simpson), диастолическую – по соотношению пика Е к пику А (Е/А), времени замедления трансмитрального кровотока (ДТ), времени изоволюметрического сокращения (IVRT) согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2010 [17]; полостные размеры сердца – по толщине задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), конечному систолическому размеру (КСР), конечному диастолическому размеру (КДР), индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительной толщине стенки (ОТС) ЛЖ.

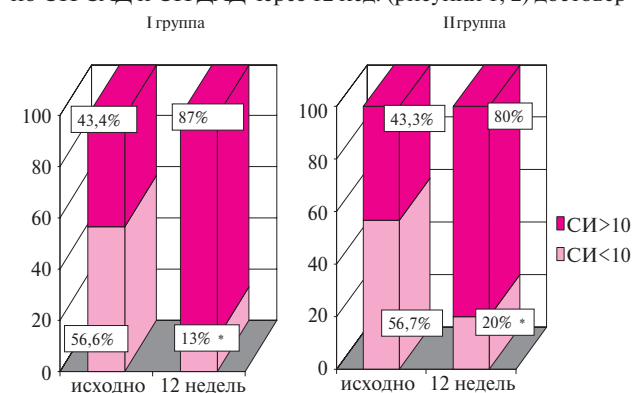
Определяли относительную плотность мочи в утренней порции, экскрецию альбумина с мочой – МАУ по соотношению альбумин/креатинин (Кр) в утренней порции мочи, уровень β_2 -микроглобулинов в моче, Кр крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (СКФ (мл/мин/1,73 м²) = $186 \times (\text{Кр сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$, для женщин результат умножали на 0,742). О состоянии углеводного обмена судили по уровню глюкозы плазмы крови натощак, об электролитных нарушениях – по уровню калия в сыворотке крови. Пуриновый обмен оценивали по концентрации мочевой кислоты (МК), липидный – по уровню общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови.

Хронический ПНФ был в стадии стойкой ремиссии. Длительность наблюдения 12 нед.

Обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали пакет статистических программ “Microsoft Excel 2003”. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне 12-недельной сочетанной терапии отмечался высокий процент достижения целевых значений АД (< 130/85 мм рт.ст.): 83,3 % – в I гр. больных и 80 % – во II гр. ($p > 0,05$). Комбинации препаратов были сопоставимы по антигипертензивной эффективности: при анализе результатов СМАД (таблица 2) выявлено, что в обеих гр. достоверно изменились САД, ДАД, ПАД, ИВ САДд, н, ИВ ДАДд, н: $\Delta\%$ -15,8 в I гр. vs -16,5 во II; -16,2 vs -16,6; -15 vs -16,8; -35,1 vs -41,7; -48,4 vs -49,8; -31,6 vs -38,3; -47,5 vs -39,5 соответственно. Снижение этих показателей свидетельствует об уменьшении “нагрузки давлением”, а также жесткости магистральных артерий – независимого маркера сердечно-сосудистой смертности [18]. Однако, количество больных с повышенной ВарСАДсут, ВарСАДд и ВарДАДсут. статистически значимо уменьшилось во II гр. по сравнению с I: $\Delta\%$ -26,7 vs -7,3; -34,6 vs -12,6; -12,5 vs -7,3 соответственно. Уменьшение индекса Вар АД является отражением замедления прогрессирования почечной недостаточности (ПН) [19]. На фоне лечения величины утреннего подъема (ВУП) САД и ВУП ДАД оказались ниже у больных, принимавших комбинированную АГТ эналаприлом + индапамидом по сравнению с больными, получавшими эналаприл + нифедипин SR: $\Delta\%$ -33,9 vs -13,3; -17,2 vs -2,5 соответственно ($p < 0,05$). Уменьшение ВУП АД снижает риск сердечно-сосудистых событий (ССС): инфарктов, инсультов в утренние часы [14]. При анализе распределения больных по СИ САД и СИ ДАД через 12 нед. (рисунки 1, 2) достовер-



Примечание: * – различия внутри гр. достоверны $p < 0,05$; СИ САД – суточный индекс САД.

Рис. 1 Влияние комбинированной АГТ на СИ САД у больных АГ и вторичным хроническим ПНФ.

Таблица 4

Динамика функционального состояния почек на фоне комбинированной АГТ ($M \pm m$)

Показатель	Гр. I			Гр. II		
	исходно	12 нед.	$\Delta\%$	исходно	12 нед.	$\Delta\%$
Удельный вес, у.е.	1014,6 $\pm$ 0,9	1016,4 $\pm$ 0,8	0,18	1017,6 $\pm$ 0,9	1018,1 $\pm$ 1,0	0,05
Удельный вес < 1018, абс. числа (%)	24 (80,0)	9 (30,0) *	50**	19 (63,3)	15 (50)	13,3
Альбумин/Кр мочи, мг/ммоль	65,7 $\pm$ 8,6	25,6 $\pm$ 3,0*	-61	55,5 $\pm$ 8,5	18,1 $\pm$ 1,2*	- 67,4
МАУ, абс. числа (%)	30 (100)	30 (100)	0	30 (100)	30 (100)	0
β 2-микроглобулины, мг/л	0,668	0,3*	-55,1	0,772	0,5*	-35,2
Кр крови, мкмоль/л	74,7 $\pm$ 3,2	73,3 $\pm$ 2,5	-1,9	82,8 $\pm$ 2,6	81,6 $\pm$ 3,2	-1,4
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	83,7 $\pm$ 4,5	88,1 $\pm$ 3,4	5,3	86,8 $\pm$ 2,8	87,7 $\pm$ 3,4	1,0
СКФ (MDRD) < 60, абс. числа (%)	4 (13,3)	1 (3,3)	-10	4 (13,3)	1 (3,3)	-10
СКФ (MDRD) норма, абс. числа (%)	5 (16,7)	12(40,0) *	23,3	7 (23,3)	13 (43,3) *	20

Примечание: * — различия внутри гр. достоверны ($p < 0,05$); ** — различия между гр. достоверны ($p < 0,05$); $\Delta\%$ — изменение показателей по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 5

Динамика показателей метаболизма на фоне комбинированной АГТ ($M \pm m$)

Показатель	Гр. I			Гр. II		
	исходно	12 нед.	$\Delta\%$	исходно	12 нед.	$\Delta\%$
Калий, ммоль/л	4,35 $\pm$ 0,1	4,5 $\pm$ 0,1	3,4	4,26 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,1	0,9
МК, ммоль/л	0,42 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,02	-7,1	0,42 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,02	-7,1
Гиперурикемия, абс. числа (%)	18 (60)	7 (23,3)*	-36,7	12 (40)	5 (16,7)*	-23,3
Глюкоза, ммоль/л	5,4 $\pm$ 0,1	4,8 $\pm$ 0,2	-11,1	5,2 $\pm$ 0,1	4,9 $\pm$ 0,1	-5,8
ОХС, ммоль/л	6,23 $\pm$ 0,2	6,26 $\pm$ 0,2	0,5	5,6 $\pm$ 0,2	5,7 $\pm$ 0,2	1,8
ТГ, ммоль/л	1,68 $\pm$ 0,1	1,67 $\pm$ 0,1	-0,6	1,75 $\pm$ 0,1	1,72 $\pm$ 0,1	-1,7

Примечание: * — различия внутри гр. достоверны ($p < 0,05$); $\Delta\%$ — изменение показателей по сравнению с исходным уровнем.

но снизился процент пациентов с кривой “non-dipper” и “night-peaker” в обеих гр. исследования: СИ САД < 10 — $\Delta\%$ -43,6 в I гр. и -36,7 во II гр.; СИ ДАД < 10 — $\Delta\%$ -34,8 и -36,7 соответственно. Уменьшение количества больных с нарушенным циркадным ритмом АД оказывает существенное влияние на замедление прогрессирования патологии почек [15].

При анализе морфофункциональных параметров сердца (таблица 3) достоверных различий на фоне 12-недельной АГТ в изменении полостных размеров и систолической функции не выявлено. Статистически значимо вырос % больных с нормальной геометрией (НГ) ЛЖ по сравнению с исходным уровнем (рисунок 3): 30 vs 13,3 среди больных, получавших эналаприл + индапамид, 33,3 vs 6,7 % — на комбинации эналаприла + нифедипина SR. Уменьшение количества пациентов с эксцентрической и концентрической гипертрофией с 86,7 до 70 % в I гр. и с 90 до 63,3 % во II ($p < 0,05$) привело к восстановлению диастолических свойств ЛЖ. Достоверно снизилась частота распространения диастолической дисфункции I стадии (стд.) — замедленная релаксация в обеих гр.: $\Delta\%$ -30 в I гр. и -34,8 в II гр.).

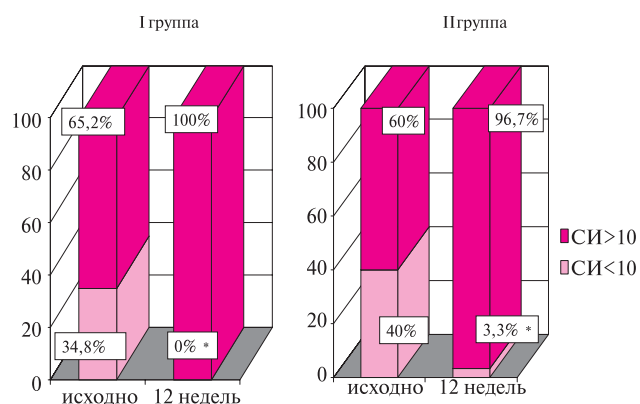
При изучении функционального состояния почек через 12 нед. (таблица 4) отмечено, что % больных с относительной плотностью мочи в утренней порции < 1018 уменьшился на 50,0 % в I гр. ($p < 0,05$) и на 13,3 % во II ($p > 0,05$),

различия между гр. достоверны. Рост относительной плотности мочи свидетельствует об улучшении концентрационной функции почек [19]. Статистически значимо снизился уровень β 2-микроглобулинов в моче, характеризующий функцию проксимальных почечных канальцев: $\Delta\%$ -55,1 в I и -35,2 во II гр., различия между гр. на уровне тенденции ($p = 0,067$). Частота МАУ у всех пациентов с АГ и вторичным ХПФ составила 100 %, но при этом снизились ее средние значения: $\Delta\%$ -61 в I гр. и -67,4 во II ($p < 0,05$). МАУ рассматривают как наиболее ранний и достоверный маркер сердечно-сосудистого неблагополучия и прогностического процесса нарушения структуры и последующей гибели нефронов, приводящего к формированию ХПН [19].

На фоне АГТ снизилось количество больных с гиперурикемией — $\Delta\%$ -36,7 в I и -23,3 во II гр., соответственно ($p < 0,05$) (таблица 5). Обе комбинации обладают метаболической нейтральностью: не ухудшают липидный, углеводный и электролитный обмены.

Заключение

Комбинации эналаприл + индапамид и эналаприл + нифедипин SR сопоставимы между собой по антигипертензивному эффекту у больных АГ и вторичным ХПФ. При применении обеих схем лечения статистически значимо



Примечание: * – различия внутри гр. достоверны, $p < 0,001$; СИ ДАД – суточный индекс ДАД.

Рис. 2 Влияние комбинированной АГТ на СИ ДАД у больных АГ и вторичным хроническим ПНФ.

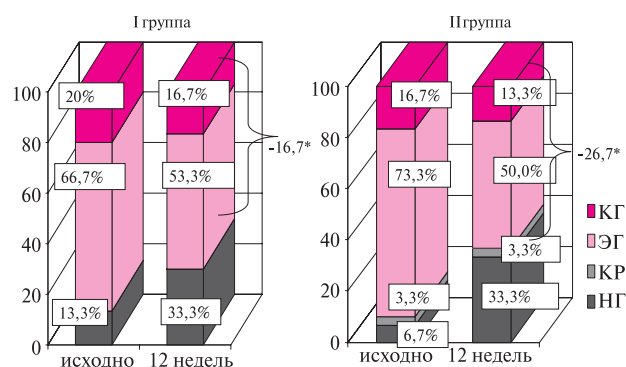
уменьшается количество больных с нарушенным циркадным ритмом АД, что ведет к замедлению прогрессирования ПОМ.

На фоне 12-недельной АГТ в обеих гр. достоверно уменьшается уровень неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ и улучшается его диастолическая функция.

Обе комбинации: эналаприл + нифедипин SR и эналаприл + индапамид статистически значимо уменьшают МАУ, улучшают функцию проксимальных почечных канальцев, увеличивают процент пациентов с нормальным уровнем СКФ у больных АГ и вторичным ХПФ.

Литература

- Батюшин М.М., Повилайтите П.Е. Клиническая нефрология. Руководство. Элиста: ЗАОр НПП "Джангар" 2009; 656 с.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 2): S1-266.
- Проект рекомендаций ВНОК "Диагностика и лечение артериальной гипертензии", Кардиоваск тер профил 2008;7(6). Приложение 2.
- Ridao N, Luño J, García de Vinuesa S, et al. Prevalence of hypertension in renal disease. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 Suppl 1: 70-3.
- ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105-87.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43 (Suppl 1): A1-6.
- Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2: Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности рациональной комбинированной терапии. Сердце 2005; 4 (5): 277-86.
- Chalmers J. Long-term efficacy of a new fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first line therapy in elderly hypertensive patients. J Hypertension 2000; 18: 327-31.
- Mourad JJ, on behalf of the investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped care approach. J Hypertens 2004; 22: 2379-96.
- Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/



Примечание: * – различия внутри гр. достоверны, $p < 0,05$; КГ – концентрическая гипертрофия; ЭГ – эксцентрическая гипертрофия; КР – концентрическое ремоделирование; НГ – нормальная геометрия.

Рис. 3 Влияние комбинированной АГТ на типы ремоделирования ЛЖ у больных АГ и вторичным хроническим ПНФ.

Обе схемы АГТ обладают метаболической нейтральностью: не ухудшают углеводный, липидный, пуриновый и электролитный обмены.

Сочетанное назначение эналаприла и нифедипина SR в большей степени уменьшает ВарСАДсут. и Вар САД, Вар ДАД сут. по сравнению с комбинацией эналаприл + индапамид; в то же время, ИАПФ + Д выигрывают по возможности снижать ВУП САД и ДАД у больных АГ и ХПФ.

Комбинация эналаприл + индапамид достоверно эффективнее в восстановлении концентрационной функции почек по сравнению с сочетанием эналаприла + нифедипина SR.

индапамида у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики. Кардиоваск тер профил 2007; 6 (8): 21-7.

- Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Осипова А.О. Органопroteкция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом. РКЖ 2006; 4 (60): 54-8.
- Морозова Т.Е., Андрушинина Т.Б. Комбинированная антигипертензивная терапия артериальной гипертензии. Cons Med 2008; 10 (12). <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/17522>
- Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. J Hypertens 2004; 22 (8): 1613-22.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertensive Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
- Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003). Функц диагн 2004; 4: 29-44.
- Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика 2005; 344с.
- Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. – 3-е издание. – М.: Изд-во "Сицилия-Полиграф" 2010. 592 с.
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. Circulation 2001; 103(21): 2579-84.
- Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина 2000; 688с.

Поступила 06/12-2010

Качество жизни мужчин с инфарктом миокарда и различными видами реперфузионной терапии в зависимости от появления коронарной недостаточности

Н.В. Кузнецова*, Я.А. Габинский

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области “Научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи “Уральский институт кардиологии”. Екатеринбург, Россия

Quality of life and coronary insufficiency in men with myocardial infarction and coronary reperfusion

N.V. Kuznetsova*, Ya.L. Gabinsky

Ural Cardiology Institute. Yekaterinburg, Russia

Цель. Проанализировать изменение параметров качества жизни (КЖ) у мужчин трудоспособного возраста с первичным неосложненным инфарктом миокарда (ИМ) и различными видами реперфузионной терапии в зависимости от возобновления коронарной недостаточности (КН) в течение 12 мес. постинфарктного периода.

Материал и методы. Обследованы 114 мужчин в возрасте < 60 лет с первичным неосложненным ИМ. Возобновление КН оценивали клинически по возникновению типичных приступов стенокардии (Ст.). Для выявления скрытой КН все обследуемые перед выпиской из стационара, через 3, 6 и 12 мес. от развития ИМ выполняли пробу с дозированной физической нагрузкой (ПФН) на велоэргометре. КЖ пациентов определяли с помощью русифицированного аналога опросника SF-36.

Результаты. У мужчин из группы (гр.) чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) без появления КН отмечено достоверное улучшение КЖ в сроки 3, 6 и 12 мес. по некоторым шкалам, а в гр. тромболитической терапии (ТЛТ) по всем шкалам. Максимальное количество баллов в обеих гр. достигнуто по ряду параметров на 12 мес. постинфарктного периода. При появлении Ст. в 2 гр. отмечалось снижение КЖ, наименьше количество баллов было у показателей ролевых ограничений — медиана 0 баллов в гр. ЧКВ и 12,5 — в гр. ТЛТ и эмоционального состояния — 33 и 16,7 баллов, соответственно.

Заключение. Несмотря на метод восстановления кровотока в остром периоде ИМ, у пациентов без КН в течение года происходит улучшение показателей КЖ, достигая наивысших значений через год от развития ИМ. Возобновление Ст. в большей степени оказывало влияние на физическое и эмоциональное состояние пациентов с перенесенным ИМ, ограничивая выполнение повседневной деятельности. Появившаяся КН не отражалась на уровне социальной активности и потребности в общении.

Ключевые слова: качество жизни, неосложненный инфаркт миокарда, мужчины трудоспособного возраста, коронарная недостаточность, реперфузионная терапия.

Aim. To analyze the association between quality of life (QoL) and recurrent coronary insufficiency (CI) within 12 months after primary, uncomplicated myocardial infarction (MI) in working-age men, who underwent various types of coronary reperfusion.

Material and methods. In total, 114 men aged <60 years — patients with primary, uncomplicated MI, were examined. CI recurrence was assessed clinically, based on typical angina (A) attacks. To diagnose silent CI, all patients underwent an exercise test (veloergometry) before the discharge, as well as 3, 6, and 12 months after MI. QoL was assessed with a Russian version of SF-36 questionnaire.

Results. In CI-free men from the percutaneous coronary intervention (PCI) group, some QoL scales demonstrated a significant improvement at 3, 6, and 12 months. In the thrombolytic therapy (TLT) group, all QoL scales were significantly improved. The maximal QoL score was observed at 12 months in both groups. Patients with angina

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: cybernc@mail.ru

Тел (343)-257-06-20

[Кузнецова Н.В. (*контактное лицо) — врач-кардиолог отделения инвазивной кардиологии, аспирант, Габинский Я.А. — директор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 Уральской ГМА].

had decreased QoL, with the minimal score observed for role functioning domains (median score 0 and 12,5 in PCI and TLT groups, respectively) and emotional status (33 and 16,7, respectively).

Conclusion. Regardless of the coronary reperfusion method in acute MI phase, CI-free patients demonstrated improved QoL, with the highest scores registered 12 months after MI. Angina recurrence affected physical and emotional role functioning in MI patients, restricting their daily life activities. However, recurrent CI did not affect social activity levels or the need for social interaction.

Key words: Quality of life, uncomplicated myocardial infarction, working-age men, coronary insufficiency, coronary reperfusion.

Критерии КЖ признаны неотъемлемой частью комплексного анализа новых методов диагностики, профилактики и лечения в медицине [1-2]. С конца 80-х годов КЖ стали рекомендовать к рассмотрению как самостоятельный критерий оценки эффективности терапии по значимости близкий к клиническим и не уступающий экономическим критериям. КЖ можно рассматривать как самостоятельную характеристику самочувствия больного и эффективности терапии, дополняющую традиционный анализ объективных клинических и инструментальных данных. Изменение параметров КЖ зависит от многих факторов: пола, возраста, социального статуса, образования, наличия сопутствующей патологии, поражения коронарного русла [3,4]. Изучение КЖ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) чрезвычайно актуально в настоящее время [5-7]. Несмотря на применение современных методов лечения ИМ — первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или тромболитической терапии (ТЛТ), в постинфарктном периоде сохраняется вероятность появления коронарной недостаточности (КН), которая может быть следствием прогрессирования атеросклероза в нативном коронарном русле, рестеноза в стенте, сохраняющегося после эффективной ТЛТ, гемодинамически значимого резидуального стеноза коронарной артерии (КА) [8-11]. Появление стенокардии влияет на КЖ, что приводит к инвалидизации и повышению сердечно-сосудистой смертности. До настоящего времени не определены особенности реагирования пациентов на появление КН после успешного восстановления кровотока по инфаркт-зависимой артерии (ИЗА) в остром периоде ИМ. Таким образом, актуальным является проведение исследования, посвященного особенностям изменения КЖ пациентов с различными видами реперфузионной терапии и появлением КН в постинфарктном периоде.

Материал и методы

В исследование включены 114 пациентов в возрасте 35-60 лет, госпитализированные в ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии» с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКС[↑]ST) на ЭКГ и выписанные с диагнозом Q-ИМ. В зависимости от восстановления кровотока в ИЗА пациенты были разделены на 2 группы (гр.). В I гр. вошли 62 (54 %) мужчины,

у которых реперфузионная терапия проводилась при помощи первичного ЧКВ со стентированием (гр. ЧКВ). II гр. составили 52 (46 %) мужчины, у которых кровоток в ИЗА восстановлен при помощи ТЛТ (гр. ТЛТ). Пациенты обеих гр. не различались по возрасту: средний возраст мужчин гр. ЧКВ составил $52,9 \pm 5,24$ года, гр. ТЛТ — $48,6 \pm 8,7$ года ($p > 0,05$). Время от развития болевого приступа до начала реперфузионной терапии в гр. ЧКВ составило в среднем 3 ч (медиана 190 мин), в гр. ТЛТ — 1,5 ч (медиана 102 мин) ($p < 0,001$).

В обеих гр. не было получено достоверных различий по частоте распространения основных факторов риска (ФР) ИБС: абдоминального ожирения (АО), курения, гиперлипидемии (ГЛП). Гипертоническая болезнь (ГБ) и отягощенная наследственность (ОН) по ИБС достоверно чаще встречались в гр. ЧКВ — 61 % и 68 %, соответственно, в сравнении с обследуемыми из II гр. — 38 % и 46 % ($p = 0,002$, $p = 0,004$). Предшествующая КН была у 45 % пациентов I гр. и 54 % II гр. ($p = 0,2$), длительность коронарного анамнеза составила от нескольких ч до 5 лет (таблица 1).

В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, осложненным течением ИМ, фракцией выброса (ФВ) < 50 %. Наблюдение за обследуемыми проводилось в течение года от развития ИМ. Все обследуемые получали аспирин в дозе 100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут., статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы в индивидуально подобранной дозе. За время наблюдения не отмечено случаев развития повторного ИМ, ишемического инсульта (МИ) или летального исхода. Через год ни у одного пациента не было снижения ФВ < 50 %. В I гр. перед выпиской сердечная недостаточность (СН) I функционального класса (ФК) по NYHA была у 12 (20 %), II ФК у 50 (80 %) обследуемых. В гр. ТЛТ 15 (29 %) мужчин выписались с СН I ФК, 37 (71 %) с СН II ФК. К концу года наблюдения в гр. ЧКВ уменьшилось количество пациентов с СН I ФК — с 12 до 8 (13 %), с СН II ФК — с 50 до 43 (69 %), появились пациенты с СН III ФК — 11 (18 %). В гр. ТЛТ к 12 мес. количество пациентов с СН I ФК составило 10 (19 %), уменьшившись на 10 %, мужчин с СН II ФК стало меньше на 13 % — 30 (58 %), появились лица с СН III ФК — 12 (23 %). Целевой уровень показателей липидограммы не был достигнут у 19 (31 %) пациентов гр. ЧКВ, и у 9 (17 %) гр. ТЛТ ($p = 0,03$). Перед выпиской из стационара, на 3, 6 и 12 мес. постинфарктного периода проводилась проба с дозированной физической нагрузкой (ПФН) на велоэргометре (ВЭМ) для выявления скрытой КН. КЖ пациентов определялось с помощью русифицированного аналога неспецифичного опросника SF-36 (The MOS 36-item Short Form Healf Survey) [12], прошедшего адап-

Таблица 1

Характеристика мужчин трудоспособного возраста с неосложненным первичным ИМ

Показатель	Гр. ЧКВ (n=62)	Гр. ТЛТ (n=52)	p	Все пациенты (n=114)
ОТ > 102 см	40 (64,5 %)	32(61,5 %)	0,77	72(63 %)
ОХС ≥5 ммоль/л	44(71 %)	36(69 %)	0,877	80(70 %)
ЛВП ≥1 ммоль/л	29(46 %)	22(42 %)	0,669	51(45 %)
ЛНП ≥3 ммоль/л	48(77,4)	34(65 %)	0,087	82(72 %)
ТГ ≥1,7 ммоль/л	38(61 %)	33(63 %)	1	69(60 %)
Курение до ИМ	52(83,9 %)	48(92,3 %)	0,076	100(88 %)
ГБ	38(61,3 %)	20(38,5 %)	0,002*	58(51 %)
ОН	42(67,7 %)	24(46 %)	0,004*	66(58 %)
Предшествующая стенокардия	28(45,2 %)	28(53,8 %)	0,258	56(49 %)

Примечание: * - различия достоверны при значениях $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели КЖ мужчин гр. ЧКВ без КН в постинфарктном периоде

Параметры	1 мес. медиана (25 %-75 %)	3 мес. медиана (25 %-75 %)	6 мес. медиана (25 %-75 %)	12 мес. медиана (25 %-75 %)	p
КЖ					
Ф.Ф.	77,5(70-80)	85(70-95)*	90(85-95)*	95(90-95)	$p < 0,001$
Р.О.	25(25-50)	50(25-100)*	100(50-100)*	100(50-100)	$p < 0,001$
Ф.Б.	50(50-50)	55(50-64)*	62(50-74)*	73(55-80)*	$p < 0,001$
О.З.	66(52-70)	71(60-77)*	77(67-82)*	82(70-92)*	$p < 0,001$
ЭН.	64,3±11,2	72,5±10,4 *	79,8±10,4*	87,8±8,2*	$p < 0,001$
С.Ф.	50(50-75)	75(62-75)*	87,5(75-100)*	100(75-100)	$p < 0,001$
Э.С.	66(66-100)	100(66-100)*	100(100-100)	100(100-100)	$p < 0,001$
П.З.	65(60-70)	75(68-80)*	80(76-85)*	90(95-95)*	$p < 0,001$

Примечание: * — $p < 0,001$ — достоверность различия показателя по сравнению с предыдущим измерением.

тацию и клинические испытания в России. При каждом визите респонденты самостоятельно заполняли опросник КЖ “SF-36 Health Status Survey”. Он состоит из 11 разделов и 36 вопросов 2 типов: “дихотомических”, требующих ответов “да” или “нет” и “закрытых”, в которых указаны возможные варианты ответов, и необходимо лишь выбрать один из них. Опросник позволяет оценить субъективную удовлетворенность больного своим физическим и психическим состоянием, социальным функционированием, а также отражает самооценку степени выраженности болевого синдрома. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ. Расчет критериев КЖ производился методом суммирования рейтингов Ликерта на основе перекодированных “сырых” баллов, выраженных в процентах. Количественно оценивали следующие показатели: физическое функционирование (Ф.Ф.), ролевые ограничения (Р.О.) физическая боль (Ф.Б.), общее состояние здоровья (О.З.), энергичность (ЭН.), социальное функционирование (С.Ф.), эмоциональное состояние (Э.С.), психическое здоровье (П.З.).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета КВАЗАР-ПЭВМ (вер. 1.0 для IBM PC, разработанная в ИММ УрОАН г. Екатеринбург) и BIOSTAT. Непрерывные переменные представлены в виде Ме (25-75 %) (медиана, 25 и 75 перцентиль). Достоверность различий непрерывных величин определяли с помощью критерия Student-Newman-Keuls. При сравнении дискретных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Показатели КЖ мужчин в гр. ЧКВ

В течение первого года от развития ИМ у 26 (42 %) пациентов I гр. отсутствовала клиника стенокардии (Ст.). Характеристика критериев КЖ, отражающих физический и психосоциальный статусы мужчин, подвергнутых ЧКВ ИЗА и без появления КН в течение первого года постинфарктного периода представлена в таблице 2.

У пациентов I гр. с отсутствием Ст. в течение года от развития ИМ в периоды с 1 по 3 мес., с 4 по 6 и с 7 по 12 мес. происходит достоверное увеличение показателя КЖ по шкалам Ф.Б., О.З., ЭН. и П.З. ($p < 0,001$). Медиана параметра КЖ по шкале Ф.Б. через месяц от развития ИМ составила 50 баллов, а к 12 мес. увеличилась до 73. Показатель КЖ по шкале О.З. перед выпиской из стационара составил в среднем 66 баллов, а через год увеличился до 82. К концу года наблюдения произошло достоверное увеличение КЖ по шкалам ЭН. и П.З. с 65 до 87,8 и 90 баллов, соответственно.

Достоверное увеличение КЖ к концу 3 и 6 мес. наблюдалось по шкалам Ф.Ф., Р.О. и С.Ф. У пациентов гр. ЧКВ медиана показателя КЖ по шкале Ф.Ф. через мес. от развития ИМ составляет 77,5 баллов, к концу 3 мес. — 85, к началу 7 мес. — 90 баллов. Параметр КЖ по шкале Р.О. увеличился с 25 баллов на 1 мес. до 50 к концу 3 мес. и до 100 к началу 7 мес. Медиана показателя КЖ по

Таблица 3

Показатели КЖ мужчин гр. ЧКВ с появлением Ст. в течение первого года постинфарктного периода					
Параметры	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	p
КЖ	медиана (25 %-75 %)	медиана (25 %-75 %)	медиана (25 %-75 %)	медиана (25 %-75 %)	
Ф.Ф.	65(55-80)	75(60-85)	70(60-80)	67,5(65-80)	p=0,523
Р.О.	0(0-25)	0(0-50)	25(0-50)	25(0-50)	p=0,170
Ф.Б.	42,5(35,5-52)	57(50-72)*	51(42-74)	50(41-52)*	p<0,001
О.З.	40(32-50)	59(50-67)*	45(35-67,9)*	50(37-62)*	p<0,001
ЭН.	51,1±14,0	61,4±17,7 *	46,1±12,6*	54,7±15,0*	p<0,001
С.Ф.	50(43,7-62,5)	62,5(62-87)*	62,5(50-87,5)	68,7(62,5-100)	p<0,001
Э.С.	33(0-66,6)	66,6(33-90)*	33(0-49,9)*	33(0-66,6)	p<0,001
П.З.	61(55-70)	68(64-84)*	66(56-76)*	66(52-72)	p<0,05

Примечание: * — p<0,001 — достоверность различия показателя по сравнению с предыдущим измерением.

Таблица 4

Достоверность различий показателей КЖ в течение года постинфарктного периода у мужчин гр. ЧКВ в зависимости от появления Ст.				
Показатель КЖ	p через 1 мес.	p через 3 мес.	p через 6 мес.	p через 12 мес.
Ф.Ф.	=0,083	=0,031*	<0,001**	<0,001**
Р.О.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
Ф.Б.	=0,086	=0,73	=0,164	<0,001**
О.З.	<0,001**	<0,002*	<0,001**	<0,001**
ЭН.	<0,001**	<0,002*	<0,001**	<0,001**
С.Ф.	=0,544	=0,535	<0,003*	=0,002*
Э.С.	<0,001**	=0,021*	<0,001**	<0,001**
П.З.	=0,273	=0,63	<0,001**	<0,001**

шкале С.Ф. перед выпиской составила 50 баллов, через 3 мес. — 75, к концу 6 мес. произошло увеличение до 87,8 баллов.

Показатель КЖ по шкале Э.С. достоверно увеличился к концу 3 мес. наблюдения с 66 до 100 баллов и оставался на таком уровне в течение всего периода наблюдения. Максимальные показатели КЖ в течение первого года постинфарктного периода у мужчин без появления стенокардии были отмечены по шкалам Р.О., С.Ф. и Э.С.

Через 3 мес. от момента развития ОИМ у 6 (9,6 %) мужчин появилась клиника Ст. Через 6 мес. КН возобновилась у 14 мужчин, что составило 22,5 %. К 12 мес. наблюдения возобновление клиники Ст. наблюдалось еще у 16 обследуемых (25,8 %).

Изменение КЖ по различным шкалам у мужчин с первичным ЧКВ и появлением Ст. в течение первого года от развития ИМ продемонстрировано в таблице 3.

В течение года наблюдения пациентов с появлением Ст. достоверное изменение КЖ при обследовании на 1, 3, 6 и 12 мес. от развития ИМ отмечено для шкал О.З. и ЭН. Медиана параметра КЖ по шкале О.З. к 3 мес. достоверно увеличилась с 40 до 59 баллов. К 6 мес. показатель снизился до 45 баллов, а к концу года наблюдения произошло увеличение до 50 баллов (p<0,001). Изменение показателя КЖ по шкале ЭН. имеет такую же динамику, как и показатель по шкале О.З. — к 3 мес. отмечается увеличение

с 51,1 до 61,4 баллов, к концу 6 мес. — снижение до 46,1 с последующим ростом до 54,7 баллов (p<0,001).

Показатель по шкале Ф.Б. достоверно увеличивается к 3 мес. с 42,5 до 57 баллов, а затем с 4 по 12 мес. отмечено его снижение до 50 баллов (p<0,001).

Изменения параметра КЖ по шкале С.Ф. наиболее выражены в период с 1 по конец 3 мес — показатель в этот период увеличивался с 50 до 62,5 баллов (p<0,001). В период с 4 по 6 и с 7 по 12 мес. не отмечено достоверного изменения КЖ по шкале С.Ф.

КЖ по шкалам Э.С. и П.З. улучшалось к концу 3 мес., увеличиваясь с 33 до 66,6 и 61 до 68 баллов, соответственно. К 6 мес. происходило снижение КЖ до 33 баллов для параметра Э.С. и 66 для П.З. (p<0,001). К концу года наблюдения не выявлено достоверных изменений КЖ по этим шкалам.

Минимальные показатели КЖ — 0 баллов у пациентов с появлением Ст. в течение первого года постинфарктного периода отмечались по шкалам Р.О. и Э.С. Максимальные — 100 баллов выявлены только по шкале С.Ф. и только через год от развития ИМ.

При сравнении показателей КЖ мужчин с появлением Ст. и без КН через 1, 3, 6 и 12 мес. от развития ИМ получены следующие результаты (таблица 4).

Сравнивая параметры КЖ через 1, 3, 6 и 12 мес. у мужчин с появлением Ст. в течение

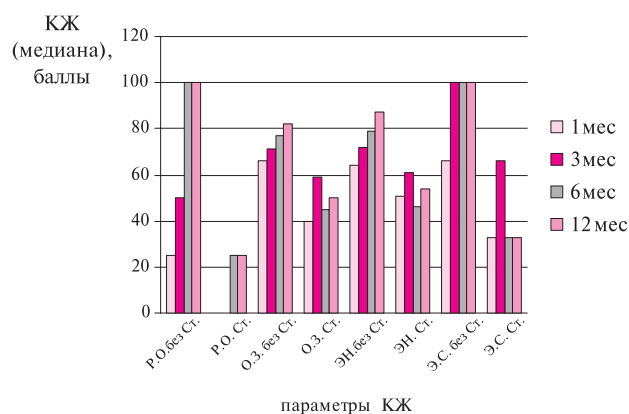


Рис. 1 Показатели КЖ у мужчин гр. ЧКВ с появлением Ст. и без КН, имеющие достоверные различия на 1, 3, 6 и 12 мес. от развития ИМ.

года от развития ИМ и обследуемых без КН отмечено достоверное различие показателей в течение всего периода наблюдения по шкалам Р.О., О.З., ЭН. и Э.С. ($p<0,001$) (рисунок 1).

Различия по шкале Ф.Ф. были выявлены на 3, 6 и 12 мес. постинфарктного периода.

Показатель КЖ по шкалам С.Ф. и П.З. был достоверно выше у мужчин без появления Ст. на 6 и 12 мес. от развития ИМ ($p<0,001$). КЖ по шкале Ф.Б. было достоверно выше у мужчин без появления КН только через год от развития ИМ ($p<0,001$).

Показатели КЖ мужчин гр. ТЛТ

В течение первого года постинфарктного периода у 36 мужчин (69 %) II гр. не было признаков КН.

Динамика показателей КЖ в течение года у мужчин без рецидива клиники Ст. представлена в таблице 5.

У мужчин с восстановлением кровотока в ИЗА методом ТЛТ без появления клиники Ст. в течение года постинфарктного периода уже к 3 мес. отмечается достоверное улучшение КЖ по всем шкалам ($p<0,001$). Наилучшее КЖ было отмечено по шкале Ф.Ф. — медиана составила 85,5 баллов. Наименьшее количество баллов было набрано по шкале Ф.Б. — медиана 65 баллов. К концу 6 мес. отмечено достоверное повышение КЖ по всем шкалам. Максимальное улучшение (медиана 100 баллов) произошло в таких сферах как Р.О., С.Ф. и Э.С. ($p<0,001$). Через год от развития ИМ у мужчин без появления Ст. отмечены наилучшие показатели КЖ по всем шкалам по сравнению с данными на 1,3 и 6 мес. постинфарктного периода. Максимальные показатели КЖ зарегистрированы для шкал Р.О., О.З., С.Ф. и Э.С. ($p<0,001$).

При выполнении ПФН на ВЭМ перед выпиской из стационара и на 3 мес. постинфарктного периода ни у одного из мужчин не было признаков КН или зафиксирована безболевая ишемия по результатам ВЭМ.

Таблица 5

Показатели КЖ мужчин гр. ТЛТ без КН в постинфарктном периоде

Параметры КЖ	1 мес. медиана (25 %-75 %)	3 мес. медиана (25 %-75 %)	6 мес. медиана (25 %-75 %)	12 мес. медиана (25 %-75 %)	p
Ф.Ф.	74(70-76)	85,5(76-90)*	95(91-95)*	95(95-97,5)*	$p<0,001$
Р.О.	50(50-75)	75(50-75)*	100(75-100)*	100(100-100)*	$p<0,001$
Ф.Б.	60(60-70)	65(60-74)*	70(66,5-84)*	80(74-84)*	$p<0,001$
О.З.	55(50-60)	67(56-75)*	87(72-92)*	100(85-100)*	$p<0,001$
ЭН.	60(50-65)	67(65-80)*	80(80-85)*	85(80-90)*	$p<0,001$
С.Ф.	58(55-63)	75(75-100)*	100(87,5-100)*	100(100-100)*	$p<0,001$
Э.С.	33(33,3-66)	66(66,6-100)*	100(100-100)*	100(100-100)*	$p<0,001$
П.З.	60(55-63)	68(63-76)*	84(76-84)*	92(84-94)*	$p<0,001$

Примечание: * — $p<0,001$ — достоверность различия показателя по сравнению с предыдущим измерением.

Таблица 6

Показатели КЖ мужчин из гр. ТЛТ с появлением Ст. в первый год постинфарктного периода

Параметры КЖ	1 мес. медиана (25 %-75 %)	3 мес. медиана (25 %-75 %)	6 мес. медиана (25 %-75 %)	12 мес. медиана (25 %-75 %)	p
Ф.Ф.	40(33-46)	52,5(35-60)	37,5(20-66,5)	80(65-84,5)*	$p<0,05$
Р.О.	25(0-25)	12,5(0-25)	60(60-75)*	100(95-100)*	$p<0,05$
Ф.Б.	40(39-41)	46(41-52)*	50(45,5-52)	52(51,5-62)*	$p<0,05$
О.З.	45(40-52,5)	45(30-47,5)	46(27,5-59,5)	67(57-67)*	$p<0,05$
ЭН.	45(39-50)	45(37,5-55)	45,7(35-60)	60(52,5-68,5)*	$p<0,05$
С.Ф.	54(50-56)	62(62-62)*	62(56,3-64,3)	87,5(81-100)*	$p<0,05$
Э.С.	33(0-33,3)	16,7(0-33,3)	33,3(16,5-73,3)	100(100-100)*	$p<0,05$
П.З.	50(45-56)	49(44-56)	46(34-69)	68(58-84)*	$p<0,05$

Примечание: * — $p<0,05$ — достоверность различия показателя по сравнению с предыдущим измерением.

На 6 мес. у 12 мужчин (23 %) появилась Ст. напряжения. К 12 мес. наблюдения возобновление КН произошло еще у 4 пациентов (8 %). Характеристика критериев КЖ мужчин с появлением Ст. в течение первого года постинфарктного периода представлена в таблице 6.

У мужчин с появлением Ст. в течение первого года постинфарктного периода к 3 мес. отмечено достоверное увеличение КЖ только по шкалам Ф.Б. с 40 до 46 и С.Ф. с 54 до 62 баллов ($p<0,05$). На 3 мес. самое низкое КЖ отмечено для шкал Р.О. — медиана 12,5 и Э.С. — 16,7 баллов. Лучшие показатели КЖ в этот период выявлены по шкале С.Ф. — медиана 62 балла. К 6 мес. отмечается достоверное увеличение показателя КЖ по шкалам Р.О. — с 12,5 до 60 и Ф.Б. — с 46 до 52 баллов ($p<0,05$). Минимальное количество баллов в этот период наблюдалось по шкалам Э.С. — медиана 33,3 и Ф.Ф. — 37,5 балла. Лучшее КЖ выявлено по шкале С.Ф. — медиана 62 балла.

К 12 мес. у мужчин с появлением Ст. в течение первого года постинфарктного периода выявлено достоверное увеличение КЖ по всем шкалам. Максимальное количество баллов набрано по шкалам Р.О. и Э.С. Минимальные показатели отмечены по шкале Ф.Б. — медиана 52 балла.

При сравнении показателей КЖ мужчин с появлением Ст. и без КН через 1, 3, 6 и 12 мес. от развития ИМ с восстановлением кровотока в ИЗА методом ТЛТ получены результаты, представленные в таблице 7.

Мужчины гр. ТЛТ без появления КН в сроки через 1, 3, и 6 мес. от развития ИМ при заполнении опросника “SF-36” набрали большее количество баллов по сравнению с обследуемыми с появлением Ст. Через год от развития ИМ показатели КЖ мужчин без Ст. были также достоверно выше, за исключением КЖ по шкалам Р.О. и Э.С. ($p=0,473$ и $0,478$ соответственно).

На рисунке 2 представлены показатели КЖ по шкалам, по которым отмечено достоверное различие параметров в зависимости от появления Ст. в течение первого года постинфарктного периода.

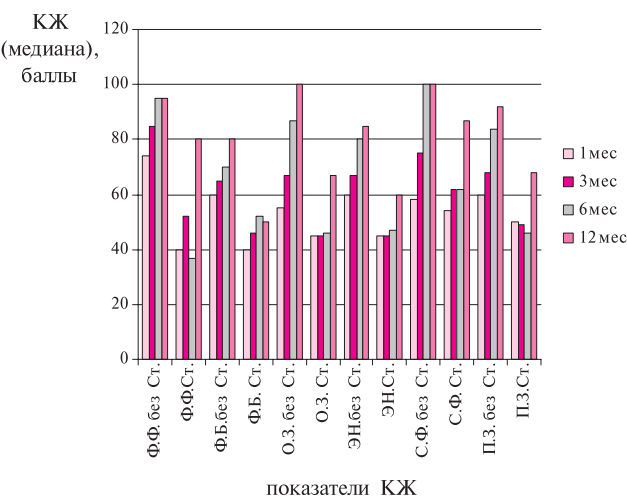


Рис. 2 Показатели КЖ у мужчин гр. ЧКВ с появлением Ст. и без КН, имеющие достоверные различия на 1, 3, 6 и 12 мес. от развития ИМ.

Обсуждение

В гр. ЧКВ без появления клиники Ст. в течение года от момента развития ИМ имеются достоверные отличия большинства показателей КЖ, отражающих изменение физического и психосоциального статуса, по сравнению с пациентами, у которых возникла КН. В течение первого года, достигая наивысших значений к 12 мес. постинфарктного периода, у обследуемых без Ст. отмечается улучшение КЖ по шкалам ЭН, ОЗ и ПЗ, ФБ. Пациенты ощущали себя энергичными, что сказывалось на увеличении времени и мощности выполняемой ПФН на ВЭМ, положительной оценке состояния здоровья и перспектив лечения, а отсутствие болевых ощущений в грудной клетке не ограничивало повседневную деятельность. Максимальные показатели КЖ по шкале Э.С. были отмечены уже на 3 мес. и не изменялись на протяжении всего периода наблюдения. Наличие перенесенного ИМ при отсутствии болевого синдрома в грудной клетке не сказывалось на эмоциональном состоянии, изменения которого могли привести к уменьшению объема и качества выполняемой работы или другой повседневной деятельности.

Таблица 7

Достоверность различий показателей КЖ в течение года постинфарктного периода у мужчин гр. ТЛТ в зависимости от появления Ст.

Показатель КЖ	р через 1 мес.	р через 3 мес.	р через 6 мес.	р через 12 мес.
Ф.Ф.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
Р.О.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0,473
Ф.Б.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
О.З.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
Э.Н.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
С.Ф.	=0,002*	<0,001**	<0,001**	<0,001**
Э.С.	=0,008*	<0,001**	<0,001**	0,478
П.З.	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**

Появление ангинозных приступов ограничивало повседневную деятельность, приводило к усталости и быстрой утомляемости. В это время пациенты отмечали состояние своего здоровья как неудовлетворительное, не видели перспектив лечения, что, в свою очередь, способствовало появлению тревожности и депрессии, негативно сказываясь на объеме и качестве выполняемой работы. У пациентов с появлением Ст. отмечалось снижение КЖ по шкалам Ф.Б., О.З., ЭН., Э.С. и П.З. В то же время, наличие боли и связанный с ней эмоциональный компонент не ограничивали социальную активность пациента и его потребность в общении. Вероятно, имеющийся диагноз перенесенного ИМ и появление боли требовали решения социальных, семейных, бытовых проблем путем общения с родственниками, коллегами, друзьями. Наличие Ст. в большей степени оказывало влияние на физическое и эмоциональное состояние обследуемых, ограничивая выполнение повседневной деятельности. Снижение времени выполнения и мощности ПФН на ВЭМ, появление изменений на ЭКГ, требовавших завершения ПФН, появление болевого приступа негативно сказывалось на восприятии болезни и дальнейшего прогноза из-за необходимости в госпитализации и проведении инвазивного вмешательства. По результатам опросника наименьший уровень КЖ у этих мужчин наблюдалось по шкалам Р.О. и Э.С. Медианы данных показателей в рассматриваемой гр. составили 0 % и 33,3 %, соответственно.

Литература

1. Новик А.А., Ионов Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Издательский дом "Нева"; М.: "ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир" 2002; 320.
2. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 2002; 5: 92-5.
3. Петрова М.М., Айвазян Т.А., Фендюхин С.А. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 2000; 2: 65-6.
4. Симоненко В.Б., Сейидов В.Г., Захаров С.В. и др. Сравнение отдаленных результатов коронарной ангиопластики и стентирования в течение 1-го года после операции. Клин мед 2007; 2: 15-9.
5. Волков В.С., Виноградов В.Ф. Особенности социально-психологического статуса больных хронической ишемической болезнью сердца. Кардиология 1993; 3: 15-6.
6. Хадгезова А.Б., Айвазян Т.А., Померанцев В.П. и др. Динамика психологического статуса и качества жизни больных инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения постинфарктного периода. Кардиология 1997; 1: 37-40.
7. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Оценка ближайших и отдаленных результатов качества жизни больных ишемической болезнью сердца при лечении нитровазодилататорами. РКЖ 1999; 4: 15-8.
8. Hanke H, Stroschneider Th, Oberhoff M, et al. Time course of smooth muscle cell proliferation in the intima and media of arteries following experimental angioplasty. Circulat Res 1990; 67(3): 651-9.
9. Schwartz R, Holmes D, Topol E. The Restenosis paradigm revisited: An alternative proposal for cellular mechanisms. JACC 1992; 20(5): 1284-93.
10. Klein LW, Avula SB, Uretz E, et al. Utility of various clinical, noninvasive, and invasive procedures for determining the causes of recurrence of myocardial ischemia or infarction >1 year after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1995; 75: 1003-6.
11. Suresh CG, Grant SC, Henderson RA, Bennett DH. Late symptom recurrence after successful coronary angioplasty: angiographic outcome. Int J Cardiol 1993; 42: 257-62.
12. Ware JE. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Second Printing. Boston: The Health Institute; New England Medical Center, 1997.

Поступила 04/06-2009

Динамика клинико-функциональных показателей во взаимосвязи с изменениями иммунного гомеостаза у больных инфарктом миокарда при раннем назначении флувастатина

В.В. Белов, С.Ю. Бездольнова*, И.И. Долгушин

ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава». Челябинск, Россия

Dynamics of clinical, functional, and immune parameters in patients with myocardial infarction and early fluvastatin administration

V.V. Belov, S.Yu. Bezdol'nova*, I.I. Dolgushin

Chelyabinsk State Medical Academy. Chelyabinsk, Russia

Цель. Определить взаимосвязь и динамику иммунологических, клинико-функциональных показателей у больных инфарктом миокарда (ИМ) при раннем назначении флувастатина.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 129 мужчин, средний возраст 57 [42;67] лет. Из них 99 с ИМ, 30 — практически здоровые лица. Исследовались физикальные параметры, биохимические, иммунологические и функциональные показатели. Сопоставлялись группы (гр.) практически здоровых и больных; гр. принимавших флувастатин 80 мг/сут. и не принимавших его.

Результаты. У больных ИМ, имеются признаки хронического системного воспаления, подтвержденные повышенным уровнем С-реактивного белка, интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ 8, фактора некроза опухоли α , иммуноглобулинов А и G, увеличением уровня компонентов комплемента, пониженным уровнем рецепторного антагониста к ИЛ 1, сниженными уровнями CD 3, CD 4, CD 16, CD 4/CD 8 в сравнении с гр. практически здоровых лиц. Флувастатин, назначенный в первые часы после развития ИМ, уменьшает иммунологические сдвиги, признаки воспаления.

Заключение. При назначении флувастатина в первые часы развития ИМ через 2 мес отмечается достоверное снижение систолического и диастолического давления, существенное повышение толерантности к физической нагрузке.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, воспаление, флувастатин, функциональные показатели.

Aim. To assess the interrelations in the dynamics of immune, clinical, and functional parameters among patients with myocardial infarction (MI) and early fluvastatin administration.

Material and methods. The study included 129 men, aged from 42 to 67 years (mean age 57 years): 99 MI patients and 30 healthy controls. In all participants, clinical, biochemical, functional, and immune parameters were assessed, with comparisons between healthy individuals vs. MI patients, as well as between MI patients taking fluvastatin (80 mg/d) vs. MI patients not receiving this medication.

Results. In men with MI, chronic systemic inflammation was manifested in elevated levels of C-reactive protein, interleukin (IL) 1 β , IL8, tumor necrosis factor α , immunoglobulin A and G, and complement components, as well as in decreased levels of IL1 receptor antagonist, CD 3, CD 4, CD 16, and CD 4/CD 8, compared to healthy controls. Early fluvastatin administration (first post-MI hours) was associated with reduced severity of immune disturbances and systemic inflammation.

Conclusion. In MI patients, early fluvastatin administration is associated with a significant reduction in systolic and diastolic blood pressure levels, compared to controls, as well as with a substantial increase in exercise capacity at 2 months.

Key words: Myocardial infarction, inflammation, fluvastatin, functional parameters.

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: doc-lana@mail.ru
Тел.: 8(351)772-80-22

[Белов В.В. — заведующий кафедрой внутренних болезней и военно-полевой медицины, Бездольнова С.Ю. (*контактное лицо) — аспирантка кафедры внутренних болезней и военно-полевой медицины, И.И. Долгушин — заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом клинико-лабораторной диагностики].

Проблема лечения инфаркта миокарда (ИМ) в настоящее время остается весьма актуальной. В последние годы развивается иммунологическая концепция возникновения, прогрессирования коронарного атеросклероза и его ишемических осложнений [9].

Попытки использования иммунологических препаратов при ИМ не оправдали ожиданий. В то же время, назначение статинов для лечения различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) дали обнадеживающие результаты, что связывают с их плейотропными эффектами [2, 5]. Дискутируются вопросы о сроках назначения статинов, целесообразности учета исходных уровней липидов. По мнению ряда авторов, важным является изучение каждого статина, особенностей его плейотропного действия во взаимосвязи с клиническими данными [4,10].

Цель исследования — определить взаимосвязь и динамику иммунологических, клинико-функциональных показателей у больных ИМ при раннем назначении флувастатина.

Материал и методы

Тип исследования — открытое, рандомизированное, проспективное. В исследовании приняли участие 129 мужчин, средний возраст которых — 57 [42;67] лет. Из них 99 — с ИМ, подтвержденным данными согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [7], 30 человек — практически здоровые лица. Госпитализации подлежали лица с длительным болевым синдромом в покое в период до 48 ч. В исследование не включали пациентов с активными воспалительными процессами, иммунопатологическими, онкологическими, эндокринными, психическими и наркологическими заболеваниями. Все пациенты, поступившие в блок интенсивной терапии, получали стандартную терапию. В момент поступления у больных ИМ оценивались жалобы, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД); определялись концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛВП), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), общего белка и альбуминов, аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ), трансаминаз креатинфосфокиназы фракция МВ (КФК-МВ), С-реактивного белка (СРБ); а также количество иммуноглобулинов (Ig) М, G, А, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), уровень общей комплементарной активности (СН 50), компонентов комплемента (С) 1-5, фагоцитарная активность нейтрофилов, субпопуляции лейкоцитов (CD — 3, 4, 8, 16, 20, 95), уровень интерлейкинов (ИЛ) 1 β , ИЛ 8, фактора некроза опухоли α (ФНО α), рецепторного антагониста к ИЛ 1 (РАИЛ 1).

Все больные при поступлении были рандомизированы методом случайных чисел на 2 группы (гр.): гр. (n=66) принимавших флувастатин 80 мг/сут. — гр. вмешательства (ГВ) и гр. (n=33) больных ИМ, не принимавшая флувастатин — гр. сравнения (ГС). Гр. были сопоставимы по возрасту, средним показателям АД, ЧСС, тяжести состояния по клинико-функциональным показателям. В исследование включена гр. (n=30) здорового контроля (ГК) — мужчины 42-52 лет, проходившие комиссию на пригодность к

вождению личного автотранспорта (категория В). В ГК включали лиц без жалоб и отклонений от нормы при физикальном обследовании, с нормальными показателями клинических анализов крови, мочи и без кодируемых признаков электрокардиограммы (ЭКГ) по Миннесотскому коду. В ГК однократно исследовались указанные биохимические и иммунологические показатели.

По прошествии 10 сут. всем больным ИМ выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ). На 18-21 сут. после ИМ пациентам проводился тест 6-минутной ходьбы (тбмх), а также велоэргометрия (ВЭМ) [7]. По истечении 2 мес. после ИМ у больных вновь исследовались иммунологические и биохимические показатели, выполняли тбмх, ЭКГ. После выписки из стационара пациенты получали стандартную терапию: аспирин 100 мг/сут., метопролол 25-50 мг/сут. или конкор 5-10 мг/сут., эналаприл 10-40 мг/сут. или лизиноприл 10-20 мг/сут. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в обеих гр. применяли 95 % пациентов. Нитраты назначали лишь 5 % пациентов в ГВ и 7 % в ГС. Процедуры реваскуляризации после перенесенного ИМ не проводились.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ "Statistica v.6.0" с использованием непараметрического метода Mann-Whitney U критерия Wilcoxon и Kruscal-Wallis. Динамику показателей (Δ) рассчитывали как медиану разниц показателей при поступлении и при выписке. Все результаты представлены в виде Me [5 %;95 %]. Достоверными принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении 2 гр. больных ИМ и ГК по иммунологическим показателям оказалось, что имеются четко выраженные признаки воспаления у лиц с ИМ по сравнению с ГК. У всех пациентов с ИМ отмечались достоверно повышенные уровни цитокинов ИЛ 8, ИЛ 1 β , ФНО α по сравнению с ГК (таблица 1). Концентрация противовоспалительного цитокина РАИЛ 1 у больных ИМ была ниже, по сравнению с ГК ($p \leq 0,05$). По данным исследования FRISC 1996 установлено, что в нестабильных атеросклеротических бляшках (АБ) преобладают провоспалительные цитокины [20]. Высокий уровень цитокина ИЛ 1 β в плазме крови является достоверным и независимым предиктором развития ИМ, а максимальное увеличение его концентрации связывают с летальным исходом [11]. Повышение уровня ФНО α у больных ИМ достоверно коррелирует с его осложненным течением или наличием выраженной сердечной недостаточности III, IV класса по Killip) [15,16]. Установлено, что ИЛ 8 при ИМ является важным эндогенным медиатором острой фазы ответа [8].

Концентрации СН 50 у больных ИМ и в ГК при поступлении достоверно не отличаются. СН 50 применяется для контроля потребления комплемента у пациентов при хроническом воспалении, которое может иметь место при атеросклерозе. Уровень компонентов системы комплемента в ГВ и ГС оказался достоверно выше по сравнению с ГК.

Таблица 1

Иммунологические показатели у больных ИМ, динамика их при раннем назначении флувастатина

Иммунологические показатели	Больные ИМ		ИМ всего n=99	ГК, n=30
	Гр. ГВ, n=66	ГС, n=33		
CD31(%)	30,00 [14,00; 56,00]	46,00 [26,00; 56,00]	38,00 [16,00;56,00]	52,06 [30,00;60,00] ^
CD3 2(%)	36,00 [24,00; 55,80] *	30,50 [28,00; 61,00] *	-	-
ΔCD3 (%)	-6,00 [-27,80;28,00]*	11,50 [-24,00;28,00] *	-	-
CD4 1(%)	18,00 [10,00; 44,00]	31,00 [20,00; 37,00]	21,5 [12,00;37,00]	31,63 [15,00; 48,00] ^
CD4 2(%)	24,00 [18,00; 20,00]	26,00 [20,00;40,00]	-	-
ΔCD4 (%)	- 5,00 [- 22,85; 26,00]	4,50 [- 16,00; 11,00]	-	-
CD 8 1(%)	20,00 [10,00; 32,00]	28,00 [20,95; 35,00]	24,00 [10,00;35,00]	24,42 [12,00;37,00]
CD8 2(%)	21,00 [12,00; 27,60] *	20,50 [1,60; 30,00] *	-	-
ΔCD8 (%)	-2,00 [-16,80;17,60]*	7,50 [-3,70; 33,40] *	-	-
CD4/CD81	1,10 [0,7;1,83]	1,1 [0,8; 1,3]	1,1[0,7;1,6]	1,63 [0,81; 2,47] ^
CD4/CD82	1,10 [0,63;1,85]*	1,3 [1,1; 1,6]*	-	-
Δ CD4/CD8	0,00 [-0,95; 1,40]*	- 0,40 [-0,60; 0,07]*	-	-
CD16 1(%)	14,00 [6,00; 32,00]	17,00 [10,00; 26,00]	14,00 [6,00;32,00]	18,00 [9,00;28,00] ^
CD16 2(%)	16,00 [10,00; 30,00]	14,00 [10,00; 22,00]	-	-
ΔCD16 (%)	- 3,00 [-20,00; 19,00]	4,50 [- 7,00; 7,00]	-	-
CD20 1(%)	16,00 [7,00; 30,00]	14,00 [7,00; 32,00]	16,00 [7,00;32,00]	17,00 [8,00;25,00]
CD20 2(%)	16,00 [10,00; 21,00]	14 [13,00; 26,00]	-	-
ΔCD20 (%)	1,00 [- 10,00; 13,80]	- 4,50 [- 7,00; 7,05]	-	-
CD95 1(%)	18,00 [7,00; 38,00]	13,00 [10,00; 20,00]	13,00 [7,00;34,00]	6,00 [5,00; 8,00] ^
CD952(%)	16,00 [9,00; 27,00]	16,00 [6,00; 26,00]	-	-
ΔCD95 (%)	-1,00 [-13,80; 24,00]	0,50 [-16,00; 13,00]	-	-
CH 50 1 (y.e.)	60,20 [47,40; 73,50]	58,10 [51,70; 70,30]	58,11 [47,84;73,32]	57,31 [28,50; 86,40]
CH 502 (y.e.)	56,30 [38,40; 77,70] *	62,10 [54,30; 74,80]*	-	-
Δ CH 50 (y.e.)	4,30 [-18,20;32,70] *	- 3,00 [-12,40; 3,80] *	-	-
C 1 1(y.e.)	90,30 [64,21;165,00]	91,40 [81,10;165,00]	90,8 [65,5;165,12] ^	69,69 [34,61;106,05]^
C 1 2 (y.e.)	102,50 [62,60;129,60]	102,70 [96,20;139,30]	-	-
Δ C 1 (y.e.)	-12,70 [-62,12;63,80]	-10 [-38,32;67,05]	-	-
C 2 1(y.e.)	85,20 [62,10;141,30]	86,90 [80,10;141,30]	85,23 [66,17;141,36]^	52,66 [26,01;79,69]^
C 2 2 (y.e.)	85,20 [75,10;97,10]	85,45 [75,10;93,10]	-	-

Продолжение таблицы 1

Δ С 2 (у.е.)	2,72 [-19,00;52,80]	3,80 [-9,31;59,05]	-	-
С 3 1(у.е.)	88,10 [38,10;126,80]	88,10 [78,20;124,10]	88,1 [38,26;124,16]^	66,22 [32,68;100,60]^
С 3 2 (у.е.)	93,10 [79,10;135,90]	91,85 [79,10;97,90]	-	-
Δ С 3 (у.е.)	-5,90 [-57,00;32,92]	-4,35 [-32,02;32,96]	-	-
С 4 1(у.е.)	78,50 [65,10;112,10]	73,55 [65,10;112,90]	78,54 [65,22;112,96]^	71,14 [35,12;108,03]^
С 4 2 (у.е.)	78,87 [65,10;117,40]	76,61 [65,10;101,50]	-	-
Δ С 4 (у.е.)	-3,22 [-35,30;38,92]	-2,56 [-35,30;38,92]	-	-
С 5 1(у.е.)	81,70 [68,20;140,70]	80,10 [2,30;119,80]	81,11 [68,25;119,84]^	69,89 [34,58;105,92]^
С 5 2 (у.е.)	100,90 [84,70;123,30]	103,60 [85,10;123,30]	-	-
Δ С 5 (у.е.)	-11,60 [-84,50;39,80]	-26,20 [-99,55;24,43]	-	-
Ig A 1 (г/л)	2,00 [0,82; 3,22]	1,80 [1,60; 2,80]	1,95 [0,85;3,13]	1,50 [0,74; 2,28] ^
Ig A 2 (г/л)	1,85 [1,34; 2,98] *	2,31 [1,93; 2,50] *	-	-
Δ Ig A (г/л)	0,00 [-1,05; 1,46] *	-0,43 [-0,85;0,54] *	-	-
Ig M 1 (г/л)	1,05 [0,65; 2,20]	1,05 [0,45;1,30]	1,05 [0,65;1,95]	1,15 [0,57;1,75]
Ig M 2 (г/л)	1,25 [0,75;1,80]	1,20 [0,95;1,50]	-	-
Δ Ig M, г/л	0,00 [-0,95; 1,08]	0,10 [- 0,67; 0,40]	-	-
Ig G 1(г/л)	10,00 [6,00;12,00]	10,60 [7,60;12,00]	10,15 [6,05;12,06]	8,06 [4,27;19,97] ^
Ig G 2 (г/л)	10,10 [4,70;14,70]	11,49 [7,87;14,50]	-	-
Δ Ig G (г/л)	0,00 [-5,09; 5,60]	- 0,89 [-3,90;-0,15]	-	-
ИЛ 8 1 (пг/мл)	42,17 [26,00;203,27]*	40,81 [18,94; 63,03]*	42,17 [18,34;182,34]	15,9 [7,51; 25,17]^
ИЛ 8 2 (пг/мл)	65,40 [31,99;151,75]*	101,00 [16,16;153,16]*	-	-
Δ ИЛ 8 (пг/мл)	-6,35 [-101,86;152,93]*	-45,67 [-134,22;24,66]*	-	-
ИЛ 1β1 (пг/мл)	51,10 [13,68;310,22]*	15,03 [5,00;40,15]*	34,85 [5,71;169,65]	10,7 [5,29;16,24]^
ИЛ 1β2 (пг/мл)	38,26 [13,88;213,50]*	29,66 [3,31;51,10]*	-	-
Δ ИЛ 1β (пг/мл)	5,85 [-63,20; 74,44]*	- 1,86 [-46,10; 2,40]*	-	-
ФНО α1 (пг/мл)	329,6 [206,4;1566,8]	267,1 [233,2; 301,6]	301,4 [232,97;1006,82]	134,7 [59,42;225,83]^
ФНО α1 (пг/мл)	336,2 [192,1;1050,9]	212,4 [21,6;1047,5]	-	-
Δ ФНО α (пг/мл)	7 [-1026,7;2063,1]	21,4 [-746,3; 260,5]	-	-
РАИЛ 11 (пг/мл)	157,90 [83,33;1808,40]	131,94 [101,39;309,96]	148,31 [86,11;1216,94]	655,30[299;1067,44]^
РАИЛ 1 2 (пг/мл)	98,24 [41,67; 1086,73]*	111,11 [6,94; 638,49] *	-	-
Δ РАИЛ 1 (пг/мл)	68,06 [-202,70;598,85]*	31,95 [-328,53;106,95]*	-	-

Примечание: ¹ – при поступлении; ² – через 2 мес. после ИМ; * – p≤0,05 при сравнении ГВ и ГС; ^ – p≤0,05 при сравнении больных ИМ и ГК.

Таблица 2

Динамика СРБ у больных ИМ на фоне лечения флувастатином в сравнении с ГК

Концентрация СРБ	Больные ИМ			ГК n=30
	Гр.		ИМ всего n=99	
	ГВ n=66	ГС n=33		
СРБ1, мг/л	16,7 [5,9;39,4]	13,4 [8,9; 32,1]	15,05 [7,4;35,75]^	2,67 [1,99; 3,01]^
СРБ2, мг/л	4,8 [2,7; 6,0]*	5,2 [4,2;5,6]*	-	-
Δ СРБ, мг/л	11,6 [1,3;33,9]*	8,9 [3,3; 26,6]*	-	-

Примечание: ¹ – при поступлении; ² – через 2 мес. после ИМ; * — p≤0,05 при сравнении ГВ и ГС; ^ — p≤0,05 при сравнении больных и ГК.

Таблица 3

Уровни АД у больных ИМ в ГВ и ГС в сравнении с ГК

Показатель АД	Больные ИМ			ГК n=30
	Гр.		ИМ всего n=99	
	ГВ n=66	ГС n=33		
САД1, мм рт.ст.	130 [90; 180]	140 [100; 150]	135 [95;165]^	115 [110; 125]^
САД2, мм рт.ст.	110 [110; 140] *	120 [100;120] *	-	-
ΔСАД, мм рт.ст.	20[-20; 30] *	10 [0,0; 30]*	-	-
ДАД1, мм рт.ст.	90 [50;110] *	80 [60; 90] *	89 [55;100]^	65 [60;80]^
ДАД2, мм рт.ст.	80 [60;80] *	70 [60;80] *	-	-
ΔДАД, мм рт.ст.	10 [-30,0; 40] *	20 [-20; 20,0] *	-	-

Примечание: ¹ – при поступлении; ² – через 2 мес. после ИМ; * — p≤0,05 при сравнении ГВ и ГС; ^ — p≤0,05 при сравнении больных и здоровых.

Показатели клеточного иммунитета были достоверно ниже у больных ИМ (CD3, CD4, CD16) по сравнению с ГК. В ГВ и ГС отмечен достоверно более низкий хелперно-супрессорный коэффициент (CD4/CD8). CD 95 (рецептор апоптоза) у больных ИМ достоверно выше, чем в ГК. Снижение клеточного иммунитета, может быть обусловлено воздействием на Т- и В-лимфоциты высоких доз цитокинов, которые участвуют в ингибировании Т-клеточной активности и могут указывать на активацию воспаления [13]. Повышение CD 95 при ИМ можно считать проявлением нарушения адекватного ответа оксидантной микробицидной системы фагоцитов на нагрузку антигеном и неадекватного реагирования нейтрофилов на воспалительный процесс с резким укорочением срока их жизни [8]. В литературе имеются сведения о том, что при ИМ количество лейкоцитов, экспрессирующих CD95, достоверно возрастает уже в 1-е сут. заболевания [14].

При исследовании гуморального звена иммунитета оказалось, что у больных ИМ отмечался достоверно более высокий уровень Ig A и Ig G, чем в ГК (таблица 1).

С-реактивный белок (СРБ) является рутинным и наиболее распространенным маркером воспаления. В настоящем исследовании оказалось, что СРБ достоверно выше у лиц с ИМ, чем в ГК (таблица 2).

В начале развития ИМ СРБ активирует макрофаги, индуцирует хемотаксис. В дальнейшем

вышеуказанный белок ингибирует хемотаксис, дегрануляцию тучных клеток, фагоцитоз и проявляет иммуносупрессивное действие. СРБ способствует удалению фрагментов поврежденных клеток и продуктов их распада за счет связывания с ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) [19,20]. Было показано, что развитие ИМ влечет за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции, активации острофазовых белков, СРБ. Системные проявления этих процессов выражаются в развитии лейкоцитоза, повышении концентрации белков острой фазы, антител [1,25].

Данные, представленные в таблице 3, показывают, что исходно уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического АД (ДАД) оказался достоверно выше у больных ИМ, чем в ГК.

При сопоставлении ГВ и ГС оказалось, что по прошествии 2 мес. от начала заболевания наблюдается положительная динамика ряда иммунологических показателей в обеих гр. больных ИМ, но более выраженная среди лиц из ГВ. Уровень ИЛ 8 в динамике достоверно повышается в обеих гр. больных, однако, в ГВ это повышение менее выраженное, и через 2 мес. приема статина концентрация ИЛ 8 оказалась достоверно ниже, чем ГС. В ГВ уровень ИЛ 1β изначально был более высоким, и через 2 мес. достоверно уменьшился у лиц, принимавших флувастатин (таблица 1). В динамике получено снижение концентрации

Таблица 4

Функциональные показатели в гр. больных ИМ в зависимости от лечения флувастатином

Функциональные показатели	Больные ИМ,	
	ГВ, n=66	ГС, n=33
Тбмх1, м	289,00 [175,80; 386,40] *	321,00 [297,00; 371,00] *
тбмх2, м	398,00 [236,80; 547,00] *	431,00 [387,00; 455,00] *
Δ тбмх, м	38,60 [2,37; 83,64] *	30,30 [16,17; 46,91] *
ВЭМ, Вт.	30 [25; 125] *	25 [25;50] *

Примечание: ¹ – при поступлении; ² – через 2 мес. после ИМ; * — $p \leq 0,05$ при сравнении ГВ и ГС.

противовоспалительного цитокина РАИЛ 1 в обеих гр. больных ИМ, но через 2 мес. лечения флувастатином уровень РАИЛ 1 оказался достоверно ниже в ГВ, чем в ГС.

В ГВ через 2 мес. произошло снижение уровня СН 50, а в ГС — повышение (таблица 1). Различие в сравниваемых гр. достигло достоверных значений. Повышение уровня СН 50 свидетельствует об активации системы комплемента по классическому пути. Назначение флувастатина блокирует процесс активации СН 50, который нарастает ко 2 мес. наблюдения, что дает основание полагать целесообразность длительного назначения препарата при ИМ. При исследовании компонентов системы комплемента в гр. больных ИМ, достоверных различий в ГВ и ГС не получено.

Применение флувастатина с первых ч от развития ИМ сопровождается достоверным повышением уровней CD3 и CD8-клеток через 2 мес., в то время как в ГС они достоверно уменьшаются, что, вероятно, связано с разнонаправленной динамикой концентраций цитокинов в сравниваемых гр. Аналогичная тенденция наблюдается и по другим субпопуляциям лимфоцитов (таблица 1). В ГВ по сравнению с ГС имеется тенденция к увеличению уровня CD 16 — маркеров естественных киллеров. Обнаружена тенденция к снижению CD 95 рецепторов через 2 мес. у лиц, принимавших флувастатин (таблица 1).

При сопоставлении гр. больных ИМ оказалось, что через 2 мес. в ГВ отмечалось уменьшение Ig A, тогда как у лиц из ГС он увеличился ($p \leq 0,05$) (таблица 1). Динамика Ig G в ГВ имела такую же тенденцию, но разница в гр. больных ИМ оказалась недостоверной.

Уровень СРБ при сравнении ГВ и ГС достоверно уменьшается в обеих гр., однако в ГВ снижение было более выраженным ($p \leq 0,05$) (таблица 2).

При сравнении двух гр. больных ИМ оказалось, что снижение среднего уровня САД и ДАД в ГВ было достоверно более выраженным, чем в ГС (таблица 3), что может быть связано с плейотропным эффектом статинов в нормализации эндотелиальной дисфункции и ингибировании вазоконстрикции [6, 12]. Некоторые авторы первые сут., мес. действия статинов называют “триумфом плейотропных влияний на эндотелий” [2].

Среди больных ГВ и ГС выявлено различие в уровне толерантности к физической нагрузке (ТФН), что проявлялось более высокими показателями при ВЭМ и увеличением дистанции при проведении тбмх через 2 мес. в ГВ ($p \leq 0,05$) (таблица 4). Полученные данные можно объяснить с позиции противовоспалительных свойств статинов и их положительных эффектов у больных с ХСН [3,22].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об активном воспалении при ИМ, тесной взаимосвязи иммунологических реакций и клинико-функциональных данных. Назначение флувастатина 80 мг в первые сут от развития ИМ позволяет уменьшить хроническое воспаление, стабилизировать АД и увеличить ТФН. В исследованиях HPS (Heart Protection Study), в которых использовался симвастатин, PROVE-IT-TIMI (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators) — правастатин, MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), GREACE (The GREek Atorvastatin and Coronary — heart disease evaluation) — аторвастатин, убедительно показана эффективность указанных статинов при ОКС, включая ИМ. Положительный эффект статинов, применяемых с первых дней ОКС, связывают с их противовоспалительным действием [17,18,21,24]. Вместе с тем в исследовании FLORIDA (Fluvastatin On Risk Diminishment after Acute myocardial infarction) лечение флувастатином, назначенным в первые 14 сут. ИМ, не сопровождалось существенными различиями в частоте летального исхода, возникновения коронарных событий в течение года в сравнении с плацебо [14,23]. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном снижении воспалительного потенциала при назначении флувастатина, что ассоциировалось с достоверными положительными клинико-функциональными изменениями в течение первых 2 мес. после ИМ.

Выводы

У мужчин, больных ИМ, имеются признаки хронического системного воспаления, подтвержденные повышенным уровнем СРБ, ИЛ 1 β , ИЛ 8, ФНО α , иммуноглобулинов А и G, увеличением уровня компонентов комплемента, пониженным уровнем рецепторного антагониста к ИЛ 1, снижен-

ными уровнями CD 3, CD 4, CD 16, CD 4/CD 8 в сравнении с ГК.

Флувастатин, назначенный в первые ч после развития ИМ, уменьшает указанные иммунологические реакции, признаки воспаления.

При назначении флувастатина в первые ч развития ИМ через 2 мес. отмечается достоверное сни-

жение САД и ДАД по сравнению с ГК, существенное повышение ТФН.

Назначение флувастатина в дозе 80 мг/сут. в первые ч ИМ и далее в течение 2 мес. способствует нормализации иммунологического гомеостаза и улучшает клиническое течение заболевания.

Литература

1. Алешкин В.А., Новикова Л.И., Мотов А.Г. и др. Белки острой фазы и их клиническое значение. Клин мед 1988; 8: 39-48.
2. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология 2004; 44(10): 85-94.
3. Бейтуганов А.А., Абрамян А.А., Рылова А.К. Противовоспалительные и нефропротективные эффекты симвастатина у больных с ХСН и СД 2 типа. Серд недостат 2007; 8 (40): 81-3.
4. Беленков Ю.Н., Сергиенко И.В., Лякишев А.А., и др. Статины в современной кардиологической практике. М.: ФГУ РКНПК Росздрава 2007; 63 с.
5. Грацианский Н.А. Статины как противовоспалительные средства. Кардиология 2001;41(12): 14-26.
6. Джаиани Н.А., Ильина Е. В., Терещенко С.Н. Современные аспекты применения статинов при остром инфаркте миокарда. Сердце 2007; 6(34): 85-8.
7. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Приложение к журналу "Кардиоваск тер профил 2007; 6(8): 1-66.
8. Колесникова Н.В., Дабижева А.Н., Каде А.Х и др. Активационные маркеры нейтрофильных гранулоцитов при инфаркте миокарда. TERRA MEDICA nova 2004; 9: 66-8.
9. Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атерогенез. Успехи соврем биол 1996; 2 (3): 320-31.
10. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Серд недостат 2009; 10(2): 64-102.
11. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α при ишемической болезни. Кардиология 2003; 8: 68-71.
12. Сусеков А.В., Творогова М.Г., Суркова Е.В. и др. Флувастатин при лечении гиперлиппротеидемии у больных инсулин-независимым сахарным диабетом. Кардиология 1998; 3: 33-6.
13. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. Л. А. Певницкого. М.: БИНОМ 2006; 320 с.
14. Терещенко С.Н., Бармотин Г.В., Соколовская А.А. и др. Апоптоз и иммунный статус больных острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. Успехи клин имун аллерг 2001; 1: 179-90.
15. Чазов Е.И. К вопросу об атеротромботической болезни. Кардиология 2001; 41(4): 4-7.
16. Arbustim E, Grasso M, Diegoli M. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunogistochemical, and biochemical study. Am J Cardiology 1999; 68(7): 36-50.
17. Athyros VG, Papegeorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the national Cholesterol Education Programm Goal versus "Usual" Care inn Secondary Coronary Heart Disease Prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary -heart disease evaluation (GREACE) Study. Current Medical Research and Opinion 2002; 18(4): 220-8.
18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (PROVE IT — TIMI 22). Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Eng J Med 2004; 350: 1495-504.
19. De Beer FC, Hind CRK, Fox KM, et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. Br Heart J 1982; 47: 239-43.
20. FRISC Study group. Low molecular weight heparin during Instability in Coronary Artery Disease. Fragmin during instability in coronary artery disease. Lancet 1996; 347: 561-8.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 highrisk patients: a randomized placebocontrolled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
22. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non- ischemic heart failure. JACC 2004; 43(4): 642-8.
23. Liem A, van Boven AJ, Withagen AP, et al. Fruvastatin in acute myocardial infarction: effects on early and late ischaemia events: the FLORIDA trail. Circulation 2000; 102: 2672-d.18.
24. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(13): 1711-8.
25. Smith SJ, Bos G, Essvild R. Acute — phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction, a quantitative relationship. Clin Chem Acta 1977; 81: 75-85.

Поступила 29/06-2010

Оценка влияния “почечных” факторов риска и параметров коронарной бляшки на сердечно-сосудистый прогноз у больных с ишемической болезнью сердца

М.М. Батюшин¹, Е.С. Левицкая¹, В.П. Терентьев¹, А.А. Дюжиков², А.В. Поддубный², С.В. Собин²

¹Ростовский государственный медицинский университет; ²Центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГУЗ Районной областной клинической больницы. Ростов-на-Дону, Россия

Renal risk factors, coronary plaque parameters, and their effects on cardiovascular prognosis in patients with coronary heart disease

М.М. Batyushin¹, E.S. Levitskaya¹, V.P. Terentyev¹, A.A. Dyuzhikov², A.V. Poddubnyi², S.V. Sobin²

¹Rostov State Medical University; ²Cardiology and Cardiovascular Surgery Centre, Regional Clinical Hospital. Rostov-on-Don, Russia

Цель. Оценить влияние “почечных” факторов риска (ФР) наравне с локальными сосудистыми факторами, на сердечно-сосудистую выживаемость у больных с нарушенной интракоронарной гемодинамикой после операции реваскуляризации миокарда.

Материал и методы. Обследованы 99 пациентов, с показаниями к реваскуляризации миокарда, средний возраст — $56,5 \pm 0,8$. По количеству ФР больные были разделены на две группы (гр.): I гр. ≤ 3 ФР, II гр. ≥ 4 ФР. Среди “почечных” ФР оценивались показатели микроальбуминурии (МАУ) и скорости клубочковой фильтрации. Производилось вычисление площади атеросклеротической бляшки (САБ) и скорости ее эндифитного роста (ВАБ).

Результаты. Анализ результатов позволил выявить более высокие показатели МАУ у пациентов II гр., по сравнению с I — $171,2 \pm 23,9$ и $112,9 \pm 11,99$ соответственно ($p=0,03$), САБ больных II гр. была больше САБ пациентов I гр. — $8,02 \pm 0,22$ и $6,94 \pm 0,29$ ($p=0,004$), показатели ВАБ II гр. также превышали аналогичные значения в I гр. — $6,62 \pm 1,26$ и $1,44 \pm 0,18$ соответственно ($p<0,001$).

Заключение. С увеличением количества традиционных ФР можно предполагать увеличение уровня МАУ, выраженности гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, а также скорости роста АБ.

Ключевые слова: факторы риска, прогноз, реваскуляризация, микроальбуминурия, атеросклеротическая бляшка.

Aim. To assess the impact of renal risk factors (RFs) and local vascular factors on cardiovascular survival in patients with disturbed intracoronary hemodynamics after myocardial revascularization.

Material and methods. In total, 99 patients with indications for myocardial revascularization (mean age $56,5 \pm 0,8$ years) were examined. All participants were divided into two groups: Group I — with 3 or less RFs, and Group II — with 4 or more RFs. The renal RFs included microalbuminuria (MAU) and glomerular filtration rate (GFR). The area of atherosclerotic plaque (S_{AP}) and the rate of its intra-luminal growth (V_{AP}) were calculated.

Results. Group II demonstrated higher MAU levels than Group I: $171,2 \pm 23,9$ vs. $112,9 \pm 11,99$, respectively ($p=0,03$). In addition, S_{AP} values were higher in Group II ($8,02 \pm 0,22$ vs. $6,94 \pm 0,29$ in Group I; $p=0,004$), as well as V_{AP} values ($6,62 \pm 1,26$ vs. $1,44 \pm 0,18$ in Group I; $p<0,001$).

Conclusion. Increased number of traditional RFs could be associated with increased MAU, hemodynamically significant coronary stenosis, and higher rate of atherosclerotic plaque growth.

Key words: Risk factors, prognosis, revascularization, microalbuminuria, atherosclerotic plaque.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: levitskayaes@rambler.ru
Тел.: 8(863)255-88-17, 8-918-89-79-409

[¹Батюшин М.М. — проректор по НИР, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ¹Левицкая Е.С. (*контактное лицо) — ординатор кафедры внутренних болезней № 1, ¹Терентьев В.П. — проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, ²Дюжиков А.А. — директор, ²Поддубный А.В. — заведующий отделением кардиохирургии № 2, ²Собин С.В. — заведующий отделением кардиологии № 1].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одно из самых распространенных заболеваний, приводящих к снижению качества жизни (КЖ), трудоспособности и к инвалидизации населения. Среди непосредственных причин высокой смертности от болезней системы кровообращения ИБС занимает ведущее место [1,2].

Известно, что вероятность развития и прогрессирования ИБС существенно увеличивается при наличии факторов риска (ФР). В 1991г Dzau V. и Braunwald E. предложили объединить основные этапы развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), предполагая единый механизм эволюции патологического процесса — сердечно-сосудистый континуум [3], в котором ФР являются иницирующим звеном формирования ССЗ. Доказано, что коррекция ФР может снижать заболеваемость и смертность пациентов с ССЗ [4].

Общепризнанным служит утверждение о наличии единых звеньев в патогенезе сердечно-сосудистых и почечных нарушений, установлена возможность их взаимного потенцирующего влияния [5]. Нарушение адекватного функционирования почек является одним из важных ФР развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и достоверным маркером прогрессирования ИБС [6]. Следует отметить, что особенностью почечной дисфункции, вызванной патологией сердечно-сосудистой системы, служит ее латентное течение, а появление первых клинических симптомов заболевания обнаруживают на этапе формирования диффузного тубулоинтерстициального фиброза [6]. Поэтому одной из приоритетных задач в клинической практике является ранняя диагностика и профилактика нарушений функции почек у больных ИБС для предупреждения развития ССО с одной стороны и предотвращения возможного развития хронической почечной недостаточности (ХПН) с другой.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния “почечных” ФР наряду с локальными сосудистыми факторами — показателем площади атеросклеротической бляшки (АБ) и скорости ее эндофитного роста, на сердечно-сосудистую выживаемость у больных ИБС с показаниями к восстановлению интракоронарного кровотока.

Материал и методы

Выбор пациентов для участия в исследовании осуществлялся на основании данных коронароангиографии (КАГ). Наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (КА) явилось критерием включения больных в исследование.

Были включены 99 пациентов с ИБС и показаниями к реваскуляризации миокарда, из них 10 (10 %) больных — женщины, 89 (90 %) — мужчины. Средний возраст пациентов — $56,5 \pm 0,8$ лет.

У всех обследуемых определяли наличие традиционных ФР: мужской пол, возраст >65 лет для женщин, и >55 лет для

мужчин, общий холестерин (ОХС) $>4,5$ ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) $<1,2$ ммоль/л для женщин и $<1,0$ ммоль/л — для мужчин, наличие сахарного диабета (СД). На основании количества выявленных ФР, все пациенты были разделены на две группы (гр.). **I гр. составили 48 (48 %) пациентов с ≤ 3 ФР, II — 51 (52 %) больной с ≥ 4 ФР ($p>0,05$). Достоверные различия по распределению мужчин и женщин в гр., а также возрасту отсутствовали ($p>0,05$).**

Одновременно с определением традиционных ФР у пациентов обеих гр. оценивали “почечные” ФР: микроальбуминурию (МАУ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). МАУ определяли полуколичественным способом, с помощью тест-полосок “Биоскан”; СКФ — методом расчета по формуле Кокрофта-Голта. Для исключения влияния используемого при КАГ контрастного вещества на функцию почек, оценка “почечных” ФР проводилась до диагностического исследования.

Для достижения поставленных целей исследования определялась площадь АБ (S_{AB}) КА в месте максимального стеноза, а также скорость (V) ее эндофитного роста, для каждого пациента. S_{AB} определялась как разница между S поперечного сечения всей КА (S_1) и S стенозированного просвета (S_2) — S_{AB} (мм²) = S_1 (мм) — S_2 (мм). Необходимые сведения для расчетов показателей были получены исходя из данных КАГ, с установлением сведений о диаметре пораженной КА, а также степени (ст.) ее стеноза, выраженной в процентах. Определение соотношения S_{AB} к длительности клинической манифестации ИБС ($T_{ИБС}$), выявленной по результатам анкетирования, позволило произвести вычисления V эндофитного роста АБ (V_{AB}) в месте ее максимального стеноза — V_{AB} (мм²/год) = S_{AB} (мм²) / $T_{ИБС}$ (год).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6,0, с определением среднего значения выбранных параметров и их ошибки, а также вычислением критерия достоверности Стьюдента (p), проведением корреляционного анализа с вычислением парных коэффициентов Пирсона (r).

Результаты

По результатам исследования было установлено, что достоверные различия между выявленными традиционными ФР пациентов двух сравниваемых гр. определялись в показателях ХС ЛВП, причем у больных II гр. его уровень был ниже по сравнению с пациентами I гр. ($p<0,001$).

Высокий уровень достоверности между различиями двух гр. был получен при анализе анамнеза курения. Больные I гр. имели менее продолжительный стаж курения, в сравнении с пациентами II гр. ($p=0,001$). На момент проведения исследования было установлено численное превосходство курящих больных II гр. (63 %), относительно пациентов I гр. (8 %) ($p<0,001$). Отягощенный анамнез по курению у пациентов II гр. выявлялся чаще по отношению к больным I гр. на 13 % ($p=0,01$).

Частота распространения СД 2 типа (СД-2) у пациентов II гр. значительно превышала ее у больных I гр. ($p<0,001$). Причем, на момент включения пациентов в исследование компенсации уровня гликемии не было обнаружено ни у одного больного.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных ИБС, в зависимости от количества выявленных ФР

Показатель	Сводные данные	I гр. ≤ 3 ФР	II гр. ≥ 4 ФР	p
Количество (n, %)	99	48 (48 %)	51 (52 %)	>0,05
Пол (ж/м)	10(10 %)/89(90 %)	7(15 %)/41(85 %)	3(6 %)/48(94 %)	>0,05/>0,05
Возраст, лет	56,5±0,8	56,0±1,29	56,9±1,09	>0,05
ОХС, ммоль/л	5,63±0,14	5,8±0,17	5,47±0,24	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12±0,03	1,25±0,04	0,99±0,04	<0,001
Курящие пациенты	36(36 %)	4(8 %)	32(63 %)	<0,001
Анамнез курения	74(75 %)	19(40 %)	27(53 %)	0,01
Стаж курения, лет	23±1,7	17,3±2,4	28,5±2,3	0,001
СД-2	18(18 %)	1(2 %)	17(33 %)	<0,001
МАУ, мг/мл	142,9±13,9	112,9±11,99	171,2±23,9	0,03
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,5±2,13	87,56±3,32	91,4±2,7	0,37

Примечание: p – достоверность различий между I и II гр.

Анализ полученных данных показал, что средняя концентрация ОХС превышала допустимые значения у всех обследуемых пациентов, без существенных отличий в обеих гр. ($p>0,05$).

Исследование с целью определения уровня альбумина в моче выявило наличие МАУ у всех обследуемых пациентов обеих гр. При сравнении полученных результатов, установлено, что значения этого показателя у больных II гр. достоверно превышали таковые у пациентов I гр. ($p=0,03$).

Исходя из лабораторных показателей креатинина (Кр) сыворотки крови, был произведен расчет величины СКФ. Среднее значение показателя фильтрационной способности почек двух сравниваемых гр. находилось в диапазоне, не имеющем достоверных отличий.

Выявленные традиционные и «почечные» ФР всех обследуемых пациентов представлены в таблице 1.

Полученные результаты КАГ и установление максимального стеноза КА позволили вычислить среднее значение S_{AB} у пациентов обеих гр. Сопоставляя полученные результаты, было отмечено, что S_{AB} больных II гр. была достоверно больше S_{AB} пациентов I гр. – $8,02\pm0,22$ и $6,94\pm0,29$ соответственно ($p=0,004$).

Отсутствовала достоверная разница в продолжительности клинической манифестации ИБС в гр. Вместе с тем при анализе скорости роста АВ достоверно определялись более высокие значения интенсивности роста АВ у пациентов II гр., в сравнении с I гр. (рисунок 1).

Было установлено наличие статистически значимой корреляционной связи между клинической длительностью ИБС и скоростью роста АВ в обеих гр. Важно отметить, что корреляционная связь исследуемых показателей у пациентов обеих гр. имела одинаковую умеренную силу ($r=-0,5$, $p<0,001$).

Коэффициенты корреляции исследуемых показателей в обеих гр. представлены в таблице 2.

Обсуждение

Наличие гемодинамически значимых стенозов КА существенно ухудшает КЖ пациентов, а наряду с наличием традиционных и «почечных» ФР – повышает вероятность развития ССО. Важно отметить, что после манифестации признаков ИБС, существующие ФР приводят к прогрессированию заболевания и ухудшению прогноза сердечно-сосудистой выживаемости [2]. Поэтому, необходим контроль над маркерами почечной дисфункции у пациентов с показаниями к проведению операции по реваскуляризации. Интерес представляет факт определения зависимости уровня «почечных» ФР от количества имеющихся традиционных ФР.

Были получены данные, свидетельствующие о том, что МАУ у пациентов с количественным превосходством традиционных ФР была достоверно выше по сравнению с показателями в I гр. при меньшем количестве ФР. Таким образом, полученный результат исследования свидетельствует о единстве патогенетических механизмов формирования кардиальных и ренальных повреждений. Вместе с тем,

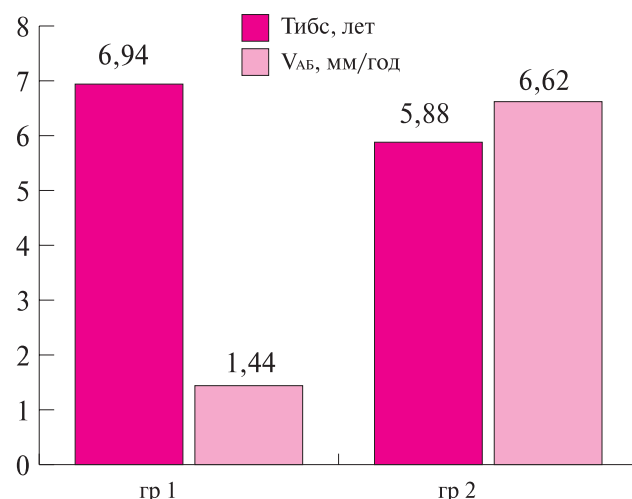


Рис. 1 Сравнительный анализ ТИБС и V_{АВ} двух гр. исследуемых.

Таблица 2

Корреляционная матрица показателей S АБ, длительности течения ИБС, V роста АБ, МАУ у больных ИБС, в зависимости от количества имеющихся ФР

	I гр. ≤ 3 ФР								II гр. ≥ 4 ФР							
	S _{АБ}		ТиБс		V _{АБ}		МАУ		S _{АБ}		ТиБс		V _{АБ}		МАУ	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
САБ	1,0	-	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,2	1,0	-	0,1	0,3	0,1	0,3	< -0,4	0,99
ТИБС	0,2	0,2	1,0	-	-0,5	<0,001	0,2	0,3	0,1	0,3	1,0	-	-0,5	<0,001	0,1	0,3
ВАБ	0,1	0,4	-0,5	<0,001	1,0	-	-0,1	0,6	0,1	0,3	-0,5	<0,001	1,0	-	-0,1	0,6
МАУ	0,2	0,2	0,2	0,3	-0,1	0,6	1,0	-	< -0,4	0,99	0,1	0,3	-0,1	0,6	1,0	-

Примечание: г – коэффициент корреляции Пирсона.

большое количество традиционных ФР наряду с повышением вероятности МАУ увеличивает риск развития ССО.

Маркером поражения почечной функции является СКФ. Среднее значение СКФ находилось в допустимых значениях нормы, причем уровень ее достоверно не отличался в зависимости от количества имеющихся традиционных ФР у обследуемых.

Важным являлось установление достоверных отличий значений S_{АБ} в гр. пациентов. Была выявлена высокая ст. достоверности большего размера АБ у пациентов II гр. Но наличие корреляционной связи количества ФР и S_{АБ} выявить не удалось, иными словами, при увеличении количества ФР у больного можно предполагать наличие более выраженного гемодинамического стеноза КА.

В рамках исследования можно сделать вывод, что увеличение количества традиционных ФР достоверно не влияет на длительность течения ИБС, определяемой с момента клинической манифестации признаков ишемии миокарда до необходимости выполнения операции по реваскуляризации, т. к. больные двух сравниваемых гр. имели незначимые отличия по временным показателям ИБС.

Известно, что V роста АБ в КА имеет большое прогностическое значение в возникновении ССО. В исследовании представлялось возможным определение темпов эндофитного прогрессирования атеросклеротического процесса. Анализ полученных результатов показал, что пациенты с большим количеством традиционных ФР имели более выраженные показатели V роста АБ, по сравнению с больными,

имеющими меньшее количество ФР. Причем в обеих исследуемых гр. удалось установить корреляционную зависимость продолжительности ИБС от V роста АБ с высокой ст. достоверности полученных результатов. Исходя из полученных данных, можно утверждать, что с увеличением длительности ИБС, V эндофитного роста АБ снижается независимо от количества ФР, имеющихся у больного.

Закключение

Результаты исследования доказывают наличие взаимосвязи между традиционными ФР, маркерами почечной дисфункции и параметрами АБ в КА у больных ИБС с показаниями к реваскуляризации миокарда. Установлено, что увеличение количества традиционных ФР ассоциировано с повышением уровня МАУ, выраженностью гемодинамически значимых стенозов КА, а также V роста АБ. Необходимо подчеркнуть, что в условиях практически одинаковой продолжительности клинического течения ИБС двух сравниваемых гр., при увеличении количества ФР V роста АБ достоверно увеличивается.

Таким образом, совокупность указанных критериев, позволяет судить о более выраженных процессах прогрессирования генерализованной дисфункции эндотелия с увеличением количества имеющихся ФР у пациента, а, следовательно, и о более неблагоприятном прогнозе ССО. Тщательный мониторинг уровня МАУ и возможность нивелирования на ранних этапах ее воздействия, позволят замедлить темпы прогрессирования локальных сосудистых нарушений и улучшить эпидемиологическую ситуацию в целом.

Литература

1. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001-2006 гг. и пути по ее снижению. Кардиология 2009; 2: 67-72.

2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации ВНОК. Москва 2008; 40 с.

3. Подзолков В.И., Булатов В.А. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии. РМЖ 2008; 11(321), т.16: 1517-23.

4. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваск тер профил 2004; 4: 4-11.

5. Серов В.А., Шутов А.М., Сучков В.Н. и др. Влияние хронической болезни почек на прогноз больных хронической сердечной недостаточностью. Серд недостат 2009; 4(54), т.10: 202-4.

6. Нефрология: национальное руководство. Под ред. Мухина Н.А. Москва 2009; 720 с.

Поступила 12/05-2010

Среднеотдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств с имплантацией стандартного металлического стента “Ephesos II” у больных ишемической болезнью сердца

Т.А. Батыралиев¹, Д.В. Фетцер*, Д.В. Преображенский², А. Кочак¹, Ю.Н. Беленков³

Международная исследовательская группа по клинической и интервенционной кардиологии:

¹Медицинский центр им. Сани Конукоглы. Газиантеп, Турция; ²УМЦ Управления делами Президента РФ. Москва, Россия; ³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Middle-term results of percutaneous coronary intervention with standard metallic stent “Ephesos II” implantation in patients with coronary heart disease

T.A. Batyraliev¹, D.V. Fetzer*, D.V. Preobrazhenskiy², A. Kochak¹, Yu.N. Belenkov³

International Work Force on Clinical and Interventional Cardiology: ¹Sani Konukoglu Medical Centre. Gaziantep, Turkey; ²RF President's Administration Medical Centre. Moscow, Russia; ³M.V. Lomonosov Moscow State University

Цель. В нерандомизированном исследовании оценить эффект и безопасность выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с имплантацией стента “Ephesos II” в среднем в течение 9 мес.

Материал и методы. В исследование был включен 41 больной. Пациенты проходили интервенционное лечение в Медицинском центре им. Сани Конукоглы, Газиантеп, Турция.

Результаты. Непосредственный ангиографический успех вмешательств был достигнут у 100 % больных. За 9 мес. наблюдения доля выживших больных без рестеноза и повторной реваскуляризации составила 77,6 %. Ангиографический контроль через 9 мес. был выполнен у 95,1 % больных. Индекс потери диаметра сосуда = $0,32 \pm 0,25$. Рестеноз был выявлен у 22,4 % больных. Во всех случаях рестеноза внутри стента были успешно выполнены повторные ЧКВ. К 9 мес. наблюдения доля выживших больных без выраженных сердечных осложнений и событий составила 70,3 %.

Заключение. Таким образом были получены хорошие ближайшие и среднеотдаленные результаты лечения больных с использованием ЧКВ и с имплантацией стандартного металлического стента “Ephesos II”.

Ключевые слова: ИБС, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоз, осложнения, стандартный металлический стент.

Aim. In a non-randomised study, to assess middle-term (9 months) effectiveness and safety of percutaneous coronary intervention (PCI) with “Ephesos II” stent implantation.

Material and methods. The study included 41 patients, treated at the Sani Konukoglu Medical Centre, Gaziantep, Turkey.

Results. Immediate angiography-confirmed PCI success was achieved in 100 % of the participants. Nine months after the intervention, the percentage of survived patients without restenosis and repeat revascularization was 77,6 %. Control angiography at 9 months was performed in 95,1 % of the patients. The mean in-stent late loss was $0,32 \pm 0,25$. Restenosis was observed in 22,4 % of the subjects. In all cases of in-stent restenosis, successful repeat PCI was performed. At 9 months, the proportion of the survived patients without moderate to severe cardiac complications and events reached 70,3 %.

Conclusion. This non-randomised study demonstrated good short and middle-term results of PCI with standard metallic stent “Ephesos II” implantation.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: fettser@gmail.com

[¹Батыралиев Т.А. — директор департамента кардиологии, Фетцер Д.В. (*контактное лицо) — сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Областной клинической больницы г. Липецка, ²Преображенский Д.В. — доцент кафедры кардиологии и общей терапии, ³Кочак А. — сотрудник департамента кардиологии, ³Беленков Ю.Н. — проректор].

Key words: Coronary heart disease, percutaneous coronary intervention, thrombosis, complications, standard metallic stent.

В настоящее время в интервенционной кардиологии используются стандартные металлические стенты разного дизайна, гибкости, выполненные из различных сплавов. Коронарный стандартный металлический стент “Ephesos II” (“Ephesos II” Coronary Stent Delivery System, Alvimedica Inc., Turkey) имеет европейский сертификат CE и успешно используется в ряде стран Европы на протяжении нескольких лет. Этот стент пришел на смену хорошо себя зарекомендовавшему стандартному металлическому стенту Ephesos, результаты имплантации которого были представлены в ранних исследованиях [1-4].

Материалы и методы

В исследование был включен 41 пациент; лечившийся в 2007г со стабильной стенокардией напряжения (III или IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов или острым коронарным синдромом (ОКС) без инфаркта миокарда (ИМ) с зубцом Q (Q-ИМ) в Медицинском центре им. Сани Конукоглы, Турция. У этих больных во время коронарной ангиографии (КАГ) был выявлен ≥ 1 гемодинамически-значимый стеноз ($>50\%$ диаметра сосуда) без окклюзии ($<100\%$) в одной или нескольких коронарных артериях (КА). Критериями для исключения больных из исследования были: предшествующее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ) в анамнезе, первые 7 сут. после острого Q- ИМ. Больные, не переносившие аспирин или клопидогрел, а также с геморрагическим инсультом или желудочно-кишечным кровотечением в течение последних 6 мес. перед ЧКВ также были исключены из наблюдения. Ангиографическими критериями исключения из исследования были стеноз ствола левой КА, трехсосудистое поражение КА, бифуркационное поражение КА, устьевой стеноз передней нисходящей, огибающей или правой КА, должный диаметр сосуда (ДДС) в месте стеноза $< 2,5$ мм и ангиографические признаки острого внутрикоронарного тромбоза целевой КА с показаниями для назначения блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Все больные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании согласно этическому протоколу.

Дизайн стента. “Ephesos II” — это баллон-расширяемый матричный стент с многоячеистым дизайном, созданный из сплава хрома и кобальта по американскому стандарту F562. По сравнению с нержавеющей сталью 316L, из которой изготавливали стент Ephesos первой генерации, хром-кобальтовый сплав позволил создать более прочный стент с высокой радиальной жесткостью и гибкостью. Номинал диаметров расправленного стента: 2,5; 2,75; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5 мм. Длина нерасправленного стента представлена следующими размерами: 8, 9, 12, 15, 18, 20, 25, 28 и 32 мм, а профиль колеблется от 2,4F на проксимальном конце до 2,7F на дистальном. При расправлении стента не происходит его значимого укорочения.

Техника ЧКВ. ЧКВ с имплантацией стента выполнялось, как правило, после преддилатации стеноза коронарным баллоном. Раздувание стента проводилось в течение 20-30 сек при номинальном давлении 8 атмосфер. Соотношение диаметра стента “Ephesos II” к должному диаметру сосуда 1:1 достигалось постдилатациями стента под давлением от 10 до 16 атм.

Фармакологическая поддержка при ЧКВ. Всем больным от момента госпитализации в клинику назначали аспирин в дозе 100-325 мг/сут., после выписки всем пациентам был рекомендован его постоянный прием. Клопидогрел назначали за сут до стентирования в дозе 75 мг или давали за 6 ч перед процедурой в дозе 300 мг. После имплантации стента “Ephesos II” больному рекомендовали принимать клопидогрел в течение не < 3 мес. в дозе 75 мг/сут.

Перед ЧКВ больным вводили нефракционированный гепарин (НФГ) болюсом из расчета 80-100 ЕД/кг массы тела через катетер в аорту. Эффективность гепаринотерапии оценивалась по показателю АЧТВ, которое должно было увеличиться в 2,5 раза от исходного (не < 100 сек), или по АСТ, которое удлинляли > 300 сек.

Последующее наблюдение и статистический анализ. Анализ результатов ЧКВ включал 4 конечных точки.

Первая точка исследования — оценивались непосредственные ангиографические результаты ЧКВ (рассчитывалась частота следующих событий: смерть, окклюзия КА с последующим ИМ, кровотечения из артерии-доступа).

Вторая точка — клинические результаты до окончания госпитализации (определялась частота смерти, ИМ, возврата стенокардии и повторной реваскуляризации целевого поражения).

Третьей точкой являлись клинические и ангиографические результаты в сроки до 6 мес. после ЧКВ. Клинические результаты подвергались анализу по наступлению одного из событий или истечению срока наблюдения. Они оценивались по суммарной частоте смерти, последующего ЧКВ или операции КШ, ИМ и возвратной стенокардии, связанной со стентированным сегментом. Ангиографические результаты определялись при контрольной КАГ через 6 мес. или при исследовании в более ранние сроки в связи с рецидивом стенокардии или ИМ. Рассчитывалась частота бинарного рестеноза (повторного сужения стентированной КА на $\geq 50\%$ по диаметру).

Четвертая точка включала клинические результаты в сроки до 9 мес. после ЧКВ. Они оценивались по суммарной частоте смерти, последующего ЧКВ или операции КШ, ИМ и возвратной стенокардии аналогично наблюдению до 6 мес.

Ангиографический анализ включал в себя определение рентгеноморфологии стеноза КА согласно классификации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) [5]. Количественный коронарный анализ проводили с помощью системы QuantCor (Siemens, Германия) и включал определение минимального диаметра сосуда (МДС) до стентирования; должного диаметра сосуда (ДДС); % стеноза (МДС / ДДС) и длины стеноза. Изменения МДС фиксировались сразу после стентирования и через 9 мес. наблюдения. Определялись прирост диаметра: МДС после

Таблица 1

Исходные клинические характеристики больных

Клиническая характеристика	ЧКВ n=41
Возраст, лет	59,3±11,2
Мужчины, %	75,6
АГ, %	63,4
СД, %	24,4
Курильщики, %	39,0
Гиперхолестеринемия, %	29,3
МИ в анамнезе, %	4,9
ИМ в анамнезе, %	41,5
ОКС, %	43,9

Таблица 2

Исходные ангиографические характеристики больных

Ангиографическая характеристика	ЧКВ на 52 КА сегментах
Многосудистые поражения КА, %	36,6
Передняя нисходящая КА, %	55,8
Огибающая КА, %	25,0
Правая КА, %	19,2
Стеноз типа A-B1, %	63,5
Стеноз типа B2-C, %	36,5
Минимальный диаметр сосуда, мм	0,74±0,41
Должный диаметр сосуда, мм	3,31±0,43
Должный диаметр сосуда < 3 мм, %	24,4 %
Стеноз по диаметру, %	77±11
Длина стеноза, мм	14,9±6,7

Таблица 3

Основные характеристики ЧКВ

Характеристика	Показатель
Непосредственный успех ЧКВ, %	100
Стентирование одной КА, %	73,2
Одномоментное стентирование двух КА, %	26,8
Средняя длина имплантированного стента, мм	16±8
Должный диаметр сосуда после стентирования, мм	3,49±0,53
Минимальный диаметр сосуда после стентирования, мм	3,27±0,40
Прирост диаметра сосуда, мм	2,53±0,49

стентирования -МДС до стентирования; потеря диаметра: МДС после стентирования -МДС через 9 мес.; итог диаметра: МДС через 9 мес. -МДС до стентирования; индекс потери диаметра: потеря диаметра / прирост диаметра.

Для статистической обработки использовался пакет “Statistica Base for Windows v. 6” (StatSoft Inc, США). Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение. Достоверным считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики больных представлены в таблице 1. В настоящем исследовании большинство больных были мужчины (75,6 %). Артериальная гипертензия (АГ) была зарегистрирована у 63,4 % пациентов. Каждый четвертый больной (24,4 %) страдал сахарным диабетом (СД) и получал специфическую терапию per os или инсулин подкожно (п/к). Курильщики составили

39,0 % от общего количества больных. Каждый третий больной (29,3 %) имел повышенный уровень холестерина (ХС) в крови ($> 5,2$ ммоль/л). Инсульт (МИ) в анамнезе был у 2 (4,9 %) больных. Менее половины пациентов (41,5 %) ранее перенесли ИМ, а 43,9 % больных на момент текущей госпитализации имели клинику ОКС.

Исходные ангиографические характеристики больных отражены в таблице 2. Во время 41 ЧКВ было имплантировано 52 стента “Ephesos II”. Гемодинамически-значимые стенозы в двух КА имелись у 36,6 % больных, у 26,8 % пациентов эти стенозы подверглись стентированию во время одного ЧКВ. Наиболее часто поражения локализовались в передней межжелудочковой КА (55,8 %), реже — в огибающей КА (25,0 %) и правой

Таблица 4

Клиническое наблюдение в течение 6 мес. после ЧКВ

Характеристика	Показатель
Смерть, %	2,4
Острый/подострый тромбоз КА, %	0
ИМ, %	2,4
МИ, %	0
Возвратная стенокардия, %	12,5
Рестеноз в сегменте, %	15,6
Повторное ЧКВ, %	15,6
КШ, %	0

Таблица 5

Клиническое наблюдение в течение 9 мес после ЧКВ

Характеристика	Показатель
Смерть от всех причин, %	4,9
ИМ, %	7,3
МИ, %	2,4
Возвратная стенокардия, %	17,9
Рестеноз в сегменте, %	22,4
Повторное ЧКВ, %	22,4
КШ, %	0
Частота выраженных сердечных осложнений и событий, %	29,7

Таблица 6

Данные ангиографического контроля через 9 мес.

39 больных, 49 сегментов	
Окклюзия сосуда, %	0
Рестеноз в сегменте:	
локальный (<10 мм), %	11,5
диффузный (≥10 мм), %	9,6
Количественный коронарный анализ	
ДДС, мм	3,22±0,42
МДС, мм	2,45±0,77
Стеноз по диаметру, %	24±19
при рестенозе	78±13
без рестеноза	16±14
Потеря диаметра сосуда, мм	0,82±0,58
Итог диаметра сосуда, мм	1,71±0,80
Индекс потери диаметра сосуда, мм	0,32±0,25
при рестенозе, мм	0,93±0,24
без рестеноза, мм	0,23±0,12

КА (19,2 %). Стенозирование КА по диаметру в среднем составило 77±11 % при средней длине стеноза 14,9±6,7 мм.

Основные характеристики ЧКВ представлены в таблице 3. В исследовании все 52 стента “Ephesos II” были успешно имплантированы больным без развития диссекций типа D-F, острого закрытия сосуда или феномена “no reflow”. Таким образом, непосредственный ангиографический успех имплантации стентов составил 100 %.

В первые сут после ЧКВ у 1 (2,4 %) больного развилось кровотечение, которое было разрешено консервативно наложением тугой давящей повязки. Другие периферические или выраженные сердечные и цереброваскулярные осложнения

и события на госпитальном этапе отсутствовали. За время последующего наблюдения в сроки до 6 мес. умер 1 больной в результате ОИМ (тромбоз ствола левой КА) (таблица 4). При повторной КАГ до 6 мес. рестеноз был выявлен в 15,6 % стентированных сегментах. В 2 случаях рестеноз не сопровождался возвратной стенокардией. Согласно рекомендациям [5-7] во всех случаях рестеноза были успешно выполнены повторные реваскуляризации с помощью ЧКВ. Повторные вмешательства закончились успешно у всех больных.

Таким образом, в настоящем исследовании суммарная частота рестеноза, возвратной стенокардии, летальных осложнений и последующих ревас-

куляризации за 6 мес. наблюдения после ЧКВ с имплантацией стента «Ephesos II» была 18,0 %, а доля больных без выраженных сердечных осложнений и событий, соответственно, составила 82,0 %. Проведенный количественный коронарный анализ через 6 мес. после ЧКВ не выявил ни одной тотальной окклюзии.

За время последующего клинического наблюдения в сроки до 9 мес. (284 ± 32 сут.) ОИМ развился у 3 больных, 1 из которых умер. Еще 1 больной умер в результате повторного МИ через 7 мес. после ЧКВ. Частота рестеноза за 9 мес. в исследовании составила 22,4 %, и во всех случаях рестеноза было повторно выполнено ЧКВ. Выраженные сердечные осложнения и события за 9 мес. были зарегистрированы у 29,7 % больных (таблица 5). Результаты ангиографического контроля представлены в таблице 6.

Обсуждение

За несколько десятилетий клинического применения сменилось несколько поколений коронарных стентов [8, 9]. В конце 80-х — начале 90-х годов исследователи доказали, что использование стентов не приводит к росту острых и подострых осложнений в сравнении с баллонной ангиопластикой (БАП) [10-12]. Также установлено, что при стентировании значительно снижается частота рестеноза в течение 6 мес. после ЧКВ [13]. Исследователи выяснили, что в реальной практике проволочные стенты не обладают какими-либо преимуществами перед другими чрескожными методами в отношении отдаленных выраженных сердечных осложнений и событий [9]. Основными устройствами с доказанными преимуществами оказались матричные/тубулярные стенты [13-16]. Однако при использовании стентов удалось лишь снизить частоту рестеноза, но ни одна из конструкций не могла устранить его совсем. Новой вехой в интервенционной кардиологии стали стенты, выделяющие лекарства, представленные в 2001 г [17,18]. Их использование резко снизило частоту рестеноза, что позволило им завоевать популярность и несколько потеснить стандартные металлические стенты [19,20]. Однако конструкция стента по-прежнему играет важное значение. Несмотря на ряд успешно проведенных ранее исследований в 2004 г компания «Boston Scientific» была вынуждена в срочном порядке отозвать ~ 40 тыс. стентов, выделяющих лекарства, «TAXUS» и ~ 60 тыс. стандартных металлических стентов «EXPRESS» в связи с обнаруженными дефектами в системе стента. Дефект не позволял сдуть коронарный баллон и удалить его после имплантации

стента, что привело к ряду осложнений, включая летальные исходы. Таким образом, особенности дизайна и конструкции стента остаются актуальными и в эру стентов, выделяющих лекарства. Применение стента, обеспечивающего стабильные результаты, дает интервенционному кардиологу возможность прогнозировать отдаленные исходы. Знать реальные возможности стента крайне важно, чтобы оценивать влияние его дизайна на тромбоз и гиперплазию неоинтимы в месте имплантации [15,221-25].

В настоящем исследовании стандартный металлический стент «Ephesos II» был имплантирован в стенозы различной сложности без развития острого или подострого тромбоза в стенте. При этом частота бинарного рестеноза в сегменте за 9 мес наблюдения составила 22,4 %. Такая частота рестеноза позволяет отнести стент «Ephesos II» к лучшим стандартным металлическим стентам, используемым в настоящее время [15,22,24,25]. Одной из причин низкой частоты рестеноза может являться большой средний должный диаметр сосуда ($3,31 \pm 0,43$ мм). Однако не стоит забывать, что большая доля поражений имела высокий риск рестеноза: 36,5 % стенозов были типа В2 или С, а у 24,4 % больных должный диаметр КА был $< 3,0$ мм.

Наблюдение в сроки до 9 мес. показало, что после ЧКВ с имплантацией стента «Ephesos II» отмечается приемлемая частота выраженных сердечных осложнений и событий. Невысокая смертность по сердечным причинам (2,4 %) связана со своевременным лечением ишемической болезни сердца. > 22 % больных за время наблюдения перенесли повторную реваскуляризацию миокарда, но во всех случаях удалось избежать КШ — всем больным было выполнено повторное ЧКВ.

Ограничения исследования. В настоящем исследовании не предполагалось прямого сравнения стента «Ephesos II» с другими стандартными металлическими стентами или стентами, выделяющими лекарства. В исследование было включено относительно небольшое количество пациентов.

Выводы

Таким образом, ЧКВ с имплантацией стандартного металлического стента «Ephesos II» позволяет получить хорошие ближайшие и среднеотдаленные результаты лечения при нативных поражениях в КА. Исход имплантации стента «Ephesos II» за 9 мес. наблюдения оказался благоприятным без выраженных сердечных осложнений и событий у 70,3 % больных.

Литература

1. Uyan C, Akdemir R, Gunduz H, et al. Immediate and six months clinical and angiographic results of intracoronary Ephesos stent implantation: the "Ephesos-1" study. *Acta Cordial* 2005; 60(1): 185-90.
2. Беленков Ю.Н., Самко А.Н., Батыралиев Т.А. и др. Двухлетние результаты после имплантации металлического стента "Ephesos" у больных атеросклерозом коронарных артерий. *Тер архив* 2005; 9: 49-52.
3. Pershukov I, Batyraliev T, Samko A, et al. Results of "Ephesos" coronary stent implantation in patients with unstable or stable angina. *Eur J Gen Med* 2004; 1: 19-25.
4. Батыралиев Т.А., Самко А.Н., Першуков И.В. и др. Клинические и ангиографические результаты применения стента Ephesos у больных атеросклерозом коронарных артерий. *Кардиология* 2002; 2: 4-7.
5. King SB, Aversano T, Ballard WL, et al. ACCF/AHA/SCAI 2007 Update of the Clinical Competence Statement on Cardiac Interventional Procedures. *Circulation* 2007; 116: 98-124.
6. Balcon R, Beyar R, Chierchia S, et al. for the Study Group of the Working Group on Coronary Circulation. Recommendations on stent manufacture, implantation and utilization. *Eur Heart J* 1997; 18: 1536-47.
7. Eeckhout E, Wijns W, Meier B, Goy JJ on behalf of the members of the Working Group on Coronary Circulation of the European Society of Cardiology. Indications for coronary stent placement: the European view. *Eur Heart J* 1999; 20: 1014-9.
8. Serruys PW, Kutryk MJB. Handbook of coronary stents. Third edition. Martin Dunitz 2000; p.424.
9. Бабунашвили А.М., Иванов В.А., Бирюков С.А. Эндопротезирование (стентирование) венечных артерий сердца. Издательство АСВ, Москва 2000; 704 с.
10. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
11. Батыралиев Т.А., Фетцер Д.В., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Проблема осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах. Часть I. Характер и частота осложнений. *Кардиология* 2008; 48(1): 81-7.
12. Sigwart U, Urban P, Golf S, et al. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1988; 78: 1121-7.
13. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
14. Baim DS, Levine MJ, Leon MB, et al. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent: the U.S. multicenter experience — the U.S. Palmaz-Schatz Stent Investigators. *Am J Cardiol* 1993; 71: 364-6.
15. Antoniucci D, Bartorelli A, Valenti R, et al. Clinical and Angiographic Outcome After Coronary Arterial Stenting With the Carbestent. *Am J Cardiol* 2000; 85: 821-5.
16. Boland JL, Corbeij HAM, Van Der Giessen W, et al. Multicenter evaluation of the phosphorylcholinecoated biodivysio stent in short de novo coronary lesions: The SOPHOS study. *Int J Cardiovasc Intervent* 2000; 3: 215-25.
17. Батыралиев Т.А., Першуков И.В. Обзор клинических исследований по ишемической болезни сердца и ее инвазивному лечению. *Кардиология* 2002; 5: 68-70.
18. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent. First European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001; 22: 2125-30.
19. Беленков Ю.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.В., Самко А.Н. Инвазивная кардиология — фокус на рестеноз. Часть II. *Кардиология* 2002; 11: 68-72.
20. Жамгыргиев Ш.Т., Фетцер Д.В., Першуков И.В. и др. Клиническое значение стентов с лекарственным покрытием. *Тер архив* 2007; 9: 79-84.
21. Zidar JP, Fry E, Lambert C, et al. The VENUS trial: A multicenter registry of the Cordis BX Velocity stent. *Am J Cardiol* 2000; 86: suppl.8A: 17i.
22. Boland JL, Corbeij HAM, Van Der Giessen W, et al. Multicenter evaluation of the phosphorylcholinecoated Biodivysio stent in short de novo coronary lesions: The SOPHOS study. *Int J Cardiovasc Intervent* 2000; 3: 215-25.
23. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory response and arterial injury to neointimal hyperplasia. *JACC* 1998; 31: 224-30.
24. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995; 91: 2995-3001.
25. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673-81.

Поступила 14/05-2009

Терапия бета-адреноблокатором небивололом и профилактика острых ишемических осложнений у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью*

Г. Амброзио¹, М.Д. Флатер², М. Бём³, А. Коен-Солал⁴, А. Мирроне¹, Ф. Маскагни⁵, Г. Спинуччи¹, М.Г. Конти¹, Д.Дж. Ван Велдхьюзен⁶, Л. Тавацци⁷, А.Дж.С. Коатс⁸

¹Division of Cardiology, University of Perugia School of Medicine, Перуджа, Италия; ²Clinical Trials and Investigation Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Trust, Лондон, Великобритания; ³Klinik für Innere Medizin III, Universität des Saarlandes, Хомбург/Саар, Германия; ⁴INSERM U942; Faculté Paris 7 Paris Diderot; Hôpital Lariboisière, Париж, Франция; ⁵Data Management & Biometry Unit, CAST and TRIAL, Поццо делла Чiana, Италия; ⁶Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Гронинген, Нидерланды; ⁷Department of Cardiology, IRCCS Policlinico San Matteo, Павия, Италия; ⁸Faculty of Medicine, University of Sydney, Сидней, Австралия

β -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure*

G. Ambrosio¹, M.D. Flather², M. Böhm³, A. Cohen-Solal⁴, A. Murrone¹, F. Mascagni⁵, G. Spinucci¹, M.G. Conti¹, D.J. van Veldhuisen⁶, L. Tavazzi⁷, A.J.S. Coats⁸

¹Division of Cardiology, University of Perugia School of Medicine, Perugia, Italy; ²Clinical Trials and Investigation Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Trust, London, UK; ³Klinik für Innere Medizin III, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; ⁴INSERM U942; Faculté Paris 7 Paris Diderot; Hôpital Lariboisière, Paris, France; ⁵Data Management & Biometry Unit, CAST and TRIAL, Pozzo della Chiana, Italy; ⁶Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁷Department of Cardiology, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; ⁸Faculty of Medicine, University of Sydney, Australia

Цель. В дополнительном анализе результатов исследования SENIORS изучали, обладает ли терапия небивололом дополнительными благоприятными эффектами при сердечной недостаточности (СН). В частности, анализ должен был ответить на вопрос, способна ли терапия небивололом снизить частоту сердечных ишемических осложнений у пациентов с СН ишемического генеза.

Материал и методы. В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании SENIORS участвовали 2128 пожилых пациентов в возрасте ≥ 70 лет с СН. У большинства участников исследования SENIORS (68,2 %) СН была осложнением ишемической болезни сердца (ИБС). Группы плацебо и небиволола состояли из 717 и 735 больных, соответственно. Основной комбинированной конечной точкой являлась частота сердечных ишемических осложнений: смерть либо госпитализация по поводу инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, внезапная сердечная смерть за 2 года наблюдения.

Результаты. Терапия небивололом ассоциировалась со снижением риска ишемических осложнений на одну треть. Частота комбинированной конечной точки в группе плацебо составила 15,9 % vs 10,7 % в группе небиволола ($p=0,008$). Этот благоприятный эффект не зависел от возраста и пола пациентов, а также от значений фракции выброса. В подгруппе пациентов с СН неишемической этиологии отсутствовали различия в частоте комбинированной конечной точки между группами плацебо и небиволола.

Заключение. Небиволол эффективно снижал частоту сердечных ишемических осложнений у пациентов с СН ишемического генеза. Профилактика ишемических осложнений может являться дополнительным благоприятным эффектом β -адреноблокады у больных с СН и ИБС.

Aim. This subanalysis of the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) investigates whether treatment with nebivolol, a β -blocker with nitric

[*Адаптированный перевод из журнала Heart 2011;97:209-214].

oxide-releasing properties, can provide additional benefits besides its effects on heart failure (HF), by reducing cardiac ischaemic events in patients with HF of ischaemic aetiology.

Material and methods. A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial of nebivolol in 2128 elderly patients. For this analysis, data were extracted for 2128 elderly (≥ 70 years) HF patients in whom coronary artery disease (CAD) was the underlying aetiology (68,2 %; 717 placebo-treated patients and 735 assigned to nebivolol). The main endpoint was the composite of cardiac ischaemic events at 2 year follow-up: death/hospitalisation for myocardial infarction, unstable angina or sudden death, as originally identified in the case report form.

Results. At follow-up, nebivolol treatment was associated with a one-third reduction in the risk of ischaemic events, the composite endpoint occurring in 15,9 % of placebo and 10,7 % of nebivolol-treated patients (HR 0,68; 95 % CI 0,51 to 0,90; $p=0,008$). This effect was independent of age, gender and ejection fraction. No difference in this composite endpoint was observed in the subgroup of patients of non-ischaemic aetiology.

Conclusion. Nebivolol was effective in reducing cardiac ischaemic events in patients with HF of ischaemic aetiology. The prevention of ischaemic events can be an additional beneficial effect of β -blockade in HF patients with underlying CAD.

Сердечная недостаточность (СН) — широко распространенный синдром, который характеризуется повышенным риском инвалидизации и смертности. Распространенность СН нарастает с возрастом [1]. Было показано, что прогрессирование СН сопровождается повышением активности симпатической (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Способность β -адреноблокаторов (β -АБ) уменьшать этот неблагоприятный эффект лежит в основе использования этой группы препаратов в лечении СН [2]. Результаты выполненных за последние 20 лет крупных, рандомизированных, контролируемых исследований и мета-анализов контролируемых исследований убедительно продемонстрировали благоприятное действие терапии β -АБ в плане снижения заболеваемости и смертности при СН [3-8].

β -АБ традиционно применяются для лечения хронической стабильной стенокардии [9]. Терапия β -АБ является эффективным методом вторичной профилактики смерти и ишемических осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [10-13]. Поскольку ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой ведущую причину развития СН [14], представляется важным изучить, способна ли долгосрочная терапия β -АБ уменьшать частоту ишемических осложнений при СН, а также можно ли объяснить эффективность лечения препаратами этой группы снижением частоты ишемических осложнений. До настоящего времени, этот вопрос оставался недостаточно изученным, поскольку в проведенных ранее исследованиях проспективно не оценивалось влияние терапии β -АБ на частоту клинических исходов у больных с СН ишемической этиологии.

Среди множества β -АБ, рекомендуемых в различных клинических руководствах, следует выделить небиволол, β_1 -селективный АБ с вазодилатирующими свойствами, которые, по-видимому, обусловлены усилением высвобождения оксида азота (NO) [15]. В исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure) небиволол, назначаемый в сочетании со стандартной терапией, снижал частоту смерти от любых причин (ОС) и госпитализации вследствие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пожилых пациентов с СН в возрасте ≥ 70 лет [16]. Этот благоприятный эффект проявлялся независимо от исходных значений фракции выброса (ФВ) [17]. Дополнительное позитивное действие небиволола может быть обусловлено тем, что у больных с сочетанием СН и хронической ИБС повышение биоактивности NO

оказывает антиишемический протективный эффект в отношении ишемического повреждения миокарда, за счет коронарной вазодилатации и уменьшения активации тромбоцитов и лейкоцитов [18].

Целью настоящего дополнительного анализа результатов исследования SENIORS было изучение возможного снижения частоты ишемических осложнений при долгосрочной терапии β -АБ небивололом у пациентов с СН ишемического генеза.

Методы

Методы и основные результаты исследования SENIORS были описаны ранее [16]. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании SENIORS оценивался эффект лечения небивололом, в сравнении с приемом плацебо у получающих стандартную терапию пожилых больных с СН. К основным критериям включения относились возраст ≥ 70 лет, хроническая СН, а также наличие, как минимум, одного из следующих признаков: госпитализация в последние 12 мес. и выписка с диагнозом застойной СН, либо значения ФВ левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 35 %. Титрация изучаемого препарата выполнялась в течение 4-16 нед., от начальной дозы 1,25 мг/сут. до целевой 10 мг/сут.

Участники исследования. В целом, 2128 пациентов (1067 в группе небиволола и 1061 в группе плацебо) вошли в общий анализ данных в группах рандомизации (intention-to-treat). В настоящем апостериорном анализе была использована база данных исследования SENIORS, с дополнительным выделением подгруппы больных с СН ишемической этиологии.

Основная конечная точка. В исследовании SENIORS основной комбинированной конечной точкой была частота ОС и госпитализации вследствие ССО [16]. Все случаи смерти классифицировались экспертным комитетом как сердечно-сосудистые, не сердечно-сосудистые и имеющие неустановленную этиологию. Госпитализация вследствие ССО включала в себя случаи острого ИМ (ОИМ), нестабильной стенокардии (НС), ухудшения течения СН, кардиогенного шока, нарушений сердечного ритма, инсульта (МИ), поражения периферических артерий, расслаивающей аневризмы либо разрыва аневризмы аорты, оперативных или инвазивных вмешательств, кровотечений, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и тромбозомболических (ТЭО) либо сосудистых осложнений. Продолжительность госпитализации должна была составлять не менее 24 ч. Случаи госпитализации вследствие ССО, запланированные до рандомизации либо свя-

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с ИБС.

Признак	Группа плацебо (n=717)	Группа небиволола (n=735)
<i>Демографические и клинические характеристики</i>		
Возраст (лет)	75,8±4,3	75,7±4,5
Женщины	252 (35,1 %)	297 (40,4 %)*
ИМТ (кг/м ²)	26,6±3,8	26,9±3,9
<i>ФК по классификации NYHA</i>		
I	14 (2,0 %)	21 (2,9 %)
II	395 (55,1 %)	410 (55,8 %)
III	289 (40,3 %)	288 (39,2 %)
IV	19 (2,6 %)	16 (2,2 %)
<i>ФВ</i>		
Средняя ФВ %	37,2±12,2	37,0±12,5
≤35 %	430 (60,0 %)	439 (59,7 %)
<i>Гемодинамические и лабораторные характеристики</i>		
ЧСС (уд/мин)	78,5±13,8	78,5±13,5
САД (мм рт. ст.)	141,3±21,1	140,5±20,5
ДАД (мм рт. ст.)	81,5±11,6	81,3±10,7
Кр (μмоль/л)	101,2±32,5	100,5±35,7
<i>Данные анамнеза</i>		
Курение	30 (4,2 %)	30 (4,1 %)
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе	81 (11,3 %)	84 (11,4 %)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	29 (4,0 %)	43 (5,9 %)
ИМ в анамнезе	365 (50,9 %)	365 (49,7 %)
АГ	480 (66,9 %)	484 (65,9 %)
ГЛП	364 (50,8 %)	386 (52,5 %)
СД	189 (26,4 %)	209 (28,4 %)
АВ блокада	26 (3,6 %)	30 (4,1 %)
ФП	238 (33,2 %)	222 (30,2 %)
<i>Принимаемые препараты</i>		
Диуретики	625 (87,2 %)	647 (88,0 %)
ИАПФ	611 (85,2 %)	622 (84,6 %)
БРА	44 (6,1 %)	40 (5,4 %)
Антагонисты альдостерона	220 (30,7 %)	225 (30,6 %)
Сердечные гликозиды	303 (42,3 %)	295 (40,1 %)
Антиаритмические препараты	156 (21,8 %)	147 (20,0 %)
Непрямые антикоагулянты	130 (18,1 %)	110 (15,0 %)
Аспирин	434 (60,5 %)	457 (62,2 %)

Примечание: данные представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений, а также в виде “среднее значение ± стандартное отклонение” для непрерывных переменных; * $p=0,039$; Кр — креатинин.

занные с выполнением предусмотренных протоколом исследования процедур, не включались в анализ частоты конечной точки. Все остальные случаи относились к госпитализации не сердечно-сосудистой либо неустановленной этиологии.

Любые случаи внезапной смерти (ВС), не имевшие установленных причин (в т.ч., не связанные с документированными нарушениями сердечного ритма), рассматривались в качестве учетных. Они включали в себя: 1) мгновенную ВС в присутствии свидетелей, без предшествующей симптоматики; 2) ВС в присутствии свидетелей, наступившую в течение 24 ч от развития синдрома боли в грудной клетке, синкопе, острого отека легких или кардиогенного шока; 3) ВС без присутствия свидетелей, при условии исключения всех иных причин смерти.

В соответствии с целями и задачами настоящего анализа, основная комбинированная конечная точка вклю-

чала в себя такие сердечные ишемические осложнения, как госпитализация либо смерть вследствие ОИМ или НС и ВС. Дополнительными конечными точками были частота госпитализации либо смерти вследствие ОИМ или НС, а также частота ВС. Информация о частоте этих событий (время до регистрации первого события, согласно мнению экспертного комитета) была получена из базы данных исследования SENIORS. Частота ишемических осложнений дополнительно анализировалась в зависимости от пола, возраста, наличия сахарного диабета (СД) и значений ФВ — основных демографических и клинических характеристик, регистрировавшихся в исследовании SENIORS [16].

Статистический анализ. Все показатели были представлены в виде “среднее значение ± стандартное отклонение”, либо “медиана и межквартильный диапазон (IQR)” для непрерывных переменных, а также в виде

абсолютного и относительного (%) числа наблюдений для категориальных переменных. Статистический анализ был выполнен в группах рандомизации (intention-to-treat), которые были сформированы в соответствии с протоколом исследования SENIORS, утвержденным до получения информации о конечных точках настоящего анализа. Сопоставимость групп лечения по исходным характеристикам оценивалась с помощью критерия χ^2 и методов дисперсионного анализа. Анализ конечных точек выполняли с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, в которой основной независимой переменной была группа рандомизации, а исходный возраст, пол и значения ФВ выступали в качестве дополнительных независимых переменных. Для каждого полученного значения отношения рисков (ОР) рассчитывался 95 % доверительный интервал (ДИ). Значения ОР для отдельных подгрупп представлены в виде графика "forest plot". Если 95 % ДИ не включал 1, это означало, что различия между группами терапии достигали статистической значимости ($\alpha=5\%$ для двусторонних критериев). Эффект терапии небивололом в основных подгруппах пациентов (по полу, возрасту, наличию СД и значениям ФВ) определяли с помощью оценки статистического взаимодействия в моделях пропорционального риска Кокса, при стандартизации по возрасту, полу и ФВ. Различия считались статистически достоверными при значениях $p<0,05$ для двусторонних критериев. Анализ данных был выполнен с помощью статистического пакета SAS (версия 9.1).

Результаты

Характеристика участников исследования. Из 2128 включенных в исследование SENIORS пациентов, у 1452 (68,2 %) индивидуальная регистрационная карта содержала информацию о наличии ИБС в анамнезе. Эти 1452 больных вошли в настоящий анализ данных. Группы плацебо ($n=717$) и небиволола ($n=735$) были сопоставимы по числу пациентов. Демографические и исходные клинические характеристики участников настоящего исследования представлены в таблице 1. За исключением большей доли женщин в группе небиволола, обе группы были сходными по основным демографическим и клиническим характеристикам. У большинства больных (~90 %) имела место СН II-III класса по классификации NYHA (New York Heart Association). Как в группе плацебо, так и в группе небиволола у ~50 % участников регистрировались ранее перенесенный ИМ, гипертензия (АГ) или гиперлипидемия (ГЛП). Характер ранее назначенной медикаментозной терапии также был сходным в обеих группах: более 90 % пациентов принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА).

Эффект терапии небивололом на частоту конечных точек у пациентов с ИБС

Основная конечная точка. В течение периода наблюдения (для получавших плацебо больных с ИБС медианное время наблюдения 20,1 мес., IQR 13,2-30,7 мес.; для принимавших небиволол пациентов с ИБС медианное время наблюдения 20,5 мес., IQR 13,7-30,7 мес.) основная комбинированная конечная точка была зарегистрирована у 15,9 % и 10,7 % участников в группах плацебо и небиволола, соответственно. Таким образом, частота основной конечной точки снижалась на одну треть при терапии

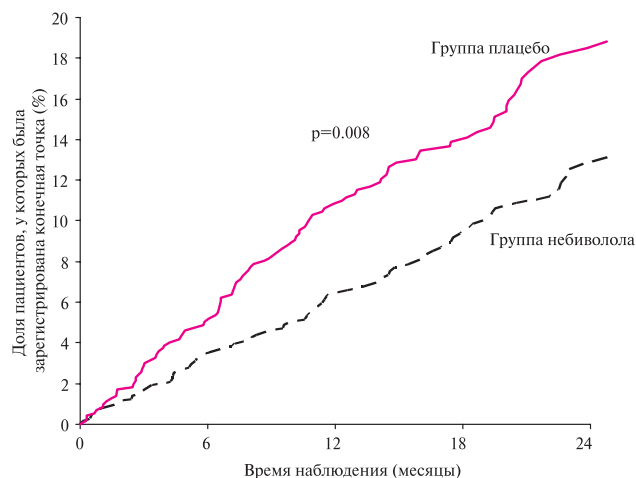


Рис. 1 Частота регистрации основной конечной точки: кривые Каплана-Мейера. Представлена частота регистрации основной конечной точки (всех ишемических осложнений; см. "Методы") у участников исследования SENIORS с СН ишемической этиологии, в группах небиволола и плацебо: ОР 0,68 (95 % ДИ 0,51-0,90; $p=0,008$).

небивололом — не стандартизованное ОР 0,66; 95 % ДИ 0,50-0,88 ($p=0,0051$). Этот эффект оставался статистически значимым после стандартизации по полу, возрасту и ФВЛЖ — абсолютное снижение частоты конечной точки на 5,2 %; стандартизованное ОР 0,68; 95 % ДИ 0,51-0,90 ($p=0,008$) (таблица 2).

Частота ишемических осложнений, как основной комбинированной конечной точки, и время до регистрации первого события представлены на рисунке 1. Различия между группами плацебо и небиволола в отношении частоты основной конечной точки выявлялись до 6 мес. наблюдения и в последующем становились более выраженными.

Дополнительные конечные точки. Терапия небивололом ассоциировалась с достоверным снижением частоты ВС за все время наблюдения — ОР 0,62; 95 % ДИ 0,41-0,92 ($p=0,017$) (таблица 2 и рисунок 2 А). Частота госпитализации либо смерти вследствие ОИМ или НС составила 8,4 % в группе плацебо и 6,1 % в группе небиволола ($p=0,12$) (таблица 2 и рисунок 2 В).

Частота конечных точек в отдельных подгруппах пациентов с ИБС. На рисунке 3 представлена частота основной конечной точки в подгруппах, которые были выделены на основании клинических характеристик, регистрировавшихся в исследовании SENIORS (пол, возраст, ФВ, СД). Благоприятный эффект терапии небивололом в отношении снижения частоты основной конечной точки наблюдался во всех подгруппах. Выраженность этого эффекта не зависела от показателей, на основании которых выделялись те или иные подгруппы. Для пациентов-мужчин ОР составляло 0,68 (95 % ДИ 0,49-0,96), в то время как для пациентов-женщин этот показатель достигал 0,64 (95 % ДИ 0,36-1,13) ($p=0,86$ для теста статистического взаимодействия; рисунок 3). Значения ОР для больных в возрасте моложе и старше 75,2 лет (медианный возраст) составляли 0,62 (95 % ДИ 0,41-0,93) и 0,73 (95 % ДИ 0,49-1,10), соответственно ($p=0,42$ для теста статистического взаимодействия; рисунок 3). У пациентов со значениями ФВЛЖ $\leq 35\%$ и $>35\%$ показатели ОР достигали 0,65 (95 % ДИ 0,46-0,92) и 0,71 (95 % ДИ 0,43-1,19), соответственно ($p=0,76$ для теста статистического взаимодействия; рисунок 3). Для участников

Таблица 2

Стандартизованная частота конечных точек у пациентов с ИБС, рассчитанная на основании времени до регистрации первого события.

Конечная точка	Группа плацебо (n=717)			Группа небиволола (n=735)			ОР		
	n	%	ЕЧ	n	%	ЕЧ	ОР	95 % ДИ	p
Основная конечная точка	114	15,9	9,7	79	10,7	6,5	0,68	0,51-0,90	0,008
ВС	64	8,9	5,3	40	5,4	3,2	0,62	0,41-0,92	0,017
Госпитализация либо смерть вследствие ОИМ или НС	60	8,4	5,1	45	6,1	3,7	0,74	0,50-1,09	0,12

Примечание: данные представлены в виде абсолютного и относительного (%) числа пациентов с как минимум одним событием.
ЕЧ — ежегодная частота: число событий на 100 пациенто-лет наблюдения.
ОР — отношение рисков, рассчитанное на основании времени до регистрации первого события и стандартизованное по полу, возрасту и показателю ФВЛЖ.

с СД либо без него значения ОР составляли 0,74 (95 % 0,44-1,26) и 0,65 (95 % ДИ 0,46-0,92), соответственно ($p=0,77$ для теста статистического взаимодействия; рисунок 3).

Дополнительный анализ. С целью более подробного изучения эффекта терапии небивололом, по сравнению с приемом плацебо, был выполнен дополнительный анализ результатов.

Влияние терапии небивололом на частоту конечной точки исследования SENIORS у пациентов с ИБС. Для подтверждения возможности экстраполяции результатов исследования SENIORS на популяцию участников настоящего исследования (больные с СН ишемической этиологии), сравнивали частоту конечной точки исследования SENIORS (ОС либо госпитализация вследствие ССО) в группах плацебо и небиволола. Следует отметить, что среди участников доля пациентов, у которых была зарегистрирована конечная точка исследования SENIORS, была ниже в группе небиволола, чем в группе плацебо: 30,3 % vs 34,5 % — ОР 0,84; 95 % ДИ 0,70-1,00 ($p=0,055$). Таким образом, благоприятный эффект небиволола у больных с СН ишемической этиологии был сходным с таковым среди всех участников исследования SENIORS [16] — снижение абсолютного и относительного риска на 4,2 % и 12,2 %, соответственно. По-видимому, вследствие меньшего числа участников в настоящем исследовании, такое снижение риска не достигало статистической значимости ($p=0,055$).

Влияние терапии небивололом на частоту ишемических осложнений у пациентов без ИБС. Также оценивалось влияние терапии небивололом на частоту ишемических осложнений у пациентов с СН неишемической этиологии. В данной подгруппе больных (n=676) плацебо и небиволол получали 344 и 332 участника, соответственно. Как и предполагали, у этих пациентов частота ишемических событий была ниже, чем у больных с СН ишемической этиологии. По окончании периода наблюдения частота основной комбинированной конечной точки достигала 10,8 % в группе плацебо и 9,6 % в группе небиволола — ОР 0,86; 95 % ДИ 0,53-1,39 ($p=0,54$).

Обсуждение

Основным результатом настоящего дополнительного анализа данных исследования SENIORS является продемонстрированное снижение частоты сердечных ишемических осложнений на фоне терапии небивололом у пожилых пациентов с СН. Такой благоприятный эффект оставался значимым после стандартизации по ряду дополнительных параметров; выраженность этого эффекта оставалась сопоставимой в подгруппах больных, выделенных на основании пола, возраста, снижения ФВ и наличия СД.

β -АБ и, в частности, небиволол, рекомендуются для лечения пациентов с СН и сниженной ФВ [3-8]. Как показали результаты исследования SENIORS, терапия небивололом улучшает прогноз у больных с СН,

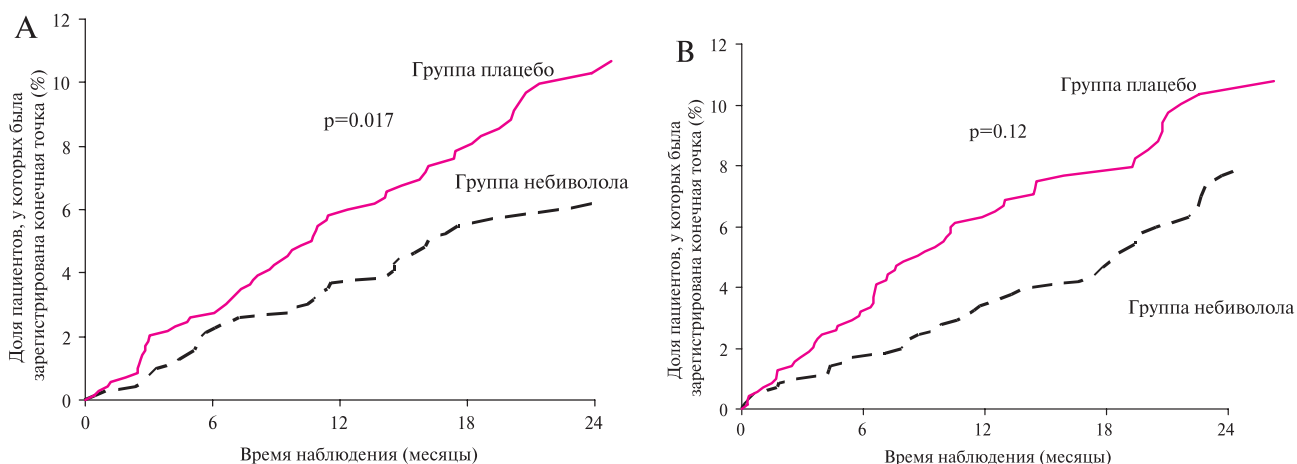
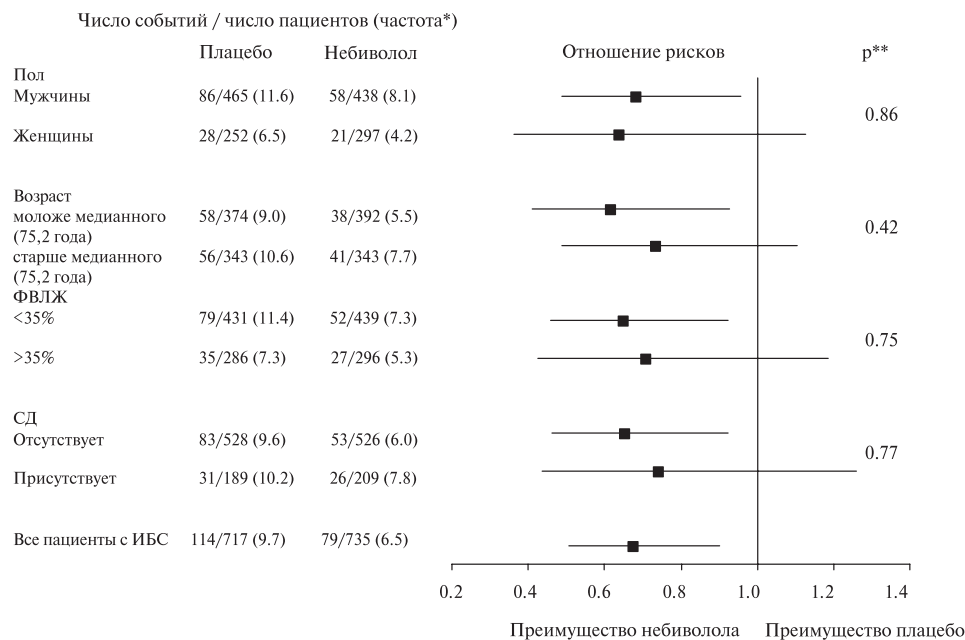


Рис. 2 Частота регистрации дополнительных конечных точек: кривые Каплана-Мейера. Для групп небиволола и плацебо представлена частота ВС (А) (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,41-0,92; $p=0,017$) и госпитализации либо смерти вследствие ОИМ или НС (В) (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,50-1,09; $p=0,12$).



Примечание: * Ежегодная частота — число событий на 100 пациенто-лет наблюдения. ** Значения p для тестов статистического взаимодействия; возраст и ФВ рассматривались в качестве непрерывных переменных.

Рис. 3 Частота основной конечной точки (ОР и 95 % ДИ) в подгруппах участников исследования SENIORS с СН ишемической этиологии.

не сопровождающейся снижением ФВ [17]. Известно, что у пациентов с СН β-АБ способны уменьшать активацию САС и РААС, которые играют ключевую роль в прогрессировании СН и развитии ремоделирования миокарда [3]. β-АБ обладают дополнительными благоприятными свойствами при назначении больным ИБС [9]. Клиническая значимость этих дополнительных свойств обусловлена тем, что в развитых странах подавляющее большинство случаев СН имеет ишемическую этиологию [14].

В ранее выполненных, крупных, рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) было продемонстрировано улучшение прогноза у больных с СН, которые получали β-АБ в сочетании со стандартной терапией диуретиками и ИАПФ. В исследованиях CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction) [19] и Australia-New Zealand Heart Failure study [20] входили лишь пациенты с ранее диагностированной ИБС, в то время как в исследованиях COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial) [6], COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) [7,21], BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial) [8], US-CARVEDILOL (US Carvedilol Heart Failure Study) [22] и MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) [4] СН ишемической этиологии имела место у большинства участников. Апостериорный анализ данных исследования MERIT-HF продемонстрировал снижение частоты смерти от любых причин на 40 % среди больных, ранее перенесших ИМ [23]. Известно, что у пациентов с хронической ИБС β-АБ улучшают выживаемость и снижают частоту госпитализации у пациентов с СН и ИБС. В то же время остается открытым вопрос о возможности снижения частоты ишемических осложнений, риск которых достаточно высок при ИБС, на фоне терапии β-АБ у лиц с СН ишемической этиологии.

Ранее было показано, что терапия β-АБ достоверно снижает смертность и частоту повторного ИМ у пациентов, перенесших ОИМ [10-12]. Согласно недавно опубликованным результатам исследования CAPRICORN, в которое вошли лишь больные с ранее перенесенным ИМ, прием β-АБ сопровождался снижением частоты нефатального ИМ на 40 % [19]. В то же время, оставалось недостаточно изученным возможное влияние β-АБ на частоту сердечных ишемических осложнений у больных с СН, но без ИМ в анамнезе. Для исследований MERIT-HF [4], CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) [5] и COPENICUS [6] отсутствовали опубликованные данные относительно влияния терапии β-АБ на частоту фатального ИМ. В исследованиях COMET [7, 21], BEST [8] и US-CARVEDILOL [22] не было отмечено достоверного снижения частоты фатального ИМ у пациентов, получавших β-АБ. В то же время, следует отметить, что в этих исследованиях не ставилась задача изучить эффект β-АБ именно у больных с СН ишемической этиологии. Данные в отношении влияния терапии β-АБ на частоту нефатального ИМ также были достаточно противоречивыми. В частности, при ретроспективном анализе было отмечено достоверное снижение частоты нефатального ИМ на фоне приема бучиндолола [8], но не бисопролола, карведилола либо метопролола [5,6,23,24]. Частота ВС у получавших β-АБ больных с СН достоверно снижалась в исследованиях MERIT-HF [4], CIBIS-II [5] и Australia-New Zealand Heart Failure Study [20], однако результаты других исследований не подтвердили этот благоприятный эффект [19,22,25]. Следует подчеркнуть, что клинические популяции этих исследований не ограничивались больными с СН ишемической этиологии. В анализе данных уменьшение частоты ВС было главным фактором, лежащим в основе снижения частоты основной комбинированной конечной точки. ВС следует рассматривать как ишемическое осложнение, вследствие ряда причин. Во-первых, острая

ишемия миокарда лежит в основе большинства фатальных нарушений сердечного ритма у больных с СН [14,26,27]. Во-вторых, случаи ВС, согласно ее определению в исследовании SENIORS, включали смерть в течение 24 ч от развития клинических симптомов. Последняя нередко обусловлена развитием нарушений сердечного ритма у больных с острой ишемией миокарда либо ИМ [26].

Таким образом, в настоящем исследовании была впервые оценена частота сердечных ишемических осложнений у принимавших β -АБ пациентов с СН ишемической этиологии. Согласно полученным данным, терапия небивололом обладает дополнительными антиишемическими эффектами при СН ишемической этиологии. Нельзя исключить наличие этого благоприятного действия и у других β -АБ, поскольку в ранее выполненных исследованиях выявление этого эффекта не являлось основной задачей. В то же время, нельзя исключить вероятность того, что результаты объяснялись особенностями дизайна исследования SENIORS, способствовавшими выявлению антиишемического действия β -АБ. В частности, период наблюдения в исследовании SENIORS был более продолжительным, чем в других исследованиях, тем самым, увеличивалась вероятность регистрации ишемических осложнений; средний возраст участников исследования SENIORS, включенных в анализ, составлял > 75 лет. Известно, что у пожилых больных повышен риск ишемических осложнений [28].

Все указанные выше факторы могут, в той или иной степени, объяснять различия результатов исследования SENIORS и ранее выполненных работ. Тем не менее, известно, что небиволол не только является антагонистом β -адренергических рецепторов, но и обладает дополнительными благоприятными эффектами [15,29], которые способствуют антиишемическому действию этого препарата. Такие дополнительные свойства связаны со способностью небиволола не только усиливать продукцию NO, вследствие увеличения активности и экспрессии NO-синтазы при активации β_3 -адренергических рецепторов [30], но и увеличивать время полужизни NO за счет антиокислительного эффекта [31]. Хорошо известное антиишемическое действие небиволола включает в себя усиление коронарной вазодилатации и коронарного кровотока, а также снижение активации тромбоцитов и лейкоцитов [15,29]. Таким образом, усиление высвобождения NO при терапии небивололом (но не другими β -АБ, которые не обладают аналогичным эффектом) может объяснять более выраженное антиишемическое действие препарата.

Снижение частоты ишемических осложнений при приеме препаратов, способствующих высвобождению NO (например, небиволола), может быть обусловлено как непосредственным антиишемическим эффектом вазодилатации и подавления активации тромбоцитов под действием NO, так и феноменом фармакологического preconditionирования [32]. Известно, что краткосрочные эпизоды ишемии миокарда способны вызывать его preconditionирование, иными словами, увеличивать толерантность миокарда в отношении последующих эпизодов ишемии [33]. Ключевым звеном в развитии ишемического preconditionирования является активация NO-синтазы и увеличение продукции NO [32,34]. В экспериментальных исследова-

ниях было показано, что аналогичные изменения фенотипа могут быть индуцированы фармакологически, без предшествующих эпизодов ишемии. Феномен фармакологического preconditionирования был отмечен при приеме препаратов-доноров NO [34], а также лекарственных средств, которые увеличивают биодоступность NO [32-34]. Согласно результатам клинических исследований, прием доноров NO достоверно уменьшает выраженность некроза кардиомиоцитов после коронарной ангиопластики [35] и ассоциируется с меньшей тяжестью повреждения миокарда при ОКС [36]. Увеличение синтеза и повышение биодоступности NO считается основным механизмом действия большинства терапевтических вмешательств, направленных на ограничение размеров зоны ИМ [32,34].

Ограничения данного исследования

Были проанализированы данные, которые содержались в индивидуальных регистрационных картах участников ранее выполненного исследования SENIORS. Несмотря на то, что характер регистрируемых показателей был определен заранее, исследование носило апостериорный характер. Ишемическая этиология СН не была обязательным критерием включения в исследование SENIORS, и распределение больных с СН ишемического генеза пациентов по группам вмешательства не было рандомизированным или стратифицированным. Полученные результаты не могут быть экстраполированы на популяцию больных < 70 лет. Таким образом, на основании данных можно лишь предположить, что терапия β -АБ снижает частоту ишемических осложнений; для подтверждения этой гипотезы необходимо выполнение проспективных РКИ. Наконец, следует отметить, что, хотя острая ишемия миокарда лежит в основе большинства случаев фатальных нарушений сердечного ритма у больных с СН [14,26,27], ВС также может быть обусловлена аритмиями неишемической природы (например, при наличии анатомического или функционального субстрата аритмий, воздействии лекарственных средств, нарушении электролитного обмена и т. д.).

В исследовании групп плацебо и небиволола отличались по гендерному признаку. Тем не менее, согласно результатам анализа данных в подгруппах, пол пациентов, а также наличие СД и показатели ФВ не оказывали влияния на выраженность благоприятного эффекта небиволола.

Заключение

Большинство случаев СН развивается у пациентов с ИБС. Эта группа больных характеризуется высокой частотой ишемических осложнений. В настоящем анализе результатов исследования SENIORS было показано, что частота сердечных ишемических осложнений у пожилых пациентов с СН ишемической этиологии достоверно снижалась при терапии небивололом — блокатором β_1 -адренорецепторов, который также способствует высвобождению NO. Полученные данные поддерживают гипотезу о том, что β -АБ обладают антиишемическим действием у больных с СН, развившейся на фоне ИБС. Представленный анализ содержит дополнительные доказательства эффективности терапии небивололом у пожилых пациентов с СН.

Литература

- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
- Bohm M, Maack C. Treatment of heart failure with beta-blockers. Mechanisms and results. *Basic Res Cardiol* 2000;95(Suppl 1):115-24.
- Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;98:1184-91.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al; Carvedilol or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
- O'Connor CM, Gottlieb S, Bourque JM, et al; on behalf of the BEST Investigators. Impact of nonfatal myocardial infarction on outcomes in patients with advanced heart failure and the effect of bucindolol therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:558-64.
- Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group. 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116:2762-72.
- Norwegian Multicentre Group. Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-7.
- b-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: Mortality and result. *JAMA* 1982;247:1707-14.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-71.
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al; Task Force on Beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;15:1341-62.
- Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;114:1202-13.
- Munzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1491-9.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150-8.
- Tritto I, Ambrosio G. The multi-faceted behavior of nitric oxide in vascular "inflammation": catchy terminology or true phenomenon? *Cardiovasc Res* 2004;63:1-4.
- Dargie H, Colucci WS, Ford I, et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
- Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.
- Remme WJ, Torp-Pedersen C, Cleland JG, et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:963-71.
- Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996;94:2800-6.
- Janosi A, Ghali JK, Herlitz J, et al; MERITeHF Study Group. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: experiences from MERITeHF. *Am Heart J* 2003;146:721-8.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
- The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
- Mehta D, Curwin J, Gomes JA, et al. Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation* 1997;96:3215-23.
- Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;20:1473-82.
- Ali Raza J, Movahed A. Use of cardiovascular medications in the elderly. *Int J Cardiol* 2002;85:203-15.
- Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004;1:17-32.
- Maffei A, Di Pardo A, Carangi R, et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. *Hypertension* 2007;50:652-6.
- Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *JACC* 2003;42:1838-44.
- Bolli R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1897-918.
- Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003;83:1113-51.
- Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Nitric oxide is a preconditioning mimetic and cardioprotectant and is the basis of many available infarct-sparing strategies. *Cardiovasc Res* 2006;70:231-9.
- Leesar MA, Stoddard MF, Dawn B, et al. Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2001;103:2935-41.
- Ambrosio G, del Pinto M, Tritto I, et al; for the GRACE investigators. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2010;31:430-8.

Поступила 17/02-2011

Перспективы лечения нарушения толерантности к глюкозе у больных с метаболическим синдромом

К.П. Иванов, В.Б. Мычка*, Ю.В. Жернакова, Е.В. Тишина, С.Н. Толстов, В.П. Масенко, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России

Perspectives of impaired glucose tolerance management in patients with metabolic syndrome

K.P. Ivanov, V.B. Mychka*, Yu.V. Zhernakova, E.V. Tishina, S.N. Tolstov, V.P. Masenko, I.E. Chazova

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

Цель. Определить эффективность лекарственного препарата вилдаглиптин, его влияние на висцеральное ожирение (ВО), показатели углеводного, липидного обменов и суточного профиля (СП) артериального давления (АД) у пациентов с метаболическим синдромом (МС), артериальной гипертензией (АГ) 1 степени (ст.) и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ).

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте 18-60 лет, 16 мужчин и 14 женщин. У всех пациентов было диагностировано НТГ в сочетании с ВО, АГ 1 ст. Предыдущая антигипертензивная терапия (АГТ) не менялась. У всех пациентов проводилась сравнительная оценка показателей углеводного обмена, липидов. СП АД, массы тела в начале исследования и на фоне 24-недельного лечения вилдаглиптином.

Результаты. На фоне лечения вилдаглиптином у пациентов отмечалось значительное снижение веса тела; окружности талии; постприандиальной глюкозы, уровня глюкозы натощак; общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, а также стойкое снижение систолического АД и диастолического АД.

Заключение. В результате терапии вилдаглиптином было достигнуто снижение веса, достоверно уменьшились показатели углеводного и липидного обменов, и удалось достичь целевых значений АД. Случаи гипогликемии отсутствовали.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые осложнения, нарушение толерантности к глюкозе, ингибитор ДПП-4, ГПП-1, вилдаглиптин.

Aim. To assess the effectiveness of vildagliptin, its effects on visceral obesity (VO), carbohydrate and lipid metabolism parameters, and circadian profile (CP) of blood pressure (BP) in patients with metabolic syndrome (MS), Stage I arterial hypertension (AH), and impaired glucose tolerance (IGT).

Material and methods. The study included 30 patients, aged 18-60 years (16 men and 14 women). All patients had IGT, VO, and Stage I AH. Previously prescribed antihypertensive therapy (AHT) was not modified after the start of the study. In all participants, carbohydrate and lipid metabolism parameters, BP CP, and body weight were measured at baseline and after 24 weeks of vildagliptin treatment.

Results. Vildagliptin therapy was associated with a significant reduction in body weight, waist circumference, postprandial and fasting glucose levels, the levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol, as well as with a sustained reduction in systolic and diastolic BP levels.

Conclusion. Vildagliptin therapy resulted in weight reduction, improved carbohydrate and lipid profiles, and target BP achievement, without inducing hypoglycemia episodes.

Key words: Diabetes mellitus, metabolic syndrome, cardiovascular events, impaired glucose tolerance, DPP-4 inhibitor, GLP-1, vildagliptin.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: victoria-mychka@yandex.ru
Тел.: (495) 414-66-96

[Иванов К.П. — аспирант отдела системных гипертензий, Мычка В.Б. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела, Жернакова Ю.В. — докторант отдела, Тишина Е.В. — аспирант отдела, Толстов С.Н. — зав. кардиологическим отделением МУЗ 1-я ГКБ им. Ю.Я. Гордеева (г.Саратов), Масенко В.П. — руководитель лаборатории иммунологии, Чазова И.Е. — руководитель отдела системных гипертензий].

Сахарный диабет типа 2 (СД-2) — хроническое системное заболевание, поражающее практически все органы и ткани вследствие специфического ремоделирования стенок кровеносных сосудов, при длительном воздействии гипергликемии. Среди населения > 60 лет больные СД составляют 16 %, а после 80 лет — 20-24 %. Заболеваемость СД ежегодно увеличивается во всех странах мира на 5-7 %, но наибольший рост заболеваемости СД-2 ожидается на Ближнем Востоке, в Африке, Индии, Азии, в первую очередь в возрастных группах (гр.) > 25-40 лет, а каждые 10-15 лет будет удваиваться [1-4]. Заболеваемость СД неуклонно растет во всем мире и, согласно данным ВОЗ, численность больных с этим заболеванием достигнет 300 млн. к 2025г. Самое значительное место в структуре смертности больных СД занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): 54,7 % — острый инфаркт миокарда (ОИМ) и 29 % инсульт (МИ) [5].

Гипергликемия служит главным пусковым механизмом в развитии любого сосудистого осложнения при СД. На основании проведенных многоцентровых, клинических исследований: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) Европейская группа по изучению СД установила, что риск развития диабетических ангиопатий низкий — при идеальной компенсации СД, гликированный гемоглобин (HbA1c) < 6,5 % (норма до 6,2 %), умеренный — при HbA1c 6,6-7,5 % и высокий — при плохой компенсации метаболических нарушений (HbA1c > 7,5 %) [6]. Проспективное исследование UKPDS выявило прямую зависимость между уровнем HbA1c и частотой развития микро- и макроангиопатий [7] (рисунок 1).

В этом же исследовании было установлено, что снижение HbA1c на ~ 1 % (от 7,9 до 7,0 %) достоверно снижает частоту развития микроангиопатий на 25 %. При этом за 12 лет наблюдения риск развития микроальбуминурии (МАУ) снизился на 25 %, ретинопатии — на 21 %. Риск развития ИМ снизился на 16 %, однако это изменение не было достоверным (p=0,052) [8]. Причина отсутствия достоверного снижения риска ИМ при хорошем контроле гликемии не вполне ясна. Возможно, снижения HbA1c до 7 % недостаточно для профилактики макрососудистых осложнений. Или же сахароснижающие препараты (ССП), применявшиеся в исследовании UKPDS (сульфонилмочевина, метформин, инсулин), сами по себе несут атерогенный риск, и тем самым нивелируют антиатерогенный эффект компенсации СД.

Следует отметить, что на фоне нормализации гликемии снижение риска микроангиопатий было неоднократно доказано, однако подобной положительной тенденции в отношении макроангиопатии и ее исходов отмечено не было. Результаты крупных исследований, таких как VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и ADVANCE (Action in

Diabetes and Vascular Disease), также не продемонстрировали преимуществ интенсивного контроля гликемии в отношении снижения смертности, и даже способствовали их увеличению (ветвь “интенсивной” терапии ACCORD). Важно понимать, что поддержание гликемии на нормальном или субнормальном уровнях на примере всех перечисленных исследований, трудно достижимо. Часто, интенсивное лечение сопряжено со значительным повышением риска гипогликемии, в т.ч. тяжелым, и достоверным увеличением массы тела (МТ).

Риск ССЗ и смертности повышается уже при преддиабетических состояниях: гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Следует отметить, что особенно резко возрастает риск при НТГ.

НТГ является состоянием, ассоциированным с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Эпидемиологические исследования показали, что в дебюте СД-2 ~ 50 % больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, это результат того, что метаболические нарушения, развивающиеся до первых клинических проявлений СД, способны приводить к поражению органов-мишеней (ПОМ) и повышать риск ССО. В ряде исследований доказано, что НТГ не только повышает риск развития СД, но и значительно увеличивает риск ССО, причем даже в большей степени, чем артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (ДЛП) [9].

НТГ ассоциировано с повышенным риском ССО. В нескольких исследованиях наличие изолированной гипергликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой при нормальной гликемии натощак ассоциировалось с двукратным увеличением риска ССО и смерти [10,11]. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study) 1999 показано, что у пациентов с НТГ риск сердечно-сосудистой смертности повышается в 1,32 раза по сравнению с лицами с нормогликемией, а у пациентов с гликемией натощак — только в 1,14 раза [12].

В настоящее время в распоряжении врачей для лечения НТГ имеется лишь один препарат — акарбоза, применение которого зачастую ограничено в связи с его побочными эффектами (ПЭ): метеоризм, боли в животе, диарея; в отдельных случаях (особенно при приеме в высоких дозах) — повышение активности печеночных трансаминаз. Появление в начале XXI столетия тиазолидиндионов (глитазонов) — препаратов нового класса, устраняющих ключевую причину развития СД-2 инсулинорезистентность (ИР), первоначально вселило большие надежды на возможность преодоления эпидемии СД. Однако надежды эти не оправдались. Долгосрочное проспективное исследование ADOPT (Adult Diabetes Outcome Progression Trial), в котором сравнивали три режима терапии СД-2 (метформин, препараты суль-

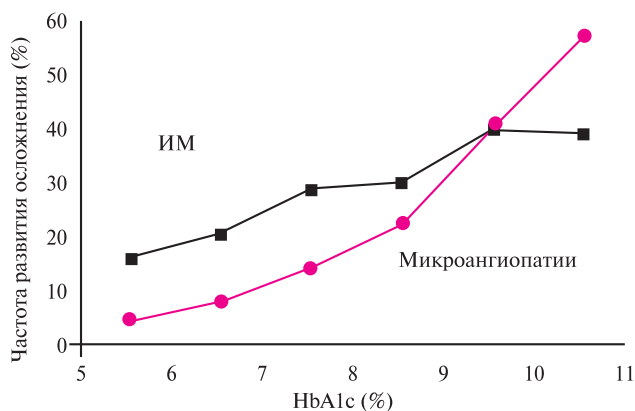


Рис. 1 Зависимость HbA1c и частоты развития микро- и макроангиопатий [7].

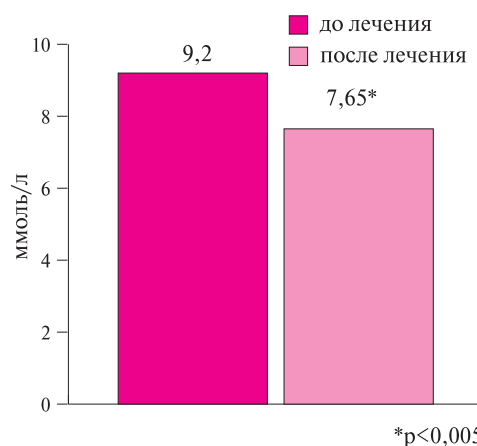


Рис. 2 Уровень постпрандиальной глюкозы на фоне 24-недельной терапии вилдаглиптином.

фонилмочевины и росиглитазон), показало, что, действительно, глитазон способен дольше других препаратов удерживать гликемический контроль в пределах нормальных значений [13]. Тем не менее, ухудшение компенсации все же происходит через 2,5-3 года лечения, и, кроме того, нарастают ПЭ: увеличение массы периферического жира, задержка жидкости с появлением отеков, риск прогрессирования сердечной недостаточности (СН).

В связи с этим представляет интерес новый класс препаратов — высоко селективных ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), одним из представителей которого является вилдаглиптин (Галвус, НОВАРТИС ФАРМА АГ, Швейцария).

Вилдаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), инсулина, производных сульфонилмочевины, бигуанидов, агонистов γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ), ингибиторов α -гликозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, вилдаглиптин повышает концентрацию 2 известных гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозо-зависимого инсулиотропного пептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции β -клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. При низкой концентрации глюкозы крови, перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюда-

ются. ГПП-1 и ГИП не влияют на выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов. Вилдаглиптин предотвращает гидролиз инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая уровень инкретинов, вилдаглиптин увеличивает глюкозо-зависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с СД-2 с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению уровня HbA1c и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочного теста.

Этот препарат зарегистрирован для лечения СД-2, однако для многих исследователей представляет большой интерес изучение этой группы препаратов для лечения НТГ. В исследовании Effect of the DPP-4 inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance [14] вилдаглиптин использовали для лечения больных с НТГ. Это было 12-недельное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с параллельными гр., которое проводилось с целью оценки эффекта вилдаглиптина на прандиальный гликемический контроль, уровень инкретиновых гормонов и функцию островковых клеток у пациентов с НТГ. Пациенты со средним индексом МТ (ИМТ) 23-45 кг/м² рандомизировались на терапию вилдаглиптином 50 мг/сут. однократно или плацебо. Первичная эффективность оценивалась по динамике от исходных значений уровня глюкозы в плазме крови по показателю площади под кривой (ППК_{0-2h}) и скорости секреции инсулина (ССИ) по отношению к глюкозе, как показателю функции β -клеток. Все показатели измерялись через 2 ч после приема пищи. Терапия вилдаглиптином у пациентов с СД-2 продемонстрировала, что:

— вилдаглиптин повышает уровень ГПП-1 в плазме через 2 ч после приема пищи более чем в 5 раз

с достоверным приростом ППК для ГПП-1 через 2 ч после приема пищи;

— вилдаглиптин снижает постпрандиальный уровень глюкозы в плазме крови с достоверным снижением постпрандиальных пиков на $-0,6 \text{ mmol/L}$ ($p < 0,001$) vs placebo;

— вилдаглиптин достоверно снижает ППК для глюкозы через 2 ч после еды в сравнении с плацебо: $-0,9 \text{ mmol/L} \cdot \text{h}$ vs $+0,1 \text{ mmol/L} \cdot \text{h}$ ($p < 0,001$);

— ССИ по отношению к плацебо — показатель функциональной активности β -клеток достоверно повысился на фоне терапии вилдаглиптином и снизился на фоне плацебо ($p = 0,002$ vs placebo);

— в сравнении с плацебо, терапия вилдаглиптином достоверно подавляла уровень глюкагона в плазме крови через 2 ч после приема пищи.

Все эти данные доказывают, что те же благоприятные эффекты вилдаглиптина на ГПП-1, уровни гликемии, функцию β -клеток и глюкагона у пациентов с СД-2, сохраняются и у пациентов с НТГ.

Результаты последних исследований убедительно продемонстрировали, что инкретины не только контролируют уровень глюкозы, но и оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) [15]. Обнаружено, что ГПП-1 рецепторы экспрессируются не только на панкреатических клетках островков Лангерганса, а также в почках, легких, головном мозге, желудочно-кишечном тракте и сердце [16]. Период полужизни ГПП-1(7-36) в циркуляции очень короток (от 1 до 2 мин), т. к. он быстро расщепляется ферментом ДПП-4 до метаболита ГПП-1(9-36), который не действует через ГПП-1 рецептор. Важно, что, как противодиабетический агент, ГПП-1 не вызывает гипогликемию.

Терапия с применением ГПП-1, имеет преимущества в снижении сердечно-сосудистого риска (ССР) от эффектов, возникающих при снижении уровня глюкозы и веса. В экспериментальных исследованиях показали эффекты на ССС, не связанные со снижением уровня глюкозы, при лечении ГПП-1(7-36). Так наблюдалась вазодилатация, вызванная ГПП-1(7-36) эндотелий зависимым путем, в исходно суженых легочных артериях [17]. Полученные данные предполагают, что терапия, основанная на применении ГПП-1(7-36), способна сократить острое ишемическое реперфузионное повреждение миокарда. Это доказано уменьшением размера зоны ИМ как в изолированных, так и сердцах крыс *in situ*, когда ГПП-1(7-36), вводимый совместно с ингибитором ДПП-4, доставлялся к сердцу до периода длительной ишемии следующей за реперфузией. В модели на изолированном сердце крысы инфузия ГПП-1(7-36) проявила свойства защиты миокарда от ишемического реперфузионного повреждения. Механизм, лежащий в основе этого защитного эффекта, не зависит от влияния на глюкозу и связан с активацией ГПП-1 рецептора и восстановлением внутриклеточных сигнальных путей, вовлекающих Akt, Ert1/2,

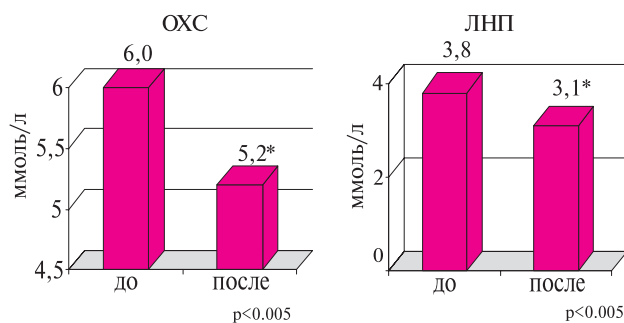


Рис. 3 Динамика уровня ОХС и ЛНП на фоне 24-недельного лечения вилдаглиптином.

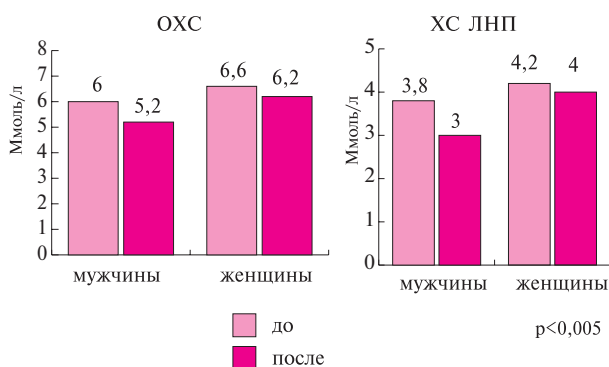


Рис. 4 Динамика показателей ОХС и ХС ЛНП на фоне терапии вилдаглиптином.

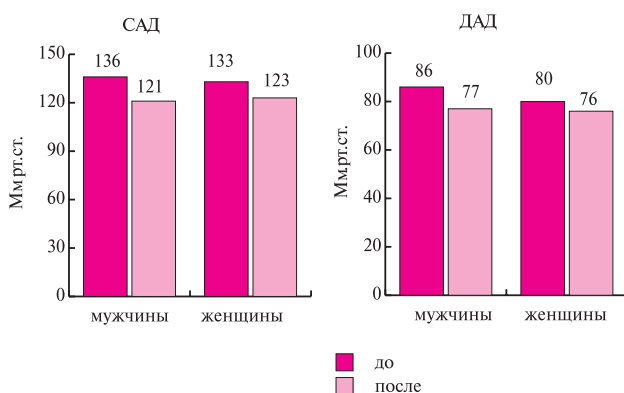


Рис. 5 Динамика показателей САД и ДАД на фоне терапии вилдаглиптином по данным СМАД.

p70S6K и AMPK, с последующей фосфорилицией и ингибированием проапоптотического протеина BAD. Предварительное исследование сердец свиней не показало уменьшение зоны ИМ при применении ГПП-1(7-36). Однако препарат вводился в отсутствие ингибитора ДПП-4 в том исследовании, что может объяснить недостаточную кардиопротекцию.

Исследования, проведенные группой Shannon, показали, что терапия ГПП-1(7-36) улучшает сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) в поврежденном миокарде. В модели на собаках с дилатационной кардиомиопатией, индуцированной электростимуляцией, 48-часовое лечение ГПП-1 улучшало чувствительность к инсулину и потребление глюкозы миокардом, увеличивало сердечный выброс и снижало конечно-диастолический объем ЛЖ, частоту

сердечных сокращений (ЧСС) и системное сосудистое сопротивление [18]. При использовании в модели на собаках гибернации миокарда, 24-часовая терапия ГПП-1 улучшала региональную сократительную функцию [19].

В отделе системных гипертензий РКНПК было выполнено исследование, целью которого являлась оценка влияния высоко селективного ингибитора ДПП 4 на висцеральное ожирение (ВО), показатели углеводного, липидного обменов и суточный профиль АД у пациентов с метаболическим синдромом (МС), артериальной гипертензией (АГ) 1 степени (ст.) и НТГ.

Материал и методы

В исследование были включены 30 пациентов с МС, АГ 1 ст. и НТГ. После предварительного скрининга пациентам был назначен вилдаглиптин 50 мг/сут. в виде монотерапии. Следует отметить, что назначенная ранее антигипертензивная терапия (АГТ) не менялась. Соотношение мужчин и женщин составило 16/14, соответственно. Средний возраст пациентов, принимавших вилдаглиптин, был $46,4 \pm 12,62$ лет. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, имело место ожирение по абдоминальному типу (АО) разной ст. выраженности. Средняя МТ составляла $98,12 \pm 18,5$ кг, ИМТ — $33,1 \pm 4,25$ кг/м² и окружность талии (ОТ) — $110,9 \pm 12,17$ см. Клиническое систолическое артериальное давление (САД) у пациентов зафиксировано на уровне $142,0 \pm 8,23$ мм рт.ст., диастолическое (ДАД) — $89,6 \pm 7,24$ мм рт.ст. У всех пациентов было НТГ. У абсолютного большинства больных также отмечалась разная ст. выраженности дислипидемия (ДЛП). До начала исследования и через 24 нед. терапии у пациентов собирали полный анамнез, проводили физикальный осмотр и антропометрическое обследование: измерение роста, МТ, ОТ. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле. Проводили биохимическое исследование венозной крови с определением общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, мочевой кислоты (МК). Забор крови для лабораторных анализов производился из локтевой вены в период между 9 и 10 ч утра после 12-часового голодания. Содержание ОХС и ТГ (в сыворотке крови) и ХС ЛВП определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы "DIASYS" (Германия) на биохимическом автоанализаторе "EXPRESS PLUS" (фирма "CHIRON / Diagnostics", Великобритания). Результаты выражали в ммоль/л. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$, где $\text{ТГ}/2,2 = \text{ХС ЛОНП}$. Контроль качества при выполнении исследования осуществляли с использованием контрольной сыворотки "Precinorm L" (фирма, Германия). Для определения уровня МК использовали наборы и стандартные образцы фирмы "DIASYS" на биохимическом автоанализаторе "EXPRESS PLUS" (фирма "CHIRON/Diagnostics", Великобритания). Для оценки безопасности и ПЭ препаратов определяли активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ, АЛТ), уровни общего билирубина, общего белка, креатинина (Кр) на автоанализаторе "EXPRESS PLUS" при использовании реактивов и контрольных сывороток фирмы "DIASYS" (Германия). Методика проведения перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ): пробы крови брали после 12-часового голодания из локтевой вены

в период с 8.00 до 9.00 утра. После забора крови натощак больному давали выпить в течение 2-3 мин 75 г сухой глюкозы, растворенной в 250 мл воды, после чего производили повторный забор венозной крови через 2 ч после приема глюкозы. В период проведения ПТТГ исключалось курение, прием пищи и воды, физические нагрузки.

Определение показателей суточного профиля (СП) АД методом суточного мониторирования (СМ) АД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора "ABPM" (Meditech, Венгрия), который автоматически измерял и сохранял в памяти величины АД на протяжении 24-26 ч с интервалами 15 мин днем (с 7 до 23 ч) и 30 мин ночью (с 23 до 7 ч). В случаях отсутствия результативных измерений более чем в течение 60 мин, выполнялось повторное мониторирование АД. Исследование начиналось в 9-11 утра и продолжалось не менее 26 ч (первые 2 часа в анализ не включались). Регистрацию АД до и после лечения производили на одной и той же руке, обычно левой, с использованием манжеты соответствующего размера.

В исследование не включали пациентов с тяжелой АГ, ИМ в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической почечной и печеночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, СД-1 и СД-2, в период беременности и лактации.

При статистической обработке использовали программу MedCalc, Statistika v.6. Результаты представляли как $M \pm m$. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Сравнение частоты распространения признаков по группам проводился при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей клинических и биохимических показателей осуществляли с помощью метода Спирмена. Уровень значимости $p < 0,05$, рассматривали как достоверный.

Результаты

На фоне 24-недельного лечения вилдаглиптином у пациентов было достигнуто значимое снижение МТ в общей гр. с $98,12 \pm 18,5$ до $93,9 \pm 18,74$ кг ($p < 0,001$). ОТ существенно уменьшилась с $110,9 \pm 12$ до $104,8 \pm 12,3$ 9 см ($p < 0,001$). В результате проведенной терапии вилдаглиптином у пациентов наблюдалось достоверное снижение уровня постпрандиальной глюкозы с $9,19 \pm 0,99$ до $7,65 \pm 1,03$ ммоль/л ($p < 0,005$) (рисунок 2) и уровня глюкозы натощак с $6,1 \pm 0,28$ до $5,88 \pm 0,26$ ммоль/л ($p < 0,005$). Также на фоне терапии существенно улучшились показатели липидного обмена; уровень ОХС уменьшился с $5,96 \pm 0,75$ до $5,21 \pm 1,03$ ммоль/л ($p < 0,005$), за счет достоверного снижения ЛНП с $3,8 \pm 0,69$ до $3,14 \pm 0,97$ ммоль/л ($p < 0,005$) (рисунок 3). Показатели содержания ЛВП и ТГ существенно не изменились. По данным СМАД было зарегистрировано достоверно значимое снижение показателей САД и ДАД в дневные часы: САД со $136,0 \pm 9,27$ до $121,4 \pm 7,29$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), ДАД с $85,6 \pm 7,58$ до $76,6 \pm 5,62$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). В ночные часы САД снизилось со $128,2 \pm 8,31$ до $117,2 \pm 6,11$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД с $72,3 \pm 5,31$ до $68,4 \pm 5,13$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Был проведен анализ результатов по гендерному признаку. Было отмечено достоверно большее снижение уровня ОХС и ЛНП у мужчин в сравнении с женщинами ($p < 0,005$) (рисунок

4). Однако отмечалась очевидная тенденция к более выраженному снижению ТГ у женщин по сравнению с мужчинами, хотя достоверности не получено. Наряду с этим, такие показатели как САД и ДАД на фоне терапии лучше снижались у мужчин в сравнении с женщинами, однако достоверность различий отсутствовала (рисунок 5).

В течение 24-недельной терапии вилдаглиптином по данным биохимических показателей у пациентов уровни АЛТ, АСТ, билирубина не повышались, а также учитывая клиническую картину, эпизодов гипогликемии не наблюдалось, переносимость терапии была удовлетворительная.

Выводы

На фоне приема вилдаглиптина у пациентов с МС и НТГ отмечается значимое уменьшение МТ и ОТ.

Терапия вилдаглиптином у пациентов с МС и НТГ приводит к достоверному снижению, как постпрандиального уровня глюкозы, так и глюкозы натощак.

Лечение вилдаглиптином у пациентов с МС и НТГ сопровождалось хорошим антигипертензивным эффектом с достоверным снижением САД и ДАД, как в дневные, так и в ночные часы.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. М.: Медицина 2001; 175 с.
2. Deb N, Thuret G, Estour B, et al. Screening for diabetic retinopathy in France. *Diabetes Metab* 2004; 30 (2): 140-5.
3. Wong JS, Aiello LP. Diabetic retinopathy. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29 (6): 745-52.
4. Sobel BE, Frye R, Detre KM. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Trial Circulation* 2003; 107 (4): 636-42.
5. Derek J. Hausenloy and Derek M. Yellon; GLP-1 Therapy. *Circulation: Heart Failure* 2008; 1: 147-9.
6. European Diabetes Policy Group. Guidelines for a desktop guide to Type 2 Diabetes Mellitus. — International Diabetes Federation European Region. — 1998-1999.
7. Stratton I, Adler A, Neil H, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Метаболический синдром. М: Медиа Медика 2008; 319 с.
10. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycaemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-9.
11. Shaw J, Hodge A, De Courten M, et al. Isolated postchallenge

hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. Pacific and Indian Ocean Study. *Diabetologia* 1999; 42: 1050-4.

На фоне проводимой терапии было отмечено достоверно большее снижение уровня ОХС и ЛНП у мужчин в сравнении с женщинами.

После проведенного лечения отмечается очевидная тенденция к более выраженному уменьшению ТГ у женщин по сравнению с мужчинами, хотя достоверность отсутствовала.

Наряду с этим, такие показатели как САД и ДАД на фоне проводимой терапии лучше снижались у мужчин в сравнении с женщинами, однако достоверности различий не наблюдалось.

На фоне лечения вилдаглиптином у пациентов с МС и НТГ эпизодов гипогликемии не зарегистрировано, при этом терапия вилдаглиптином сопровождалась хорошим профилем переносимости и безопасности.

Таким образом, применение вилдаглиптина у больных с МС и НТГ продемонстрировало высокую эффективность, хорошую переносимость и отсутствие гипогликемических состояний на фоне проводимой терапии.

12. Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? *Кардиоваск тер профил* 2005; 4(6): Ч. 1: 89-96.
13. Viberti G, Kahn SE, Greene DA et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT). N international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1737-43.
14. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. Effect of the DPP-4 inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007; [Epub].
15. Richter G, Feddersen O, Wagner U, et al. GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery. *Am J Physiol* 1993; 265: L374-81.
16. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 1125-35.
17. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E1209-15.
18. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*.2004; 110: 955-61.
19. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 303-8.

Поступила 28/02-2011

Динамика показателей липидного и углеводного обменов у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом на фоне антигипергликемической терапии

А.В. Стародубова*, О.А. Кисляк, М.Н. Матюхина

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Москва, Россия

Dynamics of lipid and carbohydrate metabolism parameters in women with menopausal metabolic syndrome, receiving glucose-lowering therapy

A.V. Starodubova*, O.A. Kislyak, M.N. Matyukhina

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель. Изучить переносимость и эффективности влияния антигипергликемических препаратов на углеводный, липидный обмены и на антропометрические показатели у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС).

Материал и методы. Первоначально обследованы 122 женщины в раннем постменопаузальном периоде, из них в открытое, 12-недельное, сравнительное исследование включены 33 пациентки с МС с нарушениями углеводного обмена и/или инсулинорезистентностью (ИР), которые были разделены в 2 группы (гр.) 12-недельного приема антигипергликемических препаратов: I (n=15) гр. — акарбоза 150 мг/сут.; II (n=18) гр. — метформин 850 мг/сут. До и после лечения измерялись антропометрические показатели, проводился оральный глюкозотолерантный тест с инсулином и С-пептидом, определялся уровень липидов в плазме крови.

Результаты. На фоне лечения акарбозой отмечалось снижение массы тела (МТ), индекса МТ (ИМТ), окружности талии (ОТ), уровней инсулина натощак, инсулина после нагрузки, С-пептида после нагрузки, а также индекса ИР НОМА-IR. Лечение акарбозой не привело к значимому улучшению показателей липидного обмена. На фоне приема метформина отмечалось значимое снижение МТ, ОТ, уровней гликированного гемоглобина, глюкозы, С-пептида и инсулина после нагрузки, а также индекс НОМА-IR уровней общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ), а также повышение индекса Саго после нагрузки.

Заключение. Пациенткам с ММС, имеющим нарушения углеводного обмена и/или ИР, наряду с комплексом немедикаментозных воздействий, направленных на изменение образа жизни, целесообразно назначать антигипергликемическую терапию препаратами акарбоза, и метформин, которая должна быть дифференцированной в зависимости наличия сопутствующих нарушений липидного обмена. Снижение уровня ОХС и ТГ происходит при применении метформина, а не акарбозы.

Ключевые слова: метаболический синдром, менопауза, нарушения углеводного обмена, антигипергликемическая терапия, нарушения липидного обмена.

Aim. To assess the tolerability and the impact of various glucose-lowering medications on carbohydrate and lipid profile and anthropometric parameters in women with menopausal metabolic syndrome (MMS).

Material and methods. The baseline examination included 122 women in early postmenopause. Thirty three patients with MS, carbohydrate metabolism disturbances, and/or insulin resistance (IR) were included in the 12-week open comparative study. Group I (n=15) received acarbose (150 mg/d) for 12 weeks, while Group II (n=18) was administered metformin (850 mg/d) for 12 weeks. At baseline and 12 weeks later, anthropometry, oral glucose tolerance test with insulin and C-peptide level measurement, and lipid profile assessment were performed.

Results. Acarbose therapy was associated with a reduction in body weight (BW), body mass index (BMI), waist circumference (WC), fasting insulin, post-load insulin, post-load C-peptide, and HOMA-IR index. However, no significant improvement in lipid metabolism parameters was observed in the acarbose group. Metformin treatment

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: lechebnoedelo@yandex.ru
antoninastarodubova@yandex.ru

[Стародубова А.В. (*контактное лицо) — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Кисляк О.А. — зав. кафедрой госпитальной терапии Московского факультета, Матюхина М.Н. — аспирант кафедры госпитальной терапии Московского факультета].

was linked to a significant reduction in BW, WC, glycated hemoglobin, post-load glucose, C-peptide, and insulin, as well as to an increase in post-load Caro index.

Conclusion. Women with MMS, carbohydrate metabolism disturbances, and/or IR, require not only non-pharmaceutical lifestyle modification, but also glucose-lowering pharmaceutical therapy with acarbose or metformin. In particular, it should be considered that metformin, but not acarbose, reduces the levels of total cholesterol and triglycerides.

Key words: Metabolic syndrome, menopause, carbohydrate metabolism disturbances, glucose-lowering therapy, lipid metabolism disturbances.

В России остается высоким уровень смертности и низкой ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) не только мужчин, но и женщин. ОПЖ женщины составляет 72 года, что на 8 лет меньше, чем в развитых странах. Основной причиной смертности мужчин и женщин являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [6]. Переломным моментом в уменьшении разницы между частотой ССЗ у женщин и мужчин является наступление менопаузы. По данным статистики относительный риск (ОР) ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в постменопаузе в ~ 2,7 раза больше, чем у женщин такого же возраста, но с сохраненной функцией яичников [3,18]. Среди факторов риска (ФР) важнейшую роль в возникновении ИБС и других ССЗ у женщин играют артериальная гипертензия (АГ), ожирение (ОЖ), дислипидемия (ДЛП) и нарушения углеводного обмена [3,4]. Существование у женщин во время и после менопаузы комплекса этих ФР, взаимодействующих между собой, позволило исследователям выделить менопаузальный метаболический синдром (ММС), причиной которого служит дефицит эстрогенов, который может приводить к увеличению риска ССЗ у женщин в постменопаузальном периоде [9]. ММС является одним из вариантов МС. МС представляет собой клинко-лабораторный симптомокомплекс, включающий в себя нарушения углеводного обмена: инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН), гиперинсулинемию (ГИ); жирового обмена: ДЛП, повышение общего холестерина (ОХС), снижение липопротеинов высокой плотности (ЛВП), гипертриглицеридемия (ГТГ), АГ, гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурию (МАУ), эндотелиальную дисфункцию (ЭД), повышение фибриногена (ФБ), увеличение ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) [10]. Центральное место в этой системе критериев занимает абдоминальное Ож (АО). По результатам ряда исследований быстрое увеличение массы тела (МТ) с формированием АО после менопаузы происходит у ~ 60 % женщин. Именно в постменопаузальном периоде наблюдается самая высокая распространенность ОЖ или ИзМТ у женщин. В этой популяции > 60 % женщин имеют индекс МТ (ИМТ) > 25 кг/м² [3]. Важно и то, что наличие Ож увеличивает не только риск ССЗ, но и риск развития сахарного диабета типа 2 (СД-2) в несколько раз. Ож само по себе предрасполагает к гиперлипиде-

мии (ГЛП), СД-2, АГ, поэтому женщины с ИзМТ и Ож, как правило, имеют несколько ФР, являясь, таким образом, пациентами с особенно неблагоприятным прогнозом [1,5]. Изменение образа жизни, включающее диетические ограничения и физическую активность (ФА), занимает важное место в коррекции МС [2]. Проведено несколько проспективных контролируемых исследований, анализирующих эффективность изменения образа жизни в профилактике СД и ССЗ у пациентов с НТГ и Ож [15,17]. Большинству пациентов удалось снизить МТ и риск развития СД. Однако после прекращения активного периода наблюдения за пациентами, они быстро возвращались к исходному состоянию: повышалась МТ, появлялись нарушения углеводного обмена [15]. Поэтому у женщин с ММС, наряду с изменением образа жизни существует необходимость в применении лекарственных препаратов для коррекции метаболических нарушений, которые оказывали бы благоприятное воздействие и на антропометрические показатели.

Целью исследования было изучение переносимости и эффективности влияния антигипергликемических препаратов на углеводный, липидный обмены, и на антропометрические показатели у женщин с ММС.

Материал и методы

Были обследованы 122 женщины в раннем постменопаузальном периоде. Из них в открытое, 12-недельное, сравнительное, рандомизированное исследование были включены 33 пациентки в возрасте 48-60 лет (средний возраст 56±3,84) с МС в раннем постменопаузальном периоде с нарушениями углеводного обмена и/или ИР, подписавшие информированное согласие. Критериями включения в исследование было наличие МС и признаков нарушений углеводного обмена и/или ИР. Программа обследования включала общее клиническое обследование, измерение роста, МТ, артериального давления (АД), вычисление ИМТ (кг/м²), окружности талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см), соотношения ОТ/ОБ. Всем пациенткам до и после лечения измерялось офисное АД и проводилось суточное мониторирование (СМ) АД, также им предлагалось вести дневники самоконтроля (СК) АД. При необходимости антигипертензивной терапии (АГТ) назначали препарат из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ): эналаприл в дозе 5 или 10 мг/сут. Подбор АГТ осуществлялся на этапе, предшествующем данному исследованию. В соответствии с критериями включения в исследовании могли участвовать женщины без АГ, с АГ 1 или 2 степеней (ст.). В исследование включали женщин со стабильным уровнем АД, не принимающих антигипертензивные препараты

(АГП) или получающих моно АГТ препаратом из гр. ИАПФ с постоянной дозировкой, как минимум, в течение одного мес, предшествующего исследованию. В исследование не включали женщин, получавших гиполипидемические препараты.

Лабораторные исследования проводились в НПФ лаборатории “ЛИТЕХ” при ГУ НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, и включали клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови. Для оценки состояния углеводного обмена, определения уровня инсулиносекреции и чувствительности к инсулину проводился оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Пробу выполняли утром натощак после 10-14-часового голодания на фоне обычной ФА, в положении сидя. В венозной крови определялся уровень гликемии, иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак (0 мин), и через 120 мин после нагрузки 75 г глюкозы, растворенной в стакане воды в течение 5 мин. ИР оценивали, определяя НОМА-IR и индекс Саго. Индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment) вычисляли по формуле: $[\text{Инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$. Индекс Саго рассчитывался как отношение концентрации глюкозы крови (ммоль/л) к уровню ИРИ (в мкЕд/мл). При определении липидного спектра в сыворотке крови оценивали следующие параметры: ОХС, триглицериды (ТГ), ЛВП, ЛНП, липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП). Для постановки диагноза “МС” использовались следующие критерии (IDF, 2005г): обязательным было наличие АО (ОТ > 80 см, ВНОК (2007) и еще хотя бы 2 из 4 дополнительных критериев:

- Повышение ТГ > 1,7 ммоль/л;
- Снижение ХС ЛВП < 1,29 ммоль/л;
- Повышение АД > 130/85 мм рт.ст.;
- Повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак > 5,6 ммоль/л.

Обоснованием для назначения антигипергликемических препаратов являлось наличие признаков нарушений углеводного обмена и/или ИР, при оценке которых учитывались следующие показатели: инсулин и С-пептид натощак; инсулин и С-пептид через 2 ч после нагрузки, индекс ИР НОМА-IR и индекс Саго. Всем пациенткам до начала лечения были даны рекомендации по здоровому образу жизни: изменению рациона питания, повышению ФА, отказу от курения: проводилась 45-минутная беседа и выдавались специально разработанные памятки-рекомендации для женщин с МС и Ож. Случайным образом были составлены группы (гр.) больных для назначения антигипергликемических препаратов: I гр. (n=15) — акарбоза 150 мг/сут.; II гр. (n=18) — метформин 850 мг/сут. Курс лечения составил 12 нед. До и после лечения измерялись антропометрические показатели, проводился ОГТТ с инсулином и С-пептидом, определяли уровень липидов в плазме крови. Безопасность лечения оценивали по данным регистрации побочных эффектов (ПЭ), АД, пульса, электрокардиограммы (ЭКГ), результатов физикального обследования, показателей гликемии, протеинурии, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина (Кр) и мочевой кислоты (МК) в плазме крови; переносимость оценивалась по данным опроса.

Полученные результаты исследования обрабатывались общепринятыми методами статистического анализа при помощи пакета прикладных программ Statistica 6,0. Сравнение двух гр. проведено с использованием статистического непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверность различия анализируемых параметров на фоне

медикаментозной терапии рассчитывали по методу Вилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Корреляционный анализ был проведен по методу Спирмена. Достоверными считались результаты при коэффициенте сравнения (p) < 0,05. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты

У всех женщин, включенных в исследование, ИМТ был 26,42 кг/м²-49 кг/м² (средний ИМТ 34,4 $\pm$ 5,3 кг/м²). Исследуемые группы статистически значимо не отличались по возрасту, антропометрическим данным, по уровню глюкозы крови натощак и после нагрузки, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина натощак и С-пептида после нагрузки, по уровню систолического и диастолического АД (САД и ДАД). Избыточная МТ (25 $\leq$ ИМТ<30 кг/м²) отмечена у 15 % женщин, а Ож (ИМТ $\geq$ 30 кг/м²) ВОЗ 1998, было диагностировано у 85 %, из них у 15 % ИМТ был > 40 кг/м². Проанализировав данные всех женщин, включенных в исследование, оказалось, что 3 признака, минимально необходимых для диагностирования МС, имели 51 %, 4 признака — 33 %, 5 признаков — 16 % женщин.

Если рассматривать отдельные составляющие компоненты МС, в частности уровень ТГ плазмы крови, повышение его уровня > 1,7 ммоль/л наблюдалось у 25 (75 %) женщин; $\downarrow$ ЛВП < 1,29 ммоль/л было у 16 (48 %) женщин, повышение уровня глюкозы в венозной крови натощак (НГН) > 5,6 ммоль/л — у 15 (45 %) женщин. В 4 (12 %) случаях НГН сочеталось с НТГ. НТГ не сопровождалось НГН у 4 (11,76 %) пациенток. Впервые выявленный СД был у 2 (6 %) пациенток. Таким образом, нарушения углеводного обмена были диагностированы у 19 (58 %) пациенток с МС. Минимальный уровень С-пептида натощак в группах составил 363 пкмоль/л, максимальный — 1854 пкмоль/л; минимальный уровень С-пептида после ОГТТ — 890 пкмоль/л, максимальный — 6987 пкмоль/л. Минимальный уровень инсулина натощак в гр. составлял 3,78 мкМЕ/мл, максимальный — 38,8 мкМЕ/мл. Минимальные показатели инсулина в гр. после ОГТТ составляли 15,3 мкМЕ/мл, максимальный — 238 мкМЕ/мл. Из 14 женщин, у которых не было выявлено нарушений углеводного обмена по показателям НГН, НТГ, НГН+НТГ, были отмечены признаки ИР: повышенный инсулин натощак до лечения — у 5 (15 %) пациенток, и у 11 (33 %) пациенток — повышенный уровень С-пептида после ОГТТ через 2 ч, включая 9 (27 %) женщин с повышенным уровнем инсулина. В целом признаки ИР сочетались с нарушениями углеводного обмена у 18 (55 %) женщин. При оценке по индексу Саго оказалось, что ИР (индекс Саго < 0,33) могла быть диагностирована у 26 (79 %) женщин.

Определялись липидные параметры плазмы крови исследуемых женщин. Повышение уровня ОХС > 5,0 ммоль/л отмечено у 31 (94 %) женщины.

ГТГ (ТГ > 1,7 ммоль/л) — у 25 (76 %) женщин. Снижение уровня ХС ЛВП < 1,2 ммоль/л наблюдали у 7 (21 %) женщин. Повышение уровня ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л — у 26 (79 %) женщин. При сравнении показатели липидного обмена в исследуемых гр. достоверно не отличались ($p > 0,05$).

Акарбоза

Гр. приема акарбозы составили 18 женщин в возрасте 48–60 лет (средний возраст — $56,5 \pm 3,88$). Все женщины были с Ож и имели МТ от 72 до 128 кг, ИМТ = 28–49 кг/м², ОТ = 86–132 см, ОБ = 104–143 см, ОТ/ОБ = 0,72–0,96.

На фоне лечения акарбозой отмечалось значимое снижение МТ, ИМТ, ОТ, и ОБ, в то время как соотношение ОТ/ОБ значимо не изменилось (таблица 1). Следует отметить, что при применении акарбозы снижение МТ наблюдалось у 72 % ($n=13$) пациенток, максимальное снижение МТ на 5 кг. МТ увеличилась у 11 % ($n=2$) женщин, увеличение МТ было < 2 кг. МТ после лечения осталась на прежнем уровне у 17 % ($n=3$) пациенток. В целом по гр. на фоне 12-недельной терапии акарбозой наблюдали достоверную динамику снижения МТ в среднем на 2 кг ($p=0,02$). Уменьшение ОТ на 1–3 см отмечалось у 61 % ($n=11$) женщин, на прежнем уровне значения ОТ остались у 33 % ($n=6$), у 1 (6 %) женщины ОТ увеличилась на 1 см. В целом по гр. наблюдали положительную динамику уменьшения ОТ в среднем на 2 см ($p < 0,009$).

Лечение акарбозой не привело к значимому снижению уровня глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки. Но после лечения достоверно снизился уровень инсулина натощак, инсулина и С-пептида после нагрузки, а также индекс ИР НОМА-IR: $4,16 \pm 2,44$ и $3,20 \pm 1,56$ до и после лечения, соответственно ($p=0,04$). Уровень С-пептида натощак, также как и уровень HbA1c, исходно не превышающий норму, существенно не изменились на фоне лечения.

В этой гр. у 50 % ($n=9$) обследованных пациенток до лечения была повышена глюкоза венозной крови натощак: в 3 случаях НГН сочеталась с НТГ, а самостоятельно НТГ была у 2 пациенток; после лечения акарбозой повышенный уровень глюкозы крови натощак был обнаружен у 22 % ($n=4$) пациенток. Повышенные содержания глюкозы крови через 2 ч после нагрузки до лечения наблюдалась у 33 % ($n=6$), после лечения их число снизилось до 22 % ($n=4$). Инсулин натощак был повышен у 11 % ($n=2$) пациенток, после лечения акарбозой инсулин натощак был в норме у всех больных. С-пептид натощак не был повышен у пациенток, принимавших акарбозу. Уровни инсулина и С-пептида после нагрузки до лечения были повышены у 83 % ($n=15$) пациенток, на фоне терапии акарбозой повышенные показатели инсулина и С-пептида после нагрузки были у 55 % ($n=10$) женщин и 61 % ($n=11$) женщин, соответственно.

Лечение акарбозой не привело к значимому улучшению показателей липидного обмена.

Метформин

Гр. приема метформина составили 15 женщин в возрасте 49–60 лет (средний возраст $55,4 \pm 3,85$). Все женщины были с Ож и имели МТ = 68–118 кг, ИМТ = 27–44 кг/м², ОТ = 82–120 см, ОБ = 100–143 см, ОТ/ОБ = 0,78–0,96.

На фоне лечения метформином отмечалось значимое снижение МТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, в то время как ИМТ значимо не изменился (таблица 1). Следует отметить, что при приеме метформина снижение МТ наблюдалось у 93 % ($n=14$) пациенток, максимальное снижение МТ составило на 8 кг. У 1 ($n=7$ %) пациентки МТ после лечения метформином осталась на прежнем уровне, на фоне лечения метформином не было зарегистрировано случаев повышения МТ. В целом по гр. через 12 нед. терапии метформином наблюдали снижение МТ в среднем на 5 кг ($p=0,005$). Лечение сопровождалось уменьшением АО: ОТ уменьшилась у 93 % ($n=14$) пациенток, уменьшение составляло 1–13 см, и лишь у 1 (7 %) пациентки ОТ осталась на прежнем уровне. На фоне терапии через 12 нед. в целом по гр. наблюдали уменьшение ОТ в среднем на 4 см ($p=0,005$).

При оценке полученных результатов после лечения метформином достоверно снизилось содержание глюкозы, С-пептида, уровень инсулина после нагрузки, а также индекс ИР НОМА-IR — $18,8 \pm 11,7$ — $7,38 \pm 4,03$, соответственно ($p=0,003$), и повысился индекс Саго после нагрузки — $0,18 \pm 0,09$ — $0,23 \pm 0,11$, соответственно ($p=0,01$). Уровни глюкозы натощак, С-пептида натощак и инсулина натощак, индексы ИР натощак НОМА-IR — $1,99 \pm 1,09$ и $1,47 \pm 0,93$ до и после лечения, соответственно, и индекс Саго натощак — $0,73 \pm 0,39$ и $0,99 \pm 0,74$ до и после лечения, соответственно, на фоне проводимой терапии остались на прежнем уровне ($p > 0,05$). После лечения достоверно снизился уровень HbA1c (таблица 1).

В этой гр. у 40 % ($n=6$) обследованных пациенток была повышена глюкоза венозной крови натощак: в 4 случаях НГН сочеталась с НТГ, а самостоятельно НТГ было еще у 3 пациенток, до начала терапии. После лечения метформином повышенный уровень глюкозы крови натощак был обнаружен только у 7 % ($n=1$) пациенток. Инсулин и С-пептид натощак был в норме у всех больных до и после лечения. До начала лечения повышенные значения глюкозы, инсулина и С-пептида крови через 2 ч после нагрузки были у 60 %, 73 % и 73 % ($n=9$, $n=11$ и $n=11$ соответственно) женщин, соответственно, после лечения метформином этот показатель снизился до 13 %, 40 % и 33 % ($n=2$, $n=6$ и $n=5$ соответственно) соответственно.

Анализ показателей липидного профиля на фоне лечения показал, что назначение метформина привело к достоверному снижению уровня ОХС и ТГ. ТГ снизились у 100 % женщин, принимающих метформин, и у 80 % женщин было отмечено снижение ОХС, в то же время у 60 % женщин изменения сопровождалось увеличением концентрации ХС ЛВП, и у 53 % снижением ХС ЛНП.

Таблица 1

Динамика антропометрических данных, показателей углеводного и липидного обменов у женщин до и после лечения, в гр. пациенток, принимавших метформин, и в гр. пациенток, принимавших акарбозу

Параметры	Акарбоза		p ¹	Метформин		p ²	p ³	p ⁴
	Исходно	12 нед. терапии		Исходно	12 нед. терапии			
n	18	18		15	15			
МТ, кг	91±14*	90±14*	0,02	91±16**	87±3,9**	0,005	0,36	0,68
ИМТ, кг/м ²	34,6±5,3*	34,0±5,2*	0,003	34,2±5,5	33,6±5,7	н.д.	0,79	0,71
ОТ, см	103±13*	102±13*	0,009	99±13**	95±11**	0,005	0,42	0,13
ОТ/ОБ	0,87±0,07	0,86±0,08	н.д.	0,85±0,05	0,83±0,06**	0,02	0,66	0,23
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,57±0,89	5,31±0,67	н.д.	5,03±0,8	4,56±0,5	н.д.	0,20	0,005††
Глюкоза крови после ОГГТ, ммоль/л	6,94±2,13	6,27±1,46	н.д.	7,34±1,76**	5,71±1,16**	0,02	0,95	0,77
С-пептид натощак, пкмоль/л	1164±425	1115±302	н.д.	890±250	759±322	н.д.	0,06	0,002††
С-пептид после ОГГТ, пкмоль/л	4649±1037*	3091±1001*	0,01	3377±1431**	2232±995**	0,003	0,04†	0,02
Инсулин натощак, мкМЕ/мл*	16 ±8,6*	14±6,1*	0,01	8,9±4,7	7,3±4,6	н.д.	0,005†	0,03††
Инсулин после ОГГТ, мкМЕ/мл	86±56*	50±36*	0,0001	54±28**	29±14**	0,02	0,13	0,09
HbA1c, %	6,04±0,83	6,15±0,63	н.д.	6,24±0,4**	5,45±0,8**	0,02	0,51	0,05
ОХС, ммоль/л	6,26±1,23	6,35±1,5	н.д.	6,74±0,96**	5,92±1,39**	0,01	0,08	0,32
ХС ЛНП, ммоль/л	4,21±1,15	4,26±1,3	н.д.	4,09±1,54	3,87±1,5	н.д.	0,60	0,40
ХС ЛВП, ммоль/л	1,26±0,28	1,26±0,26	н.д.	1,41±0,21	1,44±0,26	н.д.	0,053	0,052
ТГ, ммоль/л	2,0±0,35	1,86±0,78	н.д.	1,9±0,68**	1,26±0,58**	0,003	0,41	0,02††

Примечание: *p<0,05; †p<0,05; **p<0,05; p¹ — при сравнении данных в гр. акарбозы; p² — при сравнении данных в гр. метформина; p³ — при сравнении гр. исходно; p⁴ — при сравнении гр. через 12 нед. терапии.

При оценке межгрупповых различий исходных характеристик и их динамики на фоне терапии были получены следующие данные. Достоверная динамика антропометрических показателей в обеих гр., в частности снижение МТ и уменьшение ОТ, не привело к появлению достоверных различий между гр. по антропометрическим данным после лечения. В обеих гр. наметилась тенденция к снижению уровня глюкозы крови натощак на фоне лечения, более выраженная в гр. приема метформина, это привело к тому, что уровень глюкозы крови натощак был достоверно ниже в гр. приема метформина. Уровень HbA1c достоверно снизился на фоне лечения только в гр. метформина, однако различия между гр. по этому показателю после лечения не достигли уровня статистической значимости (p=0,05). На фоне лечения достоверное снижение содержания глюкозы крови после нагрузки было отмечено только в гр. приема метформина, что, тем не менее, не привело к появлению достоверных различий между гр. на фоне лечения. На фоне терапии произошло значимое снижение уровня инсулина после нагрузки в обеих гр., поэтому и после лечения гр. не различались по этому показателю. В обеих гр. не было отмечено достоверного снижения концентрации С-пептида натощак на фоне терапии, однако наблюдалась тенденция к его снижению, более выра-

женная в гр. метформина. Это в конечном итоге привело к появлению достоверных различий между гр. по этому показателю на фоне терапии: уровень С-пептида стал достоверно ниже в гр. метформина. Наблюдались исходные различия между гр. по уровню инсулина натощак и С-пептида после нагрузки, которые были выше в гр. приема акарбозы. На фоне терапии произошло снижение уровней инсулина натощак, достигшее статистической значимости только в гр. приема акарбозы, и С-пептида после нагрузки в обеих гр. В связи с этим, различия между гр. по уровню инсулина натощак и С-пептида после нагрузки сохранялись и после лечения. Показатели липидного обмена исходно не различались в обследуемых гр. Прием акарбозы не влиял на содержание липидов в плазме крови. В гр. метформина наблюдалось достоверное снижение ОХС и ТГ, что в конечном итоге привело к появлению достоверных различий по уровню ТГ между обследуемыми гр. на фоне лечения (таблица 1).

По результатам опроса, пациентки с МС оценили переносимость антигипергликемической терапии как очень хорошую (21 %), хорошую (76 %), и удовлетворительную (3 %); ни одна (0 %) из пациенток не дала неудовлетворительную оценку. Среди женщин, принимавших акарбозу, 6 (33 %) предъявляли жалобы на учащение стула, появление метеоризма и/или

“металлического” привкуса во рту. Пациентки из гр. метформина ПЭ не отмечали. В целом по группам жалобы не привели к отказу от терапии. Терапия антигипергликемическими препаратами в данном исследовании не оказала влияния на активность АЛТ и АСТ, уровень Кр и МК, не было зарегистрировано случаев гипогликемии.

Обсуждение

Существует мнение, что начало профилактических мероприятий на этапе предиабета, у пациентов с гипергликемией натощак, НТГ, а также у пациентов с ИР может предотвратить развитие СД, что приведет к снижению риска и тяжести ССЗ и осложнений [8,14]. Основные цели воздействия у женщин включают снижение МТ, нормализацию АД, устранение липидных нарушений, кроме того необходима коррекция углеводного обмена и ИР [10]. Изменение образа жизни, включающее диетические ограничения и ФА, отказ от курения и т. п., несомненно, занимает важнейшее место в коррекции ФР, МС, профилактике ССЗ и СД [2]. Однако существует целый ряд факторов психологического и социального характера, а также тяжесть имеющихся нарушений, которые часто не позволяют ограничиться только немедикаментозными подходами. В этих случаях возникает необходимость в присоединении лекарственной терапии. Поскольку речь идет о ММС, для которого характерно сочетание метаболических и гормональных нарушений, то одним из главных требований к медикаментозной терапии будет комплексность воздействия. Лекарственный препарат должен положительно влиять на динамику МТ, липидный и углеводный обмены, величину АД (в некоторых случаях допустимо нейтральное влияние), и не ухудшать психологическое состояние пациенток.

Результаты выполненного исследования показали, что оба препарата, метформин и акарбоза, хорошо переносились, а имевшиеся ПЭ были слабо выражены и не привели к отмене препарата у женщин в раннем постменопаузальном периоде с МС.

В обоих случаях можно говорить об эффективности применявшихся препаратов. Результаты исследований UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) свидетельствуют о том, что назначение метформина и акарбозы, у лиц с избыточной МТ или с НТГ, предотвращало развитие СД-2 и снижало риск ССЗ, макро- и микрососудистых осложнений [11-13,16]. Если судить о краткосрочных результатах, то, 12-недельная терапия у женщин с ММС сопровождалась положительным влиянием на антропометрические показатели и углеводный обмен.

Назначение антигипергликемического препарата акарбоза в дозе 150 мг/сут. в течение 12 нед. у женщин с ММС привело в целом по гр. к достоверному уменьшению МТ и АО (ИМТ, ОТ и ОБ), снижению уровня

инсулина и С-пептида натощак, и С-пептида через 2 ч после нагрузки. Акарбоза, являясь ингибитором α -глюкозидазы, ингибирует последнюю стадию усвоения углеводов в щеточной каемке кишечного эпителия. Она представляет собой псевдо-тетрасахарид, сходный по структуре с пищевыми углеводами и имеющий более высокую аффинность к активным центрам ферментов кишечных ворсинок. Обратимо связываясь с активным центром α -глюкозидазы — фермента тонкого кишечника, участвующего в переваривании углеводов, акарбоза, тем самым, препятствует расщеплению поступающих с пищей сложных углеводов. Поступившие с пищей углеводы в неизменном виде продолжают пассаж по пищеварительному тракту. Это приводит к снижению постпрандиального уровня гликемии и не сопровождается повышенной секрецией инсулина, что в дальнейшем способствует снижению МТ и повышению чувствительности тканей к инсулину [2,10,12,14]. У женщин с ММС прием акарбозы не только положительно влиял на антропометрические показатели, но и оказывал положительное влияние, прежде всего, на ИР. Касаясь возможных негативных моментов можно отметить, что использование акарбозы может быть ограничено стоимостью, необходимостью трехкратного приема, метеоризмом (как самым частым ПЭ). С другой стороны акарбоза умеренно снижает глюкозу и поэтому при монотерапии акарбозой гипогликемия не развивается. Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать этот препарат для применения в виде монотерапии, а при необходимости и комбинированной терапии, у женщин с ММС, имеющих признаки ИР, не страдающих СД.

Назначение антигипергликемического препарата метформин в дозе 850 мг/сут. в течение 12 нед. у женщин с ММС привело в целом по гр. к достоверному уменьшению МТ и АО (ИМТ, ОТ и ОБ, ОТ/ОБ), снижению уровня глюкозы, инсулина и С-пептида через 2 ч после нагрузки, а также к снижению уровня HbA1c. Следует подчеркнуть, что лечение метформином у женщин с ММС сопровождалось снижением ОХС и ТГ. Влияние метформина на углеводный обмен обусловлено несколькими механизмами. Первый — повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, преимущественно поперечно-полосатой мускулатуры, в меньшей степени — жировой ткани. Это связано с потенцирующим влиянием препарата на рецепторные и пострецепторные звенья передачи инсулина внутрь клетки. Второй — усиление синтеза гликогена (неокислительный путь обмена глюкозы) и снижение повышенной продукции глюкозы за счет торможения глюконеогенеза, уменьшение окисления свободных жирных кислот (СЖК) и липидов. Третий — замедление всасывания глюкозы в кишечнике и повышение ее утилизации клетками кишечника, благодаря чему происходит сглаживание гипергликемических пиков после еды. Уменьшение ИР под влиянием метформина приводит в дальнейшем к сниже-

нию базальной и стимулированной секреций инсулина [2,8,11,14,16]. Механизм стабилизации или снижения МТ под влиянием метформина у пациенток с ММС, возможно, связан с его анорексигенным действием [9,14]. Наличие дополнительных позитивных эффектов (снижение МТ и улучшение липидного профиля) делает метформин привлекательным для применения у пациенток с МС [7,14]. Если говорить о возможных негативных моментах, то использование метформина может быть ограничено стоимостью, необходимостью двукратного приема, ПЭ со стороны желудочно-кишечного тракта, развитием лактат-ацидоза (это очень редкий ПЭ, возникает исключительно у пациентов из гр. высокого риска по лактат-ацидозу, не зависящего от приема метформина), наличием тяжелой сопутствующей патологии. Важной характеристикой метформина является отсутствие его стимулирующего влияния на β -клетки поджелудочной железы, т. е. метформин не вызывает увеличение секреции эндогенного инсулина в кровь и не снижает содержание глюкозы в крови ниже нормального уровня, т. е. не вызывает гипогликемии. Это дает возможность применять его в качестве препарата выбора у пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена, которые являются характерными для ранней диагностики МС [2,10]. Все вышеперечисленное поз-

воляет рекомендовать этот препарат для применения в виде монотерапии, а при необходимости и комбинированной терапии, у женщин с ММС с признаками ИР, имеющих нарушения углеводного и липидного обменов.

Заключение

Таким образом, пациенткам с ММС, имеющим нарушения углеводного обмена и/или ИР, наряду с комплексом немедикаментозных воздействий, направленных на изменение образа жизни, целесообразно назначать антигипергликемическую терапию препаратами акарбоза, и метформин, т. к. они хорошо переносятся, являются безопасным и эффективными (благоприятно влияют на профиль углеводного обмена, приводят к снижению ИР, способствуют стабилизации и снижению МТ). Подходы к такой терапии должны быть дифференцированными в зависимости от наличия сопутствующих нарушений липидного обмена. У женщин с постменопаузальным МС, имеющих наряду с нарушениями углеводного обмена и/или ИР и выраженные нарушения липидного обмена, в качестве препарата выбора следует рассматривать антигипергликемический препарат метформин, поскольку его применение позволяет достигнуть снижения уровня ОХС и ТГ.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: ООО "МИА" 2006; 162 с.
2. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК. Приложение 2 к журналу "Кардиоваск тер профил" 2007; 6(6): 26 с.
3. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД 2004; 528 с.
4. Кисляк О.А., Царева О.Н., Стародубова А.В. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. Леч дело 2007; 1: 52-60.
5. Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность — факторы риска и составная часть метаболического синдрома. Тер архив 2001; 12: 5-8.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профил забол укреп здор 2002; 2: 3-7.
7. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции. Кардиология 2001; 3: 44-9.
8. Сахарова Н.С., Мышляева Т.О., Стародубова А.В., Кисляк О.А. Профилактика сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с предиабетом. Леч дело 2008; 4: 55-60.
9. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. Cons Med 2003; 5(9): 543-6.
10. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. MEDIA MEDICA, Москва 2004; 163 с.
11. Boyle JG, Salt IP, McKay GA. Metformin action on AMP-activated protein kinase: a translational research approach to understanding a potential new therapeutic target. Diabet Med 2010; 27(10): 1097-106.
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290(4): 486-94.
13. Hanefeld M, Karasik A, Koehler C, et al. Metabolic syndrome and its single traits as risk factors for diabetes in people with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. Diab Vasc Dis Res 2009; 6(1): 32-7.
14. Hanefeld M, Schönauer M, Forst T. Glycemic control and cardiovascular benefit: What do we know today? Dtsch Med Wochenschr 2010; 135(7): 301-7.
15. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet 2008; 371(9626): 1783-9.
16. Scherthaner G. Diabetes and Cardiovascular Disease: Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. Wien Med Wochenschr 2010; 160(1-2): 8-19.
17. Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J., et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study-secondary analysis of the randomized trial. PLoS One; 4(5): e5656.
18. Wilansky, Willerson (eds): Heart Disease in women, 1st ed. Churchill Livingstone, Elsevier Science, New York 2002; 672.

Поступила 15/03-2011

Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Г.И. Лифшиц^{1*}, С.Т. Данилкина², Е.В. Гуськова¹, Е.Н. Воронина¹, М.Л. Филипенко¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; ²АНО «Центр новых медицинских технологий в академгородке». Новосибирск, Россия

Hemostasis protein-coding genes, peripheral hemostasis parameters, and atherothrombosis predisposition in patients with cardiovascular disease

G.I. Lifshits^{1*}, S.T. Danilkina², E.V. Guskova¹, E.N. Voronina¹, M.L. Filipenko¹

¹Research Institute of Chemical Biology and Basic Medical Science, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences; ²New Medical Technologies Centre, Akademgorodok, Novosibirsk, Russia

Цель. Изучить ассоциации полиморфных вариантов генов, кодирующих белки системы гемостаза с функциональными особенностями этой системы и развитием атеротромбоза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материал и методы. Определение аллелей полиморфных маркеров генов проводилось методом ПЦР-ПДРФ анализа. В обследование включены 76 пациентов.

Результаты. Определена частота распространения генотипов полиморфных вариантов генов F V, F II, Gp Ia, Gp IIIa, Gp Ibα, PAI-1, FBG. **Полиморфные варианты 4G (-675)5G гена PAI-1 у больных ССЗ ассоциированы с изменениями в периферическом гемостазе.**

Заключение. Аллель 5G гена PAI-1 ассоциируется с исходно более высокой концентрацией плазминогена и более низким содержанием PAI-1, что снижает тромбогенность плазмы.

Ключевые слова: атеротромбоз, периферический гемостаз, гены гемостаза, плазминоген.

Aim. To study the associations between polymorphic variants of hemostasis protein-coding genes, hemostasis system functioning, and atherothrombosis development in patients with cardiovascular disease (CVD).

Material and methods. The study included 76 patients. Polymorphic gene marker alleles were analyzed by PCR-PDRF method.

Results. The genotype prevalence was assessed for the polymorphic variants of F V, F II, Gp Ia, Gp IIIa, Gp Ibα, PAI-1, and FBG genes. In CVD patients, a polymorphic variant 4G (-675)5G of PAI-1 gene was associated with peripheral hemostasis disturbances.

Conclusion. 5G allele of PAI-1 gene was associated with higher plasminogen concentration and lower PAI-1 levels, which resulted in reduced plasma thrombogenicity.

Key words: Atherothrombosis, peripheral hemostasis, hemostasis genes, plasminogen.

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: gl62@mail.ru,
Тел.: +7-913-907-16-19.

[¹Лифшиц Г.И. (*контактное лицо) — заведующая лабораторией персонализированной медицины, ²Данилкина С.Т. — заведующая терапевтическим отделением, ¹Гуськова Е.В. — аспирант лаборатории персонализированной медицины, ¹Воронина Е.Н. — научный сотрудник группы фармакогеномики, ¹Филипенко М.Л. — заведующий группой фармакогеномики].

Современная стратегия исследования генетической составляющей многофакторных заболеваний включает в себя поиск полиморфных маркеров в генах-кандидатах, способных вносить вклад в развитие заболевания, и оценку их ассоциации с заболеванием. Атеротромбоз играет существенную роль в реализации атеросклеротического поражения артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [1]. К кандидатным генам, определяющим развитие атеротромбоза, можно отнести группу (гр.) генов, кодирующих белковые факторы системы гемостаза [2].

Фактор свертывания крови V. Полиморфный вариант G1691A гена FV. Данному полиморфному варианту соответствует аминокислотный полиморфизм Arg/Gln в положении 506 полипептидной цепи, который получил название “фактор V-Лейден”. Показано, что носительство фактора V-Лейден ассоциируется со склонностью к тромбозам, в основе чего лежит резистентность к активированному протеину С (ПрС). В норме ПрС расщепляет факторы Va и VIIa, которые многократно ускоряют две ключевые реакции свертывания крови, что приводит к прерыванию “каскада” активации и развитию гипокоагуляции. Замена аргинина на глицин в позиции 506 делает невозможным расщепление, в результате инактивация фактора V-Лейден протекает значительно медленнее нормальной. В общей популяции аллель Gln полиморфного маркера Arg306Gln встречается достаточно редко [3]. Максимальная частота его выявления (7 %) наблюдается среди греков-киприотов. Однако в гр. пациентов с венозными тромбозами она достигает 60 %. Это в 10 раз выше, чем суммарная частота всех наследственных причин тромбофилии, известных в настоящее время [4]. Ее частота у пациентов с артериальными тромбозами, в т.ч. инфарктом миокарда (ИМ), мало изучена.

Фактор свертывания крови II. Полиморфный маркер G20210A гена FII. Протромбин (II фактор свертывания) является предшественником тромбина — вещества, завершающего коагуляционный “каскад”, приводящий к образованию тромба. Носители мутации в гене протромбина имеют повышенный уровень протромбина в плазме крови и связанное с этим увеличение риска тромбозов [5].

Фибриноген (ФБ). Полиморфный маркер G (-455) A гена FGB. ФБ — белок острой фазы. Под действием тромбина ФБ полимеризуется в фибрин, формирующий каркас тромба. Связываясь с IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов, ФБ делает возможным их агрегацию. Повышение уровня ФБ является общепризнанным фактором риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Полиморфный маркер G (-455) A β-ФБ ассоциируется с повышением уровня ФБ в плазме крови.

Ингибитор активатора пламиногена типа I (PAI-I). Полиморфный маркер 4G (-675)5G гена PAI-I. PAI-I является острофазовым реагентом, который снижает фибринолитическую активность (ФЛА) плазмы. Уровень PAI-I возрастает после повреждения клеток. Повышение активности PAI-I часто встречается у пациентов с ИБС и ассоциируется с острым ИМ (ОИМ) по данным проспективных исследований [7]. Аллель 4G полиморфного варианта 4G (-675)5G гена PAI-I ассоциируется с высокой активностью PAI-I в плазме крови. Имеются данные о том, что распространенность аллеля 4G значительно выше у пациентов с ИМ в возрасте < 45 лет, чем у людей такого же возраста из общей популяции.

Тромбоцитарные мембранные гликопротеины. Адгезия и агрегация тромбоцитов происходят с участием специфических тромбоцитарных мембранных гликопротеинов GPIa/IIa, GPIIb/IIIa, и эти процессы являются начальной ступенью в формировании тромба в развитии острых коронарных синдромов (ОКС).

Тромбоцитарный мембранный гликопротеин Ia (GPIa). Полиморфный маркер C807T гена GPIa. GPIa входит в состав гликопротеинового рецептора Ia/IIa, находящегося на поверхности тромбоцитов. При участии этого рецептора происходят адгезия тромбоцитов к коллагену, размещение их в субэндотелиальных структурах и последующая активация. Точечная мутация гена GPIa C807T ассоциируется с низкой или высокой плотностью тромбоцитарных рецепторов Ia/IIa и соответственно с низкой или высокой скоростью адгезии тромбоцитов. Описанный полиморфизм может лежать в основе нарушений тромбоцитарного гемостаза и генетической предрасположенности к развитию тромбоцитарных заболеваний [8].

Тромбоцитарный мембранный гликопротеин Iba (GPIIb). Полиморфный маркер VNTR гена GPIIb. GPIIb является основным рецептором для фактора Виллебранда (ФВ). Комплекс GPIIb-IX-V играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов к поврежденному после разрыва атеросклеротической бляшки (АБ) эндотелию сосудов и способствует стрессиндуцированной активации тромбоцитов [9,10].

Тромбоцитарный мембранный гликопротеин IIIa (GpIIIa). Полиморфный маркер T1565C гена GpIIIa. GPIIIa (интегрин β₃) является составной частью 2 гликопротеиновых рецепторов — GP_{IIb/IIIa} фибриногеновых рецепторов в тромбоцитах и GP_{V/IIIa} витронектиновых рецепторов в эндотелии и гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов. Полиморфная замена T1565C приводит к конформационному изменению дисульфидной петли GPIIIa, относящейся к сайту связывания ФБ, что увеличивает предрасположенность к тромбообразованию [11,12].

Несмотря на то, что результаты проведенных молекулярно-генетических исследований нередко

Таблица 1

Общая характеристика обследованных гр больных ССЗ

Показатель	Атеротромбоз ⁺ (n =39)	Атеротромбоз ⁻ (n = 37)
Возраст, лет (среднее значение $\pm \sigma$ *)	60,59 $\pm$ 11,44	58,62 $\pm$ 12,52
Пол (мужчины / женщины)	24/15	22/15

Примечание: * σ – стандартное отклонение.

противоречивы, к настоящему времени получены убедительные данные о существенном вкладе генетических особенностей системы гемостаза в формирование атеротромбозов у пациентов с ССЗ.

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфных вариантов генов, кодирующих белки системы гемостаза, с функциональными особенностями этой системы и развитием атеротромбоза у пациентов с ССЗ, жителей г. Новосибирска.

Материал и методы

Дизайн исследования был обсужден и утвержден на заседании локального этического комитета по месту проведения работы. В исследование включены 76 последовательных пациентов с ССЗ: ИМ, ИБС, артериальная гипертензия (АГ). Средний возраст больных — 59,60 $\pm$ 14,94 лет. Атеротромбоз — перенесенные ИМ и/или мозговой инсульт (МИ) диагностировали на основании анамнестических данных и критериев ВОЗ. Атеротромбоз в анамнезе имели 39 (52,63 %) больных. Всем больным проводились: биохимический анализ крови, оценка уровня глюкозы, липидного профиля (ЛП) и определение генотипов полиморфных маркеров генов, кодирующих белки системы гемостаза. Определение аллелей полиморфных маркеров генов выполняли методом полимеразной цепной реакции-полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) анализа. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из венозной крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных участков гена проводили на амплификаторе “Eppendorf”, с помощью ПЦР.

У 40 больных были исследованы параметры системы гемостаза: агрегатограмма с адреналином, аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, активность протеина С, резистентность к активированному протеину С, плазминоген, ФБ, протромбиновое время, протромбиновый индекс. Средний возраст больных — 55,65 $\pm$ 12,99 лет. Периферический гемостаз исследовали на автоматическом анализаторе Sysmex CA-1500 (Behring, Германия), на анализаторе агрегации тромбоцитов “Chronolog 450” (США), на водяном термостате.

Статистическая обработка результатов. Для статистической обработки результатов использовали стандартный статистический пакет программ Biostat, Microsoft Excel. Для всех протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Данные, соответствующие нормальному распределению, анализировали с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины (М) и их стандартное отклонение (σ). Тесты на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга и выявление ассоциаций методом χ^2 Пирсона проводили

с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия).

Результаты и обсуждение

Исследование частот полиморфных вариантов генов, кодирующих белки системы гемостаза

Ассоциацию и исследование частот полиморфных вариантов генов гемостаза с развитием атеротромбоза изучали, используя 2 группы (гр) пациентов, общая характеристика которых приведена в таблице 1. Гр. сравнения (ГС) — пациенты с ССЗ и атеротромбозом (Атеротромбоз⁺), контрольная гр. (КГ) представляла собой выборку из пациентов с ССЗ без атеротромбоза в анамнезе (Атеротромбоз⁻). Выборки были этнически однородны и составлены из русских.

Частоты распределения генотипов, а также оценка их соответствия равновесию Харди-Вайнберга в исследованных гр. приведены в таблице 2.

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров изученных генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, исключение составили полиморфный маркер G1691A гена FV в гр. пациентов с атеротромбозами и полиморфные маркеры G20210A гена F II и VNTR гена Gr1ba в гр. пациентов без атеротромбоза, что, возможно, связано с небольшой мощностью выборки.

В работе было обнаружено отсутствие статистически достоверной ассоциации между исследованными полиморфными вариантами генов F V, F II, Gr I α , Gr III α , Gr I β α , PAI-1, FBG и наличием атеротромбоза в исследованной выборке пациентов (таблица 2).

Отсутствие ассоциации гена FV с ИМ согласуется с данными, полученными на различных популяциях [13]. Работы, обнаружившие ассоциацию полиморфного маркера с ИМ, в основном, проводились на небольших гр. пациентов.

Носители полиморфного варианта AA гена FII имеют повышенный уровень протромбина в плазме крови. В гр. Атеротромбоз⁻ данная мутация отсутствовала совсем. Полученные данные согласуются с результатами, полученными на итальянской популяции, а также в большом исследовании, проведенном при участии Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Italian Study Group [14].

Точечная мутация гена GPIa ассоциируется с низкой или высокой плотностью тромбоцитарных рецепторов Ia/IIa. При сравнении гр. пациентов с атеротромбозами и без них наблюдалась тен-

Таблица 2

Распределение генотипов полиморфных маркеров и их ассоциация с развитием атеротромбоза в гр. больных ССЗ

Исследуемые гр.	Частота распространения генотипа, % (n)				Соответствие закону Харди-Вайнберга, (χ^2 , df=1), p	p
	G1691A FV					
	G/G	G/A	A/A			
Атеротромбоз ⁺	54,17 (39)	0,0 (0)	0,0 (0)		p=0,000000	0,05443
Атеротромбоз ⁻	41,67 (30)	4,17 (3)	0,0 (0)		p=0,784430	
	G20210A F II					
	G/G	G/A	A/A			
Атеротромбоз ⁺	52,78 (38)	1,39 (1)	0,0 (0)		p=0,935359	0,35428
Атеротромбоз ⁻	45,83 (33)	0,0 (0)	0,0 (0)		p=0,000000	
	C807T GpIa					
	C/C	C/T	T/T			
Атеротромбоз ⁺	20 (14)	22,86 (16)	11,43 (8)		p=0,400571	0,99229
Атеротромбоз ⁻	14,28 (10)	24,29 (17)	7,14 (5)		p=0,614287	
	VNTR GpIba					
	D/D	D/C	C/C	B/C		
Атеротромбоз ⁺	1,61 (1)	6,25 (4)	42,19 (27)	1,61 (1)	p=0,935359	0,32863
Атеротромбоз ⁻	4,69 (3)	10,94 (7)	32,81 (21)	0 (0)	p=0,000000	
	T1565C GpIIIa					
	T/T	C/T	C/C			
Атеротромбоз ⁺	46,77 (29)	4,84 (3)	0,0 (0)		p=0,780854	0,39206
Атеротромбоз ⁻	40,32 (25)	8,06 (5)	0,0 (0)		p=0,618534	
	4G (-675)5G PAI-1					
	5G/5G	5G/4G	4G/4G			
Атеротромбоз ⁺	20,27 (15)	25,68 (19)	5,41 (4)		p=0,572897	0,21220
Атеротромбоз ⁻	16,22 (12)	20,27 (15)	12,16 (9)		p=0,334527	
	G (-455) A FBG					
	G/G	A/G	A/A			
Атеротромбоз ⁺	34,29 (24)	14,29 (10)	4,29 (3)		p=0,217843	0,43404
Атеротромбоз ⁻	22,86 (16)	22,86 (16)	1,43 (1)		p=0,201754	

Примечание: * — критерий согласия χ^2 Пирсона.

денция к увеличению частоты генотипа ТТ среди пациентов с атеротромбозами, однако различия частот генотипов носили статистически недостоверный характер (таблица 2). Данные свидетельствуют об отсутствии ассоциации полиморфного локуса с развитием атеротромбоза. Это согласуется с результатами, полученными на немецкой популяции [8].

При сравнительном анализе статистически достоверных различий между гр. получено не было и по генам GpIba и GpIIIa (таблица 2). Обнаружено также, что носители аллеля 1565C гена GpIIIa более чувствительны к ингибированию агрегации тромбоцитов аспиринном.

Повышение активности PAI-1 часто встречается у больных ИБС и ассоциируется с ОИМ по данным проспективных исследований [7]. Аллель 4G полиморфного маркера 5G/4G гена PAI-1 ассоциируется с высокой активностью PAI-1. Отсутствие

ассоциации данного полиморфного маркера с ИМ согласуется с исследованиями на гр. мужчин-американцев [15], на гр. пожилых женщин европеоидов и в японской популяции [16]. Работы, обнаружившие ассоциацию данного полиморфного маркера с ИМ, в основном проводились на небольших популяционных гр.

Уровень ФБ плазмы крови — один из важных факторов риска (ФР) развития ССЗ, большое количество работ посвящено изучению взаимосвязи полиморфного маркера G (-455) A с возникновением атеротромбозов [17]. В настоящей работе не выявлены достоверные ассоциации.

Отсутствие связи исследованных полиморфных маркеров генов F V, F II, Gp Ia, Gp IIIa, Gp Iβa, PAI-1, FBG с развитием атеротромбоза в этом исследовании не исключает роли этих генов в возникновении ССЗ, что требует дальнейшего изучения с набором мощной выборки пациентов.

Таблица 3

ПГ крови у больных ССЗ с различными генотипами полиморфного маркера 4G (-675)5G гена PAI-1

Генотипы	Число носителей	Частота, %	ПГ, % (70-140)
Генотип 4G/4G	10	25,64	96,73±14,17
Генотип 4G/5G	18	46,16	114,34±23,29
Генотип 5G/5G	11	28,20	124,52±41,09

Состояние системы гемостаза и полиморфизмы кандидатных генов, кодирующих белки системы гемостаза.

Был изучен исходный уровень параметров системы гемостаза у больных ССЗ с разными генотипами полиморфных маркеров генов FV, FII, Gr Ia, Gr Iba, Gr IIIa, FBG, PAI-1.

Полиморфный маркер G1691A гена FV. При сравнении исходного уровня активности ПрС у 39 пациентов ССЗ с генотипами AG и GG гена FV не выявлено достоверных различий — $141,00 \pm 48,28$ % vs $118,98 \pm 22,54$ % ($p=0,145$). Генотип AA не встретился.

Полиморфный маркер G20210A гена F II. Сравнение основных параметров гемостаза, а именно, протромбиновое время, протромбиновый индекс, выполнено у 39 пациентов с ССЗ. Во всех случаях присутствовал генотип GG маркера G20210A гена F II.

Полиморфный маркер C807T гена GrIa. При сравнении основных параметров гемостаза у 36 пациентов с ССЗ с генотипами CC, CT, TT гена Gr Ia, и после объединения в одну гр. носителей генотипов CC и CT не обнаружено достоверных различий в исходном уровне агрегации тромбоцитов с адреналином, АДФ. У носителей генотипа TT были наиболее высокие показатели агрегации тромбоцитов с адреналином и АДФ, в отличие от больных с генотипами CC и CT, но различия оказались недостоверны — $90,45 \pm 28,92$ vs $57,31 \pm 40,68$ ($p=0,274$) и $74,80 \pm 49,21$ vs $61,99 \pm 38,60$ ($p=0,654$).

Полиморфный маркер VNTR гена GrIba. У носителей генотипа DD были наиболее низкие показатели агрегации тромбоцитов с адреналином и АДФ, в отличие от больных с генотипами CC и CD, но различия оказались недостоверны — $38,25 \pm 22,43$ vs $63,49 \pm 43,29$ ($p=0,534$) и $43,25 \pm 20,53$ vs $71,91 \pm 45,53$ ($p=0,904$).

Полиморфный маркер T1565C гена GrIIIa. У 33 пациентов ССЗ с разными генотипами полиморфного маркера T1565C гена GrIIIa не получено достоверных различий в уровне агрегации тромбоцитов с адреналином, АДФ. У 32 больных присутствовал генотип TT и у одного — генотип TC. По литературным данным наличие аллеля 1565C ассоциируется с увеличением способности тромбоцитов к агрегации. Авторы [12] показали, что тромбоциты, выделенные из крови пациентов носителей аллеля 1565C, требуют более низкой концентрации

адреналина и АДФ для агрегации, чем тромбоциты, выделенные у носителей аллеля 1565T. В работе показано отсутствие достоверных различий в уровне агрегации тромбоцитов с адреналином, АДФ при наличии аллеля C.

Полиморфный маркер G (-455) A гена FBG. При сравнении уровня ФБ плазмы крови у 35 пациентов с ССЗ, носителей разных генотипов полиморфного маркера G (-455) A гена FBG, достоверные различия не обнаружены. Уровень ФБ в крови влияет на способность тромбоцитов к агрегации. По литературным данным низкий уровень ФБ ассоциируется с низким коронарным риском, даже если содержание общего холестерина (ОХС) или ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) при этом высокое. В крупном популяционном исследовании, при участии 9127 жителей Копенгагена было показано, что аллель A полиморфного маркера G (-455) A гена FBG ассоциирован с повышенным уровнем ФБ у мужчин и женщин, как среди здоровых, так и среди больных ИБС.

Полиморфный маркер 4G (-675)5G гена PAI-1. Основные параметры системы гемостаза сравнивались у 39 пациентов с ССЗ с разными генотипами полиморфного маркера 4G (-675)5G гена PAI-1. У носителей генотипов 4G/4G и 4G/5G наблюдалась более низкая исходная активность плазминогена (ПГ), тогда как для носителей генотипа 5G/5G была характерна максимальная исходная активность этого фактора ($p=0,053$) (таблица 3).

При объединении в одну гр. носителей генотипов 4G/4G и 4G/5G получена еще более достоверная связь активности ПГ с генотипами полиморфного маркера 4G (-675)5G гена PAI-1. У гомозиготных носителей аллеля 5G регистрировалась более высокая исходная концентрация ПГ — $124,52 \pm 41,09$ % в отличие от больных с аллелем 4G — средняя концентрация $105,53 \pm 18,73$ % ($p=0,039$). PAI-1 ингибирует ферменты, которые превращают ПГ в плазмин. Он синтезируется и секретируется в кровь эндотелием сосудов, гепатоцитами, моноцитами, фибробластами и гладкомышечными клетками. Повышенный уровень PAI-1 является часто встречающейся причиной снижения ФЛА плазмы. По литературным данным уровень PAI-1 в плазме снижается при увеличении содержания 5G аллели, и у 4G/4G гомозигот он выше на 30 %, чем у 5G/5G [18]. Конвертация ПГ в плазмин является сложным биохимическим процессом, в котором участвует

большое количество разнонаправленных ферментов — активаторов и ингибиторов. В настоящем исследовании у пациентов — гомозигот по аллелю 5G при более высоком исходном уровне ПГ и более низком содержании PAI-1 будет конвертироваться большее количество плазмина, что снижает тромбогенность плазмы.

Выводы

Для исследованных полиморфных вариантов генов гемостаза F V, F II, Gr Ia, Gr IIIa, Gr Iβa, PAI-1, FVG показано отсутствие ассоциации с наличием атеротромбоза в гр. пациентов ССЗ, жителей г. Новосибирска.

Полиморфные варианты 4G (-675)5G гена PAI-1 у больных ССЗ ассоциированы с изменениями в периферическом гемостазе. При этом аллель

5G полиморфного маркера 4G (-675)5G гена PAI-1 ассоциируется с исходно более высокой концентрацией ПГ и, вероятно, более низким содержанием PAI-1, что снижает тромбогенность плазмы.

Представляется целесообразным проведение молекулярно-генетического исследования генов системы гемостаза у пациентов ССЗ с обязательным определением полиморфного варианта гена PAI-1 и уровня ПГ для оценки тромбогенности плазмы.

Работа поддержана Междисциплинарным интеграционным проектом СО РАН № 90 “Медицинская протеомика и метаболомика человека. Химические и генетические подходы к персонализированной терапии”.

Литература

1. Бокарев И. Н. Атеротромбоз — 2001. Атеротромбоз, артериальная гипертензия. Москва 2001; 70-3.
2. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума. Мед генетика 2009; 3: 31-8.
3. Baranovskaya S, Kudinov S, Fomicheva E, et al. Age as a risk factor for myocardial infarction in Leiden mutation carriers. Mol Genet Metab 1998; 64(2): 155-7.
4. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. Circulation 1998; 97: 1037-41.
5. Сироткина О.В., Баженова Е.А., Беркович О.Ф., Пчелина С.Н. Сочетанное носительство аллельных вариантов генов системы тромбообразования как фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста. Материалы конгресса “Российская кардиология: от центра к регионам”. Приложение 2. Кардиоваск тер профил 2004; 4: 447-8.
6. Folsom AR, Aleksic N, Ann C, et al. Beta-fibrinogen gene -455G/A polymorphism and coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Epidemiol 2001; 11: 3: 166-70.
7. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. J Thromb Haemost 2004; 3: 35-45.
8. Berne G, Heinrich J, Schulte H, et al. Association of the GPIa C807T and GPIIb P1A1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men. Eur Heart J 2002; 23(6): 325-30.
9. Donahue BS, Byrne DW, Gailani D, George AL. Tissue Factor and Platelet Glycoprotein Ib-6 Alleles Are Associated with Age at First Coronary Bypass Operation. Anesthesiology 2003; 99: 1287-94.
10. Frank MB, Reiner AP, Schwartz SM, et al. The Kozak sequence polymorphism of platelet glycoprotein Iba and risk of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke in young women. Blood 2001; 97: 875-9.
11. Lagercrantz J, Bergman AC, Lundman P, et al. No evidence that the PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa is implicated in angiographically characterized coronary atherosclerosis and premature myocardial infarction. Blood Coagul Fibrinol 2003; 14(8): 749-53.
12. Mikkelsen J, Perola M, Penttilä A, et al. The GPIIb (P₅ integrin) P1^A polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 2001; 154: 721-7.
13. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. Blood 1999; 94(1): 46-51.
14. Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group. No Evidence of Association Between Prothrombotic Gene Polymorphisms and the Development of Acute Myocardial Infarction at a Young Age. Circulation 2003; 107: 1117.
15. Winkelmann BR, Hager J, Kraus WE, et al. Genetics of coronary heart disease: Current knowledge and research principles. Am Heart J 2000; 140(4): S11-26.
16. Roest Crolius H, Jaillon O, Bernot A, et al. Estimate of human gene number provided by genome-wide analysis using DNA sequence. Nat Genetics 2000; 25: 235-8.
17. Grant PJ. Polymorphisms of coagulation/fibrinolysis genes: gene environment interactions and vascular risk. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1997; 57: 473-7.
18. McCarthy JJ, Parker A, Salem R, et al. Large scale association analysis for identification of genes underlying premature coronary heart disease: cumulative perspective from analysis of 111 candidate genes. J Med Genet 2004; 41: 334-41.

Поступила 02/11-2009

Эффективность оригинального препарата триметазидина МВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами стенокардии (исследование ЭТАЛОН)

А.В. Фендрикова*, В.В. Скибицкий

ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Краснодар, Россия

Effectiveness of the original trimetazidine MR in patients with stable coronary heart disease and angina attacks resistant to trimetazidine generics (ETALON study)

A.V. Fendrikova*, V.V. Skibitskyi

Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia

Цель. Определить клинические преимущества терапии оригинальным препаратом триметазидина (Предуктал® МВ) у пациентов со стабильной стенокардией и сохраняющимися приступами ангинозных болей, получающих лечение генериками триметазидина.

Материал и методы. В исследование включены 112 пациентов со стабильной стенокардией и сохраняющимися ангинозными приступами, получающих на фоне базовой терапии ишемической болезни сердца (ИБС) генерики триметазидина. Всем пациентам вместо генериков триметазидина назначали Предуктал® МВ по 35 мг 2 раза в сут. Длительность наблюдения — 3 мес. Эффективность лечения оценивали по изменению частоты приступов стенокардии, потребности в короткодействующих нитратах и динамике общего состояния по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Выполняли фармакоэкономический анализ эффективности терапии.

Результаты. Замена генериков триметазидина на Предуктал® МВ сопровождалась уменьшением числа приступов ангинозных болей на 63 %, количества потребляемых таблеток/доз нитроглицерина на 65 % ($p < 0,01$). На фоне терапии количество баллов по ВАШ увеличилось с $45,3 \pm 13,8$ до $71,6 \pm 11,9$ ($p < 0,0001$). Лечение Предукталом® МВ наиболее рационально с позиции фармакоэкономики, т. к. соотношение «стоимость терапии за 1 нед. в рублях/количество предотвращенных приступов стенокардии в нед.» минимально при использовании оригинального препарата.

Заключение. У больных ИБС со стабильной стенокардией и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами ангинозных болей, перевод на Предуктал® МВ обеспечивает достоверное уменьшение частоты приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах. Предуктал® МВ является более экономически выгоден и обеспечивает оптимальную эффективность при минимальных затратах.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, генерики триметазидина, предуктал МВ.

Aim. To assess the clinical benefits of the original trimetazidine medication (Preductal® MR) in patients with stable coronary heart disease and angina attacks resistant to trimetazidine generics.

Material and methods. The study included 112 patients with stable coronary heart disease (CHD), who experienced angina attacks, despite the treatment with trimetazidine generics added to the standard CHD therapy (anti-aggregants, statins, β -adrenoblockers, ACE inhibitors). All participants received Preductal® MR (35 mg twice a day) instead of trimetazidine generics. The follow-up duration was 3 months. Treatment effectiveness was assessed by the changes in angina attack incidence, short-acting nitrate consumption, and general status, using a visual

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: alexandra2310@rambler.ru
Тел. 8-960-49-35-911

[Фендрикова А.В. (*контактное лицо) — доцент кафедры госпитальной терапии, Скибицкий В.В. — заведующий кафедрой госпитальной терапии].

analogue scale (VAS). In addition, pharmaco-economic analysis of the treatment effectiveness was performed.

Results. The replacement of trimetazidine generics with Preductal® MR was associated with a reduction in angina attack incidence by 63 % and in the number of nitroglycerine tablets/doses by 65 % ($p < 0,01$). VAS score increased from $45,3 \pm 13,8$ to $71,6 \pm 11,9$ ($p < 0,0001$). Preductal® MR therapy is the best pharmaco-economic option, since the ratio between weekly treatment costs (RUB) and the weekly number of prevented angina attacks is minimal for this original medication.

Conclusion. In patients with stable CHD and angina attacks, resistant to trimetazidine generics, Preductal® MR therapy is associated with a significant reduction in angina attack incidence and consumption of short-acting nitrates. Preductal® MR is the most cost-effective medication, providing optimal effectiveness with minimal costs.

Key words: Stable angina, trimetazidine generics, preductal MR.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — ведущая причина инвалидности и смертности в России и во всем мире. Наиболее распространенной клинической формой ИБС является стабильная стенокардия (СтС). Согласно результатам исследования ATP-Survey (Angina Treatment Pattern), у > 50 % больных СтС служит дебютом ИБС [1,2]. Вместе с тем наличие СтС в 2 раза увеличивает риск развития фатальных осложнений ИБС [2]. Предупреждение кардиоваскулярных катастроф и улучшение прогноза у больных СтС обеспечивается применением антиагрегантов, статинов, β -адреноблокаторов (β -АБ) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Важным аспектом терапии таких пациентов является назначение современных антиангинальных средств с целью предупреждения приступов стенокардии и улучшения качества жизни (КЖ). Как правило, в клинической практике применяются антиангинальные (антиишемические) препараты с гемодинамическим механизмом действия, обеспечивающие уменьшение потребности миокарда в кислороде и/или увеличение коронарного кровотока. Другой путь предупреждения миокардиальной ишемии — оптимизация метаболизма миокарда с помощью миокардиальных цитопротекторов. В настоящее время в России единственным миокардиальным цитопротектором, рекомендованным для лечения стабильной ИБС, является триметазидин модифицированного высвобождения (МВ) (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция). Предуктал® МВ имеет достаточную доказательную базу и может применяться для повышения антиишемической эффективности β -АБ, антагонистов кальция (АК) и нитратов, так и в качестве альтернативы при их непереносимости [2].

Несмотря на значительные достижения в лечении ИБС КЖ больных стенокардией оставляет желать лучшего. В России, по данным исследования ATP-Survey,

комбинированную антиишемическую терапию получают 76 % больных СтС. Однако частота приступов стенокардии остается достаточно высокой — до 7 в нед. [1]. С одной стороны, это можно объяснить неадекватным применением “классических” антиангинальных средств (использование неоправданно низких доз β -АБ, неправильные схемы назначения нитратов и др.). С другой стороны, не исключено, что низкая эффективность лечения отчасти связана с использованием препаратов-генериков с недоказанным влиянием на течение СтС. Иллюстрацией данного предположения является исследование, продемонстрировавшее, что перевод больных стабильной ИБС, получавших в дополнение к базовой терапии генериками триметазидина, на Предуктал® МВ, обеспечил уменьшение на 78 % числа приступов стенокардии в нед. и на 75 % — количества таблеток нитроглицерина [3].

В связи с этим было инициировано исследование ЭТАЛОН (Эффективность Предуктала МВ у пациентов со стабильной ИБС и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами стенокардии). Целью исследования явилось определение клинических преимуществ терапии Предукталом® МВ у пациентов со СтС и сохраняющимися приступами ангинозных болей, принимающих генерические препараты триметазидина.

Материал и методы

В исследовании ЭТАЛОН принимали участие 28 амбулаторных врачей (кардиологов и терапевтов) из 4 городов: Краснодар, Ростов-на-Дону, Ставрополь, Пятигорск. Каждый врач включил в исследование по 14 пациентов со стабильной ИБС. Критериями включения служили:

- наличие СтС II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов;
- адекватная “базовая” терапия СтС в предшествующие 3 мес. (прием антиагрегантов, статинов, β -АБ, ИАПФ);
- эффективное лечение артериальной гипертензии (АГ) — достижение целевых значений артериального давления (АД) и хронической сердечной недостаточности (ХСН);
- применение генерических препаратов триметазидина 35 мг/сут. в предшествующие 3 мес.;
- сохраняющиеся на фоне терапии приступы стенокардии (≥ 5 в нед.).

В исследование были включены 112 больных со стабильным течением ИБС, средний возраст которых соста-

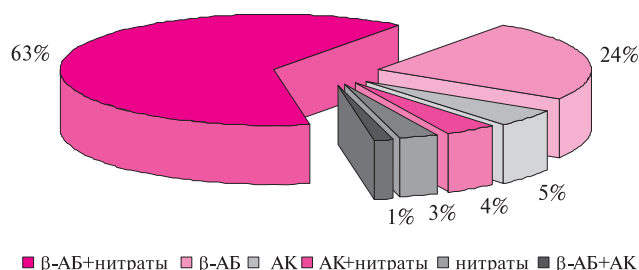


Рис. 1 Антиангинальные препараты, применяемые пациентами на момент включения в исследование.

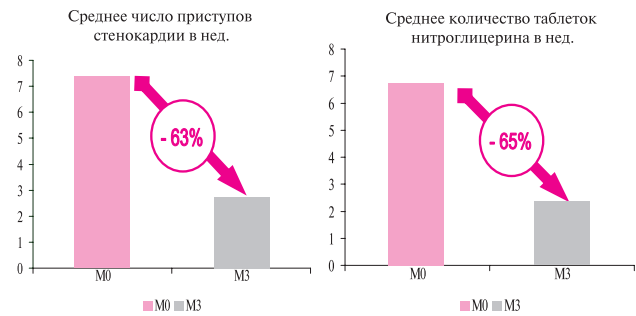
вил 64,2±9 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

После включения в исследование все пациенты переводили с генерических препаратов триметазидина на оригинальный препарат Предуктал® МВ, который назначали по 35 мг 2 раза в сут. Эффективность терапии оценивали через 1 и 3 мес. наблюдения. В качестве критериев эффективности проводимой терапии использовали клинические показатели:

- уменьшение приступов стенокардии в нед.;
- уменьшение количества таблеток или доз аэрозольных форм нитроглицерина в нед.;
- улучшение КЖ по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Проводили фармакоэкономический анализ терапии, включающей Предуктал® МВ и генерики триметазидина. Использовался коэффициент затратной эффективности K_{eff} (отношение стоимость/эффективность): $K_{eff} = Cost/Eff$, где Cost — стоимость терапии за 1 нед. в руб, Eff — количество предотвращенных приступов стенокардии в нед.

Через 3 мес. применения Предуктала® МВ врачи и пациенты независимо друг от друга оценивали эффективность лечения по 6-ти балльной шкале: 6 баллов — отлично, 5 баллов — очень хорошо, 4 балла — хорошо, 3 балла — средне, 2 балла — удовлетворительно, 1 балл — неудовлетворительно.



Примечание: M0 — исходные показатели, M3 — показатели через 3 мес. терапии.

Рис. 2 Динамика среднего числа приступов стенокардии и количества доз нитроглицерина на фоне терапии, включающей Предуктал® МВ.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$. Количественные признаки сравнивали, используя критерий Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Предполагали, что все включенные в исследование пациенты будут принимать генерики триметазидина МВ.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Значение
Длительность стенокардии, лет	8,9±5,4
Мужчины, абс. (%)	63 (56,3 %)
II ФК, абс. (%)	64 (57,1 %)
III ФК, абс. (%)	46 (41 %)
IV ФК, абс. (%)	2 (1,8 %)
АГ, абс. (%)	95 (84,8 %)
ИМ в анамнезе, абс. (%)	28 (25 %)
ХСН, абс. (%)	90 (80,4 %)
СД 2 типа, абс. (%)	10 (8,9 %)

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 2

Генерики триметазидина, принимаемые пациентами, и частота приступов стенокардии в нед. на фоне терапии генериками

Генерик	Число больных, принимавших генерик, абс. (%)	Число приступов стенокардии в нед
Депренорм МВ (Канонфарма продакшн ЗАО)	38 (33,9 %)	7,95
Ангиозил Ретард (Сотекс/Реплекфарм)	9 (8 %)	8,7
Триметазидин 35 мг (Северная звезда ЗАО)	7 (6,3 %)	6,7
Медарум МВ (Оболенское ЗАО)	4 (3,6 %)	7,8
Тримектал 20 мг (Вертекс ЗАО)	26 (23,2 %)	7,7
Антистен 20 мг (Озон ООО)	23 (20,5 %)	7
Римекор 20 мг (ЗАО "МАКИЗ-ФАРМА")	3 (2,7 %)	6,7
Триметазидин 20 мг (Канонфарма продакшн ЗАО)	2 (1,8 %)	5,5

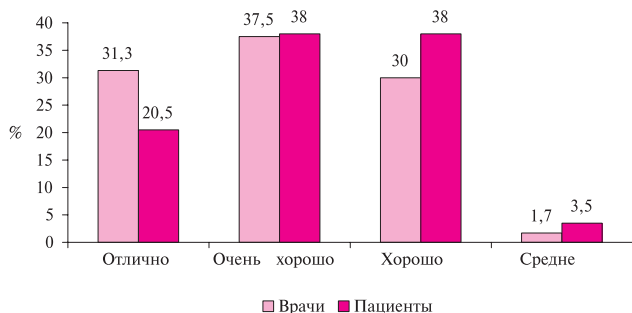


Рис. 3 Оценка врачами и пациентами эффективности терапии, включающей Предуктал® МВ (% опрошенных).

В ходе анализа результатов выяснилось, что такие препараты получали только 58 (51,8 %) больных, остальные пациенты принимали генерики триметазида 20 мг 3 раза в сут. Независимо от используемого генерика триметазида частота приступов стенокардии в нед. оказалась достаточно высокой (таблица 2). Средняя частота ангинозных приступов на фоне применения различных генериков составила $7,4\pm2,9$, а число таблеток или аэрозольных доз нитроглицерина — $6,8\pm2,8$.

На момент включения в исследование 76 (67,9 %) пациентов получали комбинированную антиангинальную терапию в соответствии с современными представлениями по ведению пациентов с высоким ФК стенокардии (рисунок 1). Вместе с тем 12 (10,7 %) больным не были назначены β-АБ. Анализ этой подгруппы пациентов показал, что у 10 из 12 препаратов противопоказания к назначению этого класса препаратов отсутствовали.

Известно, что кроме β-АБ к средствам, улучшающим прогноз при ИБС, относятся антитромбоцитарные препараты (аспирин), статины и ИАПФ (периндоприл и рамиприл). В настоящем исследовании аспирин был назначен врачами 79 (70,5 %) больным, ИАПФ — 71 (63,4 %), а статины — лишь 22 (19,6 %) пациентам.

Замена генериков триметазида на Предуктал® МВ сопровождалась значимым улучшением КЖ больных. Через 3 мес. приема Предуктала® МВ среднее число приступов стенокардии в нед. уменьшилось с 7,4 до 2,7 ($p<0,01$). Логичным следствием уменьшения частоты ангинозных болей стало статистически значимое уменьшение потреб-

ности в нитратах (таблица 3). Следует отметить, что достоверная положительная динамика имела место уже через 1 мес. лечения. В среднем количество приступов стенокардии и применяемых доз короткодействующих нитратов через 3 мес. уменьшилось на 63 % и 65 %, соответственно (рисунок 2).

Одним из чувствительных методов количественной оценки самочувствия пациента является ВАШ. Через 3 мес. наблюдения количество баллов по ВАШ увеличилось с $45,3\pm13,8$ до $71,6\pm11,9$ ($p<0,0001$).

За период наблюдения нежелательные явления (НЯ) на фоне терапии, включающей Предуктал® МВ, не зарегистрированы.

Таким образом, перевод пациентов со СтС с генериков триметазида на Предуктал® МВ в дополнение к базовой терапии обеспечивает значимое улучшение КЖ при отличной переносимости. Данные результаты очень важны с практической точки зрения. Выживаемость пациентов со СтС тесно коррелирует с частотой приступов стенокардии. В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) было продемонстрировано, что полное устранение эпизодов ишемии миокарда сопровождается достоверным снижением риска смерти по сравнению с больными, у которых, несмотря на лечение, сохраняются приступы стенокардии. Статистически значимые различия в отношении выживаемости обнаружены даже у пациентов с разной частотой ишемических эпизодов [4]. Следовательно, оптимальная антиишемическая терапия может способствовать обеспечению улучшения не только КЖ больного, но и долгосрочного прогноза. В исследовании ЭТАЛОН большинство пациентов исходно получали комбинированную антиангинальную терапию, включавшую β-АБ. Можно предполагать, что недостаточная эффективность терапии была связана с использованием субоптимальных доз β-АБ и недостаточным урежением числа сердечных сокращений (ЧСС). Действительно, анализ больных, получавших “пульсурежающую терапию”, показал, что среднее ЧСС составило $74,6\pm0,93$ уд/мин, а целевые значения ЧСС были достигнуты лишь у 24 (21,4 %) пациентов. В данном случае возможны несколько подходов к оптимизации антиишемической терапии. Во-первых, использование адекватных доз β-АБ, во-вторых, более широкое применение

Таблица 3

Изменение частоты приступов стенокардии и потребности в нитратах на фоне терапии, включающей Предуктал® МВ

Показатель	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.
Количество приступов стенокардии	$7,4\pm2,9$	$5,3\pm2,4^*$	$2,7\pm2^{\dagger}$
Количество таблеток нитроглицерина	$6,8\pm2,8$	$4,5\pm2,5^*$	$2,4\pm2,1^{\dagger}$

Примечание. * — $p<0,01$, достоверность различий между исходными данными и показателями через 1 мес.; † — $p<0,01$, достоверность различий между исходными данными и показателями через 3 мес.

Таблица 4

Коэффициент затратной эффективности K_{eff} при использовании различных генериков триметазида и Предуктала® МВ

Препарат	Стоимость 1 нед. лечения, руб.	K_{eff}
Предуктал МВ	164,5	27,9
Антистен	94,5	54,3
Тримектал	77,0	76,2
Ангиозил Ретард	79,1	79,1
Депренорм МВ	70,0	93,3

комбинации β -АБ с другим антиишемическим и пульсурежающим препаратом — ингибитором I_f -каналов (ивабрадином). Вместе с тем не стоит пренебрегать применением миокардиального цитопротектора Предуктала® МВ. Как показали результаты настоящего исследования, назначение оригинального препарата вместо генериков триметазидина сопровождалось достоверным уменьшением числа приступов стенокардии и потребности в нитратах короткого действия независимо от исходного ЧСС.

В настоящее время важной задачей практической медицины является определение фармакоэкономической эффективности проводимого лечения; в исследовании с этой целью применялся показатель K_{eff} . В качестве референтного вмешательства использовалась терапия с использованием ангиозила ретард, как наименее эффективная. Стоимость терапии за неделю рассчитывалась с учетом средней стоимости препарата в крупных аптечных сетях городов, где проводилось исследование. Следует уточнить, что расчет фармакоэкономической эффективности проводили только для 4 наиболее часто применяемых в исследовании генериков триметазидина (таблица 4). Наименьший коэффициент эффективности свидетельствовал о необходимости минимальных материальных затрат для получения максимального терапевтического эффекта. Согласно результатам исследования наиболее рациональным с точки зрения фармакоэкономики является применение Предуктала® МВ, т. к. за единицу эффекта — предотвращенный приступ стенокардии, придется заплатить минимальную стоимость.

В соответствии с протоколом исследования, каждый врач и больной, закончивший исследование, должны

были независимо друг от друга оценить эффективность проводимой терапии. В большинстве случаев врачи и пациенты отметили высокую эффективность лечения (рисунок 3).

Таким образом, результаты исследования ЭТАЛОН свидетельствуют, что одна из причин недостаточного контроля над симптомами СтС — широкое применение генерических препаратов, в частности генериков триметазидина. Замена генерика на оригинальный препарат Предуктал® МВ обеспечивает существенное улучшение КЖ пациентов со стабильной ИБС. Использование Предуктала® МВ является также более выгодным с фармакоэкономических позиций.

Выводы

У пациентов со СтС, получающих базовую терапию, и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами ангинозных болей, перевод на оригинальный препарат Предуктал® МВ обеспечивает достоверное уменьшение частоты приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах.

Назначение Предуктала® МВ в составе комбинированной антиангинальной терапии сопровождается улучшением показателей самочувствия пациентов по ВАШ.

Применение Предуктала® МВ в сравнении с генерическими препаратами триметазидина более экономически выгодно и обеспечивает оптимальную эффективность при минимальных затратах.

Лечение Предукталом® МВ оценивается врачами и пациентами со СтС как высоко эффективное.

Литература

1. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР "Angina Treatment Pattern"). Кардиология 2003; 5: 9-15.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил (Приложение 4) 2008; 7(6): 40 с.
3. Gupta R, Sawhney JP, Narain VS. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5 (5): 325-9.
4. Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. JACC 1995; 25: 231-8.

Поступила 20/04-2011

Венозные тромбозы и эмболии у больных с сердечной недостаточностью

О.В. Аверков, И.В. Шевченко, Т.Ш. Мирилашвили, Ж.Д. Кобалава*

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

Venous thromboembolism in patients with heart failure

O.V. Averkov, I.V. Shevchenko, T.Sh. Mirilashvili, Zh.D. Kobalava*

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

Статья посвящена проблемам профилактики венозных тромбозов и эмболий у больных с сердечной недостаточностью (СН). Представлены данные основных исследований с использованием антитромботических средств, в которых участвовали пациенты с СН. Обсуждается сравнительная эффективность, безопасность и переносимость нефракционированных гепаринов, низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса. Ожидаются результаты двух исследований: **MAGELLAN** и **ADOPT**, в которых может определиться перспектива использования более удобных для применения **per os** антикоагулянтов — ингибиторов Ха фактора свертывания крови: ривароксабана и апиксабана. Привлечено внимание к низкой частоте применения антитромботических средств в профилактических целях.

Ключевые слова: венозный тромбоэмболизм, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность, низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, ингибиторы Ха фактора.

This review is focussed on the problem of venous thromboembolism in patients with heart failure (HF). The results of the major clinical trials of antithrombotic therapy in HF patients are presented. The authors discuss comparative effectiveness, safety, and tolerability of unfractionated heparins, low molecular weight heparins, and fondaparinux. The results of the two trials, **MAGELLAN** and **ADOPT**, are expected to clarify the clinical potential of such oral anticoagulants as rivaroxaban and apixaban (Factor Xa inhibitors). The problem of low rates of preventive antithrombotic administration is emphasized.

Key words: Venous thromboembolism, pulmonary artery thromboembolism, heart failure, low molecular weight heparin, unfractionated heparin, Factor Xa inhibitors.

Представление о проблеме

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ), включающий тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию ветвей легочной артерии (ТЭЛА) является распространенным и опасным осложнением сердечной недостаточности (СН). В крупных регистрах больных, госпитализированных с СН, частота смертельных исходов в период пребывания в стационаре составляла 4-7 % [1,2]. Среди причин этих исходов ТЭЛА занимает ведущее место [3]. В ретроспективном анализе National Discharge Survey, тромбоз глубоких вен и ТЭЛА были диагностированы у 1,03 % и у 0,73 % больных с СН, соответственно [4]. Эти данные скорее иллюстрируют недооценку реальной частоты ВТЭ, обусловленную ретроспективным характером анализа и тем, что значительная часть случаев ВТЭ является “немой”, т. е. не имеет клинических симптомов и остается нераспознанной до появления угрожающих жизни и фатальных осложнений. Гораздо более высокая, чем в ретроспективных регистрах, частота ВТЭ сообщается в результатах проспектив-

ных, клинических исследований по профилактике ВТЭ у больных терапевтического профиля. В этих исследованиях в подгруппах больных с СН, частота ТГВ в группе (гр.) больных, получавших плацебо, колебалась от 4,96 % до 14,6 % [5-7]. Не следует забывать, что большая частота ВТЭ в этих исследованиях по сравнению с исследованиями регистрового типа, может быть обусловлена более тщательным поиском признаков ВТЭ, включая использование инструментальных методов, прежде всего ультразвука, иногда — флебографии и радиоизотопной сцинтиграфии. Имеются убедительные доказательства взаимосвязи между степенью дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и риском развития ВТЭ. В одном из исследований типа “случай-контроль” выяснилось, что факт наличия СН увеличивает риск ТГВ в 2,6 раза, а наличие сниженной фракции ЛЖ (< 20 %) в 38,8 раза! [8].

Сходная с данными крупных, международных исследований частота венозных тромботических осложнений была отмечена при оценке госпитального периода у боль-

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: zkobalava@mail.ru

[Аверков О.В. — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Шевченко И.В. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии, Мирилашвили Т.Ш. — зав. 18 терапевтическим отделением ГКБ № 64, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Кобалава Ж.Д. (*контактное лицо) — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней].

ных с СН, лечившихся в одной из больниц г. Москвы. Она составила 13,1 % у мужчин и 17,1 % у женщин [9]. При этом ТЭЛА была ответственна за 12 % смертельных исходов у мужчин и 26 % госпитальных смертей у женщин.

Не секрет, что в обычной клинической практике нередко диагноз ТЭЛА появляется в истории болезни не при жизни больного, а уже после его смерти, как правило, внезапной (ВС). Сложность диагностики ВТЭ при СН обусловлена схожестью симптомов СН и ТЭЛА (затрудненное дыхание, сердцебиение, слабость) и СН и ТГВ (отеки нижних конечностей). Дополнительные трудности имеются в лабораторной диагностике: абсолютное большинство больных с декомпенсированной СН имеют повышенный уровень D-димера даже при отсутствии тромбозов.

По данным анализа аутопсийного материала признаки ВТЭ встречаются у 10 % больных, умерших в стационаре, при этом 75 % случаев госпитальных смертельных ТЭЛА приходится на больных терапевтического профиля, значительную часть которых составляют больные с СН [10,11]. Крайне важно, что развитие ВТЭ в период госпитализации больного с СН во многом определяет плохой клинический прогноз. Так в объединенном анализе исследований, посвященных оценке эффективности ингибиторов АПФ при СН (> 70 тыс), выяснилось, что ТЭЛА является пятой, по частоте распространения, причиной смерти [12]. В проспективном, когортном исследовании у 198 больных с тяжелой декомпенсированной СН развитие ТЭЛА было связано с большей продолжительностью госпитализации — в среднем 37,5 сут. vs 15,4 сут. при отсутствии ТЭЛА, и большей частотой комбинированной конечной точки наблюдения — смерть или повторная госпитализация: 72,2 % у больных с ТЭЛА и 43,9 % у больных без ТЭЛА [13].

При оценке аутопсийного материала у 152 больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), выявлены признаки ТЭЛА или большого круга кровообращения более чем в половине случаев [14]. Отдельными проблемами, связанными с ВТЭ при СН, являются посттромботические синдромы, “венозные” язвы кожи нижних конечностей, крайне высокая угроза повторных эпизодов ВТЭ и легочная гипертензия (ЛГ), во многом определяющая прогрессирование СН и ее резистентность к лечению [15,16].

Сердечная недостаточность как ФР венозных тромбозов и эмболий

Роль СН в качестве фактора риска (ФР) ВТЭ изучалась неоднократно. В исследовании SIRIUS (Sirolimus-Coated BX Velocity Ballon Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Coronary Artery Lesions) [17], проведенном во Франции, включены 1272 пациента с ранее диагностированными венозными тромбозомическими осложнениями (ВТЭО), обратившихся к врачам общей практики по другим причинам. Основной задачей исследования являлось определение ФР ВТЭ: СН оказалась третьим в структуре ФР ВТЭ (после ранее перенесенного эпизода ВТЭ и венозной недостаточности), на фоне которого его частота увеличивалась в 3 раза.

Основной задачей исследования FAST (The First Ambulatory Screening for Thromboembolism) [18] было определение распространенности ФР ВТЭ у пациентов, обратившихся к врачам общей практики в связи с другими заболеваниями. Наиболее значимым результатом исследования FAST оказалось обнаружение, как минимум,

1 ФР ВТЭ у 20 % пациентов, ≥ 2 ФР были выявлены у 35 % мужчин и 50 % женщин. Как и в предыдущем исследовании было установлено, что СН служит одним из важнейших ФР.

К сожалению, использование диагноза “Сердечная недостаточность” в качестве показания к профилактике ВТЭ имеет определенные сложности, особенно в период госпитализации. В случае нахождения больного с СН в стационаре, СН может быть как дополнительным ФР ВТЭ, так и основной причиной госпитализации. Кроме того, частое наличие множества сопутствующих ФР ВТЭ: пожилой и старческий возраст, обездвиженность, инфекции, онкозаболевания, артриты, у отдельного пациента увеличивает риск ВТЭ, но уводит наличие СН, как прямого показания к профилактике ВТЭ, на второй план.

В результатах нескольких клинических исследований продемонстрировано, что для СН характерен особенно высокий риск ВТЭ.

В рандомизированном, клиническом испытании (РКИ) MEDENOX (The recent Prophylaxis of Venous Thromboembolism in MEDical Patients With ENOXaparin) изучались эффективность и безопасность профилактического применения эноксапарина у большого количества пациентов, госпитализированных с острой терапевтической патологией. СН была диагностирована у 32 % и являлась непосредственной причиной госпитализации у 34 % [19]. При анализе подгрупп частота ТЭО в гр. плацебо колебалась от 13 % до 30 %, а у пациентов с СН составила 14,6 % [19]. Наибольший интерес представляет прямая зависимость между тяжестью СН III-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и риском ВТЭ. Исследование MEDENOX продемонстрировало, что применение клексана в дозе 40 мг/сут. позволяет на 63 % снизить риск развития ТЭО у стационарных больных терапевтического профиля.

В двух клинических испытаниях для профилактики ВТЭ у госпитализированных терапевтических больных использовались дальтепарин: исследование PREVENT (Prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients) [6] и фондапаринукс: исследование ARTEMIS (Arixtra for ThromboEmbolism Prevention in a Medical Indications Study) [7]. В оба исследования было включено значительное количество больных с СН (50 % в исследовании PREVENT и 25 % — в ARTEMIS). При этом в подгруппе больных СН, получавших плацебо, регистрировалась высокая распространенность ВТЭ — 4,2 % и 12,2 % соответственно.

Таким образом, СН является весьма распространенным ФР ВТЭ, имеющим большое практическое значение.

В сравнительно недавно опубликованном обзоре была продемонстрирована высокая частота (~ 9 %) ТЭЛА у больных, госпитализированных с СН; наиболее высокий риск отмечался у пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями — относительный риск (ОР) 8,4, иммобилизацией — ОР 5,4, ранее перенесенным эпизодом ВТЭ — ОР 4,4 и хроническими заболеваниями легких — ОР 3,3 [20].

Возможности профилактики ВТЭ у пациентов с СН

В 3 крупномасштабных, вышеупомянутых исследованиях были продемонстрированы эффективность и безопасность фармакологической профилактики у пациентов, госпитализированных с острой терапевтической патологией. Однако исследований, в которых прицельно изучалась

профилактика ВТЭ у пациентов с изолированной СН, до настоящего времени не проводилась.

Существующие данные получены у пациентов, госпитализированных с различными терапевтическими заболеваниями, среди которых распространенность СН составляет от 25 % до 50 % [5-7].

В двойном слепом исследовании MEDENOX 1102 пациента, госпитализированных с острой терапевтической патологией, были рандомизированы на получение эноксапарина в дозе 40 мг/сут., 20 мг/сут. или плацебо; продолжительность лечения составила 6–14 сут.; между шестью и четырнадцатью сут. (или ранее при клиническом подозрении на ТГВ) проводилась двусторонняя флебография [5].

В качестве первичной конечной точки были выбраны случаи ВТЭ, возникающие в течение первых 14 сут. от начала лечения. Частота ВТЭ составила 14,9 % в гр. плацебо, 15 % в гр. эноксапарина в дозе 20 мг/сут. и 5,5 % в гр. эноксапарина в дозе 40 мг/сут. В гр. эноксапарина в дозе 40 мг/сут. отмечалось статистически значимое снижение риска ВТЭ по сравнению с остальными гр. Суммарная частота геморрагических осложнений — 8,6 %, 11,7 % и 12,6 % для плацебо, 20 мг эноксапарина и 40 мг эноксапарина, соответственно, и частота тяжелых геморрагических осложнений были сопоставимы в 3 гр. При анализе подгрупп исследования MEDENOX была подтверждена большая эффективность эноксапарина у пациентов с СН по сравнению с общей популяцией — снижение ОР на 71 % и 63 %, соответственно [11]. Еще одной находкой данного анализа оказалось более выраженное уменьшение риска ВТЭ у больных с более тяжелой СН.

В двойном слепом исследовании PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism) 3700 пациентов, госпитализированных с острой терапевтической патологией, были рандомизированы к получению дальтепарина (5000 Ед) или плацебо [6]. Первичными конечными точками исследования служили симптоматический ТГВ, ТЭЛА как с фатальным, так и нефатальным исходом и бессимптомный тромбоз проксимальных глубоких вен, подтвержденный результатами ультразвукового исследования (УЗИ). В ходе исследования было продемонстрировано значительное снижение частоты случаев клинически значимого ВТЭ при использовании дальтепарина по сравнению с плацебо на 45 % — 2,77 % и 4,95 % ($p=0,0015$). В обеих гр. отмечалась низкая частота геморрагических осложнений: 0,49 % — для дальтепарина и 0,19 % — для плацебо; различия в частоте кровотечений между гр. не являлись статистически значимыми. В подгруппе пациентов с СН при введении дальтепарина по сравнению с плацебо отмечалось аналогичное снижение частоты случаев ВТЭ по сравнению с общей популяцией [21].

В исследовании THE PRINCE (The Thromboembolism Prevention in Cardiac or Respiratory Disease With Enoxaparin) 665 пациентов, госпитализированных в связи с тяжелой дыхательной или СН, были рандомизированы к получению эноксапарина (40 мг/однократно) или нефракционированного гепарина (НФГ) (5000 ЕД 3 раза в сут.) в течение 10 сут. [22]. В качестве скринингового исследования применялось определение Д-димера, пациентам с высоким уровнем Д-димера проводилась венография. ВТЭ регистрировался с частотой 10,4 % и 8,4 % в гр. эноксапарина и НФГ, соответственно (статистически незначимо), однако при анализе подгрупп у пациентов с СН отмечалась большая эффективность эноксапарина по сравнению с НФГ

— снижение частоты случаев ВТЭ на 40 % — 11 случаев на 113 больных в гр. эноксапарина и 15 случаев на 93 больных в гр. НФГ ($p=0,0139$). В гр. эноксапарина отмечалась тенденция к меньшей частоте геморрагических осложнений (1,5 % vs 3,6 % в гр. НФГ), в основном за счет меньшего количества гематом в месте инъекций. При использовании эноксапарина отмечалась более низкая частота повышения печеночных трансаминаз, в 2 раза реже отмечалась необходимость отмены антикоагулянта из-за нежелательных явлений.

Отношение к мерам профилактики венозных тромбозов и эмболий при СН в различных рекомендациях

Ряд рекомендаций научных сообществ рассматривают применение фармакологической профилактики ВТЭ у больных с СН как обязательное [23-26]. В рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца [27] СН не является показанием к применению антикоагулянтной терапии, в то время как в рекомендациях экспертов европейского общества кардиологов [28] указано, что поводом к назначению антикоагулянтов может быть лишь наличие фибрилляции предсердий (ФП), тромбоза полостей сердца или протезированных клапанов. Российские рекомендации по хронической [29] и острой [30] СН указывают на возможность профилактики ВТЭ с помощью антикоагулянтов, обозначая эноксапарин как предпочтительный. В российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО указывается на необходимость проведения медикаментозной профилактики ВТЭ всем остро заболевшим нехирургическим пациентам, госпитализированным в стационар с СН, а также всем пациентам с дополнительными ФР развития ВТЭО. Здесь же приведены рекомендуемые дозы различных антикоагулянтов для парентерального введения: НФГ, фондапаринукса, различных низкомолекулярных гепаринов (НМГ) без указания на преимущественное применение того или иного препарата [31].

Различия в отношении к профилактике ВТЭ при СН в рекомендательных документах связаны в основном с отсутствием результатов исследований, специально предназначенных для изучения эффективности антикоагулянтов у больных с СН как основной проблемой. За пределами некоторых документов, сфокусированных на длительном ведении больных с хронической СН, остается ведение этих больных в период ухудшения СН, приведшей к госпитализации.

Таким образом, различные указания в практических рекомендациях создают неопределенность в отношении профилактики ВТЭ у пациентов с СН, что может способствовать ограниченному применению профилактических мероприятий в клинической практике [32].

Режимы медикаментозной профилактики

Рекомендуемые режимы медикаментозной профилактики представлены в таблице 1. Основным источником информации о дозах и способах применения антикоагулянтов являются материалы восьмой конференции по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy) — наиболее авторитетного рекомендательного документа в области антитромботического лечения [26].

Использование НФГ с целью профилактики ВТЭ при СН основывается на результатах нескольких небольших и достаточно давних исследований. В начале 1980-х в исследовании Belch, et al. 180 больных, госпитализиро-

Режимы медикаментозной профилактики ВТЭ при СН

НФГ 5000 ЕД п/к 3 раза в сут или
Эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в сут. или
Дальтепарин 5000 ЕД п/к 1 раз в сут. или
Фондапаринукс 2,5 мг п/к 1 раз в сут. или
Варфарин, если назначен по другим показаниям, таким как ФП или механические протезы клапанов сердца или
Специальные компрессионные чулки/устройства прерывистого пневматического сжатия нижних конечностей для больных с противопоказаниями к антикоагулянтам
Следует рассмотреть возможность комбинации фармакологической и механической профилактики у больных с СН и высоким риском ВТЭ

ванных с СН, были рандомизированы к п/к применению НФГ по 5000 ЕД каждые 8 ч и к инъекциям плацебо. Было показано снижение частоты ТГВ с 26 % в гр. плацебо до 4 % в гр. вмешательства.

Профилактика ВТЭ при СН: нерешенные вопросы

В настоящее время некоторые вопросы относительно режимов профилактики, такие как, выбор оптимального препарата и оптимальная продолжительность, остаются нерешенными и требуют проведения дополнительных крупных многоцентровых исследований.

Оптимальная продолжительность профилактики

Сообщается об эффективности продленной профилактики у некоторых категорий хирургических больных, например, проходящих онкологические и ортопедические операции с очень высоким риском ТЭО. Длительная профилактическая антикоагулянтная терапия, возможно, является эффективной и у пациентов с СН, поскольку ограниченная подвижность пациента, а значит и риск ВТЭ, часто сохраняются после выписки. Продолжительность медикаментозной профилактики ВТЭ у пациентов, включенных в вышеперечисленные исследования, составляла < 2 нед.

Исследование EXCLAIM (Extended thromboprophylaxis with enoxaparin in acutely ill patients with prolonged periods of immobilization) считается первым, методически правильно проведенным исследованием, предназначенным для определения эффективности длительной профилактической терапии у большой когорты пациентов с острой терапевтической патологией, в т.ч. СН, и высоким риском ВТЭ [33]. EXCLAIM было проспективным, рандомизированным, двойным слепым, международным исследованием, в которое были включены 6 тыс. пациентов. После назначения эноксапарина в дозе 40 мг/сут. в течение 10±4 суток пациенты были рандомизированы на получение эноксапарина в той же дозе или плацебо в течение дополнительного периода 28±4 сут. В результатах исследования продемонстрирована эффективность продленной антикоагулянтной профилактики у терапевтических больных с высоким риском ВТЭ. Следует отметить, что эффективность такого подхода является очевидной и у пациентов с СН [34].

Оптимальная дозировка препаратов для профилактического приема

Исследование MEDENOX является единственным исследованием, в котором сравнивались 2 дозы НМГ (эноксапарин 20 мг/сут. или эноксапарин 40 мг/сут. или плацебо) у терапевтических пациентов [5]. Была продемонстрирована неэффективность низкой дозы НМГ, частота возникновения событий при приеме которой не отличалась от таковой при приеме плацебо; частота ВТЭ составила 15 % в обеих гр., в гр., получавшей эноксапарин в дозе 40 мг/сут., отмечалось ее снижение до 5,5 % при

отсутствии геморрагических осложнений. Показана эффективность профилактического применения НМГ у терапевтических пациентов при использовании более высоких доз препарата. В клинических исследованиях отражены эффективность и безопасность следующих профилактических доз НМГ у пациентов с острой терапевтической патологией (дальтепарин 5000 МЕ/однократно) [35] и обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), требующей механической вентиляции — надрупарин, 3800 МЕ/однократно у пациентов с массой тела (МТ) < 70 кг и 5700 МЕ/однократно у пациентов с МТ > 70 кг) [36].

Таким образом, сравнительный поиск эффективной дозы проводился только для эноксапарина. Оптимальная по эффективности и безопасности доза других антикоагулянтов остается неопределенной и требует уточнения, особенно у пациентов с декомпенсацией СН, сопровождающейся серьезными нарушениями функции почек и печени.

Другие антикоагулянты

Для профилактики тромбозов у терапевтических пациентов из “негепаринов” исследовался только фондапаринукс. В двойном слепом исследовании ARTEMIS [7] приняли участие 849 пациентов > 60 лет, госпитализированные в связи с СН, дыхательной недостаточностью, острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, требующими иммобилизации на ≥ 4 сут. Пациенты были рандомизированы к получению фондапаринукса (2,5 мг/сут. п/к, однократно) или плацебо в течение 6–14 сут. Первичная конечная точка включала комбинацию бессимптомного ТГВ, диагностированного посредством венографии, и клинически значимые тромботические осложнения (ТЭЛА, ТГВ). Суммарная частота ТЭО составила 5,6 % в гр. фондапаринукса и 10,5 % в гр. плацебо, данное различие являлось статистически значимым ($p=0,029$), отношение шансов (ОШ) — 0,49. Частота больших кровотечений была низкой в обеих гр. и составила 0,2 %. В подгруппе с СН отмечалось аналогичное снижение частоты ВТЭ на фоне инъекций фондапаринукса с практически одинаковым риском геморрагических осложнений.

Серьезные ожидания связаны с новыми антитромботическими средствами, прежде всего с ингибиторами Ха фактора, предназначенными для приема *per os*. Два представителя этого класса антикоагулянтов, апиксабан и ривароксабан, испытываются у больных с острой терапевтической патологией. Значительную часть больных в каждом из 2 крупных исследований составляют больные с СН, а в роли препарата сравнения выступает эноксапарин. Включение > 8 тыс. больных в исследование MAGELLAN (Multicenter, rAndomized, parallel Group Efficacy and safety study for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients comparing rivaroxaban with enox-

арарин) с ривароксабаном завершено летом 2010г, а представление результатов ожидается в первой половине 2011г. Включение > 6 тыс. больных в исследование ADOPT (Arixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis) с апиксабаном завершилось в феврале 2011г. В случае успеха новых антикоагулянтов речь пойдет о применении более удобных препаратов (прием per os 1 (ривароксабан) или 2 (апиксабан) раза в сут.) и о возможности более длительного применения профилактики ВТЭ (30-35 сут.) с распространением профилактики на амбулаторный этап лечения СН.

Парадоксальное отношение к профилактике венозных тромбозов и эмболий при СН

Главным парадоксом в организации профилактики ТГВ и ТЭЛА следует признать несоответствие между имеющимися возможностями, отраженными в действующих рекомендательных документах и их использованием в реальной практике. В одном из крупнейших и серьезнейших регистров, известном под акронимом ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), обнаружили, что из 71316 больных с СН, подходящих для применения мероприятий по предотвращению ВТЭ, подобные мероприятия были использованы только у 21847 (31 %) [37]. Назначить профилактическое лечение в должном виде оказалось еще сложнее. Анализ базы данных PREMIER, показал, что из 34286 больных, госпитализированных с СН, у 79 % применялись какие-либо меры по профилактике ВТЭ, но только у 15,8 % больных эти меры реализовывались в соответствии с действующими рекомендациями (речь идет о правильном выборе лекарственного препарата, правильной дозировке и должной продолжительности лечения) [38].

Таким образом, налицо очевидное противоречие. С одной стороны, ТЭЛА не без оснований занимает первое место среди потенциально "предотвратимых" причин внутрибольничных смертей при СН, с другой стороны частота использования антитромботических вмешательств с доказанной пользой их применения для профилактики ВТЭ в реальной клинической практике остается неприемлемо низкой [39-42]. Несмотря на доступность эффективных средств профилактики ВТЭ и указания рекомендательных документов на необходимость подобной профилактики, при лечении больных с СН мероприятия по пре-

дотвращению ВТЭ большинством врачей не рассматриваются в качестве приоритетных, т. к. эти мероприятия не оказывают прямого влияния на течение СН и риск смерти, связанный с ее прогрессированием, и не имеют своей целью оказать симптоматическое действие (облегчить одышку, устранить отеки). Нередко субъективные соображения об увеличении риска кровотечений и потенциальные трудности по организации такого лечения и наблюдению за больными удерживают врачей от назначения антикоагулянтов даже там, где они могут принести несомненную пользу. Среди тех больных, которым подобное лечение назначается, оно не всегда оказывается адекватным, т.к., руководствуясь вышеуказанными соображениями, врачи используют меньшие дозы или недостаточную продолжительность лечения антикоагулянтами. Подобное отношение практических врачей обусловлено не только недостаточной информированностью о достижениях в области профилактики и лечения венозных тромбозов и тромбоемболий, но и объективными недостатками некоторых официально рекомендованных антитромботических средств, прежде всего НФГ.

Заключение

Распространенность венозных тромбозов и ВТЭ у больных, госпитализированных с СН, является достаточно высокой. Большинство пациентов с СН имеют множественные ФР ВТЭ, значительная часть эпизодов которого протекает без клинических симптомов, но несет в себе угрозу ТЭ. Развитие ТГВ и ТЭЛА в период госпитализации сопряжено с повышенным риском смерти, плохим ближайшим и отдаленным прогнозом, снижением КЖ.

Своевременная медикаментозная профилактика венозных тромбозов и ТЭ у больных, госпитализированных с СН, позволяет значительно снизить вероятность ВТЭ, но используется с неприемлемо низкой частотой.

Среди изученных антикоагулянтов, НМГ, и прежде всего эноксапарин, назначенные с целью профилактики венозных тромбозов при СН, выглядят более предпочтительными, т. к. имеют более серьезную доказательную базу, особенно убедительную на уровне оценки различных доз препарата и различной продолжительности применения эноксапарина.

Литература

1. Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23,505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. *Am Heart J* 2003; 146: 258-64.
2. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 572-80.
3. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. *Am J Med* 2008; 121: 935-42.
4. Beemath A, Stein PD, Skaf E, et al. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 793-5.
5. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 341-6.
6. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-9.
7. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325-9.
8. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 810-6.
9. Терешенко С.Н., Демидова И.В., Левчук Н.Н., Кобалава Ж.Д. Клинико-статистический анализ хронической сердечной недостаточности. *Тер архив* 1999; 1: 42-6.
10. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302: 709-11.
11. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism: the Framingham study. *Am J Med* 1983; 74: 1023-8.
12. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1450-6.
13. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Acute pulmonary

- embolism is an independent predictor of adverse events in severe decompensated heart failure patients. *Chest* 2007; 131: 1838-43.
14. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. **Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients.** *Am J Cardio* 1987; 60: 1340-55.
15. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28 (suppl 2): 3-13.
16. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. **Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism.** *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
17. Samama MM; An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160: 3415-20.
18. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al: The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicenter, cross-sectional, observational study on risk factors of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3: 1459-66.
19. Samama M, Cohen A, Darmon M, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
20. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al: Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005; 128: 2576-80.
21. Cohen AT, Turpie AG, Leizorovicz A, et al: Thromboprophylaxis with dalteparin in medical patients: which patients benefit? *Vase Med* 2007; 12: 123-8.
22. Kleber EX, Witt C, Vogel G, et al., THE-PRINCE Study Group: Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145: 614-21.
23. Gruppo di lavoro per le linee guida sul tromboembolismo venoso della Societa Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi: Profilassi del tromboembolismo venoso in medicina. *Haematologica* 2003; 88(suppl 18): 50-3.
24. Geerts WH, Pineo GP, Heit JA, et al. **Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.** *Chest* 2004; 126(suppl): 338S-400.
25. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology, Union Internationale de Phlebologie: Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
26. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Ches.* 2008; 133 (6 suppl): 381S-453.
27. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119(14): e391-479.
28. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
29. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2010; 11 1 (57).
30. Моисеев В.С., Терешенко С.Н., Павликова Е. П., Явелов И.С. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(6): Приложение 1.
31. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2010; 4 (2); 26, 28-35.
32. Ageno W, Squizzato A, Ambrosini F, et al: **Thrombosis prophylaxis in medical patients: a retrospective review of clinical practice patterns.** *Haematologica* 2002; 87: 746-50.
33. Hull R, Schellong S, Tapson V, et al: Extended thromboprophylaxis with enoxaparin in acutely ill patients with prolonged periods of immobilisation: the EXCLAIM Study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 31-8.
34. Hull R, Schellong S, Tapson V, et al: Extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. *J Thromb Haemost* 2007; 5(suppl 2): OS00L.
35. Alehagen U, Dahlstrom U, Lindahl TL: Elevated D-dimer levels is an independent risk factor of cardiovascular death in outpatients with symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1250-8.
36. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al: Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-14.
37. Jois-Bilowich P, Michota F, Bartholomew JR, et al.; Adhere Scientific Advisory Committee and Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail* 2008; 14: 127-32.
38. Amin AN, Lin J, Yang G, Stemkowski S. Examining the rate of appropriate, ACCP-recommended VTE prophylaxis use in heart failure patients. *J Card Fail* 2008; 14: S83.
39. Rashid ST, Thursz MR, Razvi NA, et al. Venous thromboprophylaxis in UK medical inpatients. *J R Soc Med* 2005; 98: 507-12.
40. Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol* 2005; 78: 167-72.
41. Kahn SR, Panju A, Geerts W, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007; 119: 145-55.
42. Yu HT, Dylan ML, Lin J, et al. **Hospitals' compliance with prophylaxis guidelines for venous thromboembolism.** *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 69-76.

Поступила 18/03-2011

Артериальная гипертензия и метаболический синдром. Особенности антигипертензивной терапии

Л.И. Абасова*, Р.Л. Дашдамиров, А.Б. Бахшалиев

НИИ кардиологии Азербайджанской Республики. Баку, Республика Азербайджан

Arterial hypertension and metabolic syndrome: specifics of antihypertensive therapy

L.I. Abasova*, R.L. Dashdamirov, A.B. Bakhshaliev

Research Institute of Cardiology. Baku, Azerbaijan

Представлены систематизированные литературные сведения, освещающие некоторые вопросы гуморальных нарушений при артериальной гипертензии (АГ), а также продемонстрированы аспекты взаимосвязи АГ с отдельными составляющими метаболического синдрома (МС). На основе результатов многоцентровых, рандомизированных исследований показана целесообразность применения антигипертензивных препаратов, обладающих благоприятным метаболическим профилем, и, в частности, блокаторов медленных кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и селективных агонистов имидазолиновых рецепторов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, антигипертензивная терапия.

This review summarizes the literature evidence on humoral disturbances in arterial hypertension (AH), as well as on AH interrelationship with individual components of metabolic syndrome (MS). Based on the results of multi-centre randomised trials, the rationale for the use of antihypertensive agents with favourable metabolic profile is demonstrated, in particular, for antagonists of slow calcium channels, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and selective imidazoline receptor agonists.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, antihypertensive therapy.

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) сопровождается различными эндокринными и метаболическими нарушениями, такими как повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперхолестеринемия (ГХС), инсулинорезистентность (ИР), с компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ), способствующими развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Не вызывает сомнения тот факт, что происхождение и течение АГ зависит от сложного соотношения активации ряда прессорных и депрессорных механизмов, а также перегрузок механизмов волюморегуляции и состояния почечной гемодинамики. К прессорным факторам или факторам, которые прямо или косвенно повышают артериальное давление (АД), относят: вазопрессин, ангиотензин II (АТ II), катехоламины, эндотелины (ЭТ), простагландины F₂, гистамин, тромбоксан A₂ (TxA₂), лейкотриены C₄ и D₄ и др. На сосудистый тонус влияют также осморегулирующие факторы и состояние сосудистой стенки (ионная проницаемость ее мембраны, пролиферация интимы). Действию перечисленных вазоактиваторов противостоят вазодепрессорные системы — простагландины E, эндотелиальный релаксирующий фактор, система оксид азота (NO) [2]. Имеются данные о том, что

ИР и повышенная чувствительность к Na⁺ связаны между собой. Почти 2/3 больных с первичной АГ с самого начала болезни и независимо от величины массы тела (МТ), имеют ИР. Другими индикаторами ИР являются гиперурикемия, гипертриглицеридемия (ГТГ) и жировая печень, наследственная отягощенность по ССЗ и толщина подкожно жирового слоя [3]. По некоторым данным, риск развития болезней, связанных с ожирением (Ож), в большей степени (ст.) зависит от характера распределения жира и в меньшей от ст. Ож. Оказалось, что сосудистые осложнения более характерны для больных с преимущественным накоплением жира на туловище и в брюшной полости (висцеральное, или верхнее ожирение) и менее типичны для больных с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (глютеофemorальное, или нижнее ожирение). Повышение АД и ИР чаще наблюдаются у больных с абдоминальным типом Ож. Механизм данного явления связывают с тем, что адипоциты интраабдоминальной клетчатки исходно более чувствительны к липолитическому действию катехоламинов и менее чувствительны к антилиполитическому действию инсулина [17]. Полагают, что механизмы, лежащие в основе различий распределения жира, связаны с нарушением обмена

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: mic_amu@mail.ru

[Абасова Л.И. (*контактное лицо), Дашдамиров Р.Л., Бахшалиев А.Б.].

глюкокортикоидов и андрогенов. Длительное повышение концентрации глюкозы (помимо нарушения баланса окислительно-восстановительных процессов, усиления свободно радикальных реакций, гликолизирования) приводит к усилению биосинтеза таких компонентов базальной мембраны сосудов, как фибронектин, коллаген IV типа и ламинин, что, вероятно, и вызывает ее утолщение (важный патоморфологический признак изменения сосудистой стенки). Вследствие этого у лиц с Ож вероятность развития АГ на 50 % выше, чем у лиц с нормальной массой тела (МТ), и органы-мишени АГ у них поражаются гораздо раньше, а их изменения значительно более выражены, чем при АГ без Ож. Установлено также, что у больных среднего возраста с избыточной МТ (ИзМТ) риск развития АГ увеличен в 3 раза, а у молодых людей — в 6 раз [4].

Аспекты взаимоотношений синдрома АГ с такими факторами, как ИзМТ, нарушения липидного и пуринового обменов, ИР, интолерантность к глюкозе (НТГ), представлены в многочисленных литературных источниках. Сопряженность АГ выявлялась как с отдельными из перечисленных факторов, так и с их совокупностью [2-4]. Эти связи изучены настолько, что результаты позволяют говорить о заимообусловленности этих процессов. Наиболее ярко эти параллели обобщены и интегрированы в так называемом метаболическом синдроме (МС).

Частота заболеваний, связанных с ИР, особенно увеличилась за последние 20 лет. Объяснение этому видят в усилении действия таких свойственных современному образу жизни факторов, как ИзМТ, гиподинамия, неблагоприятная наследственность, чрезмерное потребление с пищей насыщенных жиров. Полная картина МС объясняется совместным наличием: ИР; ИзМТ с преимущественным отложением жира на туловище; эссенциальной АГ; умеренным повышением уровня общего холестерина (ОХС), при сниженном содержании ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП); ГТГ; НТГ; нарастающей до явного сахарного диабета (СД); гиперурикемии (подагры). При этом считается, что эти признаки имеют единое происхождение, ключевую роль в котором играет первичная (вероятно, генетически обусловленная) тканевая ИР. Благодаря сочетанию всех этих признаков пациенты с МС имеют чрезвычайно высокий риск развития атеросклероза и ССЗ. В аспекте проблемы связи между вышеперечисленными признаками следует сказать, что даже при изолированной эссенциальной АГ может иметь место ГИ [8].

Известно, что антигипертензивная терапия (АГТ) оказывает влияние на метаболические нарушения у больных АГ. Под влиянием терапии некоторыми блокаторами β -адренергических рецепторов (β -АБ) было выявлено прогрессирование ИР, возрастание уровня инсулина и снижение скорости метаболического клиренса глюкозы в сыворотке крови в сравнении с показателями до начала лечения. К сожалению, периферический антиадренергический эффект β -АБ, который ответствен за благоприятные сердечно-сосудистые последствия их применения, не обеспечивает позитивных эффектов на углеводный и липидный обмены и даже может способствовать прогрессированию метаболических нарушений и увеличению МТ. В то же время у пациентов, получающих терапию блокаторами медленных кальциевых каналов (АК) или ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), было установ-

лено снижение уровня инсулина и степени (ст.) ИР [7]. Благоприятный метаболический профиль ИАПФ и АК был показан в крупном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [12], где лизиноприл и амлодипин обеспечивали меньшее число развития новых случаев СД в сравнении с хлорталидоном. В другом исследовании число тучных пациентов, у которых удалось добиться нормализации АД, в группе (гр.) лизиноприла было достоверно выше, чем в гр. гидрохлоротиазида (Гхт), хотя последний использовался в дозах до 50 мг/сут. [15]. При этом уровень глюкозы в сыворотке крови в гр. лизиноприла снижался, а в гр. Гхт, напротив, повышался. Уровень калия в гр. лизиноприла практически не менялся, тогда как в гр. Гхт он достоверно снизился. Это дает основание рекомендовать лизиноприл для лечения АГ у тучных пациентов. Метаболическая нейтральность дигидропиридиновых АК делает их комбинацию с ИАПФ одной из самых перспективных для лечения больных АГ и с МС [5,12].

Таким образом, вновь растет интерес к препаратам, способным, помимо собственно антигипертензивного действия, оказывать благоприятный эффект на углеводный и липидный обмены в рамках МС. Это становится еще более актуальным, принимая во внимание тот факт, что ни один из основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) не обеспечивает патогенетического воздействия на формирование ИР, а именно: подавления гиперактивности симпатической нервной системы (СНС) [9]. Между тем взаимосвязь между СНС и эссенциальной АГ во всем спектре ее клинических проявлений очевидна, механизмы ее патогенеза предполагают либо повышение симпатической активности, либо снижение парасимпатической, но с абсолютным или относительным увеличением гиперсимпатикотонии. Было показано, что активация СНС имеет значение не только на ранних стадиях формирования АГ, но и вносит свой вклад в формирование сердечно-сосудистого риска (ССР) в дальнейшем [11]. Одним из свидетельств в пользу роли активации СНС при АГ может служить отсутствие таковой при вторичных формах АГ, что, в свою очередь, может быть одним из объяснений отсутствия вторичных метаболических нарушений при симптоматических АГ. Известно, что высококалорийная диета повышает функцию СНС и АД. Дополнительным и очень мощным фактором, способствующим повышению активности СНС, является малоподвижный образ жизни [13]. По всей вероятности, общим связующим звеном между негативными аспектами современного образа жизни и развитием указанных ФР является гиперактивность СНС [9]. Следовательно, терапевтический подход, обеспечивающий снижение активности СНС, представляется весьма привлекательным для уменьшения отрицательного влияния ФР и снижения темпов возникновения и прогрессирования АГ и ее сердечно-сосудистых осложнений [15]. Препараты центрального действия, которые воздействуют, прежде всего, на симпатическое звено регуляции сосудистого тонуса, снижая периферическое сосудистое сопротивление, первоначально были созданы, исходя из роли гиперактивности СНС в патогенезе АГ [6]. Но большое количество побочных эффектов (ПЭ), характерных для стимуляции центральных α_2 -адренорецепторов, ограничивало широкое приме-

нение центральных препаратов первого поколения, таких как клонидин и гуанфацин. Новое поколение препаратов, представленное рилменидином и моксонидином, выгодно отличается селективностью в отношении имидазолиновых рецепторов и, соответственно, слабой выраженностью ПЭ, что обеспечивает “ренессанс” этой гр. лекарственных средств [18].

Селективные агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) сегодня все чаще называют препаратами выбора в лечении больных с МС, т. к. для них показано снижение ИР и благоприятное воздействие на обмен липидов [10]. В последних исследованиях показано, что рилменидин не только не оказывает неблагоприятного воздействия на липидный и углеводный обмены, но уменьшает проявления ИР и НТГ и при длительном применении приводит к благоприятным в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений изменениям показателей липидного спектра крови [1,14]. В связи с этим нарушения липидного обмена наряду с ИР могут служить показаниями к применению моксонидина и рилменидина в качестве монотерапии АГ или в комбинации с другими метаболически нейтральными препаратами.

Литература

1. Небиеридзе Д.В. Рилменидин — один из первых представителей агонистов имидазолиновых рецепторов: новые возможности лечения артериальной гипертензии. *Артер гиперт* 2002; 8 (4): 147-50.
2. Суслина З.А., Ионова В.Г., Танащян М.М. и др. Дисрегуляция гемореологии и гемостаза при артериальной гипертензии. *Кардиоваск тер профил* 2003; 4: 54-7.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. Москва 2004; 163 с.
4. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. *Метаболический синдром*. Москва 2004; 141с.
5. Balazsi I, Takacs J. The effect of lisinopril on hypertensive patients suffering in diabetic nephropathy. *Diabetologia Hungarica* 1999;7(2): 101-6.
6. Bousquet P, Dontenwill M, Grenay H, Feldman J. Imidazoline Receptors in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (suppl. 4): 21-5.
7. Brown Mi, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-action calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
8. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
9. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic Overactivity in Hypertension: a Moving Target. *Am J Hypertens* 1996; 9: 113-20.
10. Krentz AJ, Evans AJ. Selective Imidazoline Receptors Agonists for Metabolic Syndrome. *Lancet* 1998; 351: 152-4.
11. Litchell H. Metabolic effects of antihypertensive drugs interacting with sympathetic nervous system. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. A): 53-7.
12. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
13. Rabbia F, Martini G, Genova CG, et al. Antihypertensive drugs and sympathetic nervous system. *Clin Exp Hyperens* 2001; 23: 101-11.
14. Reid JL. Update on Rilmenidine: Clinical Benefits. *Am J Hypertens* 2001; 14: 322-4.
15. Reisin E. TROPHY study. *Hypertens* 1997; 30(1): 140-5.
16. Seccia TM, Vulpis V, Ricci S, et al. Antihypertensive and metabolic effect of amlodipine in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Clin Drue Invest* 1995; 9 (1): 16-21.
17. Thakur V, Richards R, Reisin E. Obesity, hypertension, and the heart. *Am J Med Sci* 2001; 3.
18. Van Zwieten PA. The Renaissance of Centrally Acting Antihypertensive Drugs. *J Hypertens* 1999; 17(suppl. 3): 15-21.

Заключение

Суммируя вышеизложенное, можно сделать следующие основные выводы по анализируемой проблеме:

АГ сопровождается различными эндокринными и метаболическими нарушениями, ключевую роль в которых играет первичная (вероятно, генетически обусловленная) тканевая ИР. Предполагают также, что в основе ИР лежит гиперактивность СНС. При этом гиперактивация СНС имеет значение не только на ранних стадиях формирования АГ, но и вносит свой вклад в формирование ССР в дальнейшем.

В связи с этим, терапевтический подход, обеспечивающий снижение активности СНС и ИР, представляется весьма привлекательным для уменьшения отрицательного влияния ФР и снижения темпов возникновения и прогрессирования АГ и ее сердечно-сосудистых осложнений. В то же время у пациентов, получающих терапию АК, ИАПФ или АИР, было установлено снижение уровня инсулина и ст. ИР.

Следовательно, в качестве первой линии АГТ больным АГ с МС могут быть рекомендованы препараты, обладающие благоприятным метаболическим профилем: ИАПФ, АК и АИР.

Поступила 02/08-2010

Тактика лечения при неэффективности монотерапии статинами

И.В. Сергиенко

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Москва, Россия

Ineffective statin monotherapy: alternative therapeutic strategy

I.V. Sergienko

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Представлены механизмы воздействия на всасывание холестерина. Рассмотрены ограничения при проведении монотерапии статинами и преимущества использования комбинации статин + эзетимиб.

Ключевые слова: эзетимиб, всасывание холестерина, белок, переносящий эфиры холестерина, холестерол эстераза, ацил коэнзим А холестерол ацилтрансфераза, белок Неймана-Пика, тип II.

The paper describes the main mechanisms affecting cholesterol absorption. The limitations of statin monotherapy and the benefits of combined therapy with a statin and ezetimibe are discussed.

Key words: Ezetimibe, cholesterol absorption, cholesteryl ester transfer protein, cholesterol esterase, acyl-CoA: cholesterol acyltransferase, Niemann-Pick C1-like 1 protein.

Несмотря на усилия кардиологов ситуация с лечением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России оставляет желать лучшего. Проблемой является не только недостаточная коррекция факторов риска (ФР), недооценка возможности развития осложнений, но и то, что врачи зачастую не используют имеющиеся в их арсенале средства. Ситуация с применением статинов в России благодаря усилиям ведущих кардиологов и таких организаций, как Всероссийское Научное Общество Кардиологов (ВНОК) и Национальное Общество по изучению Атеросклероза постепенно оптимизируется, но и по сей день далека от совершенства. Однако в ряде случаев монотерапия статинами не позволяет достигнуть целевых уровней показателей липидного спектра. У врачей вызывают вопросы противопоказания к назначению статинов (например, при > 3-х кратном повышении уровня печеночных трансаминаз). Как правило, в таких случаях пациенты вообще не получают гиполипидемическую терапию.

В большом количестве работ, опубликованных за последнее время, уделяется внимание дополнительным возможностям снижения сердечно-сосудистого риска (ССР). В экспериментальных исследованиях было показано, что имеются и иные пути воздействия на липидный спектр, помимо блокирования 3-гидрокси 3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМКА) [1].

Другим перспективным путем, помимо снижения синтеза эндогенного холестерина (ХС), явилось умень-

шение его всасывания. Сначала это нашло отражение в рекомендациях по диете. Алиментарное снижение потребления продуктов, богатых ХС, действительно позволяет снизить уровень ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Однако вклад диеты в нормализацию уровня липидов незначителен и не позволяет обойтись без медикаментозной терапии.

В последнее время делается акцент на усиление обратного транспорта ХС, поскольку это позволяет снизить уровень ХС ЛНП. Обратный транспорт ХС регулируется липопротеинами высокой плотности (ЛВП). При этом ХС из тканей транспортируется в печень, где выводится в желчь; усиление обратного транспорта наряду с блокированием синтеза и реадсорбции ХС открывает новые перспективы в снижении риска ССЗ. Необходимость повысить уровень ЛВП привела к разработке лекарственного препарата Торсетрапид, который является ингибитором белка, переносящего эфиры ХС — СЕТР. Этот препарат действительно значительно повышал уровень ЛВП, хотя имел побочные эффекты (ПЭ) [2]. Не до конца изученным остается вопрос, усиливают ли ингибиторы СЕТР обратный транспорт ХС [3,4].

Наиболее значимыми оказались соединения, блокирующие всасывание ХС. Переломным моментом считают 1997г, когда фирма Schering-Plough опубликовала данные о препарате, названном эзетимиб. Данный препарат появился в результате продолжения исследований по ингибированию ацил коэнзим А холестерол ацилтрансферазы

©Сергиенко И.В., 2011
e-mail: igorcardio@mail.ru
Тел.: 495)414-72-86,
8-903-149-22-53

[Сергиенко И.В. — с.н.с. отдела проблем атеросклероза].

[5]. Эзетимиб позволял блокировать всасывание 90 % ХС, поэтому по настоящее время он остается единственным препаратом подобного типа действия [5]. Позднее был выявлен белок, “ответственный” за первичное всасывание ХС — NPC1L1 (Niemann-Pick 1 type 1 — белок Неймана-Пика, тип 1), ингибитором которого является эзетимиб [6,7]. Разработка этого препарата позволила совершить прорыв, как в блокировании всасывания ХС, так и в изучении метаболизма липидов. Появилась новая возможность в лечении гиперхолестеринемии (ГХС) и, соответственно, в снижении риска развития ССЗ и их осложнений.

Эзетимиб (Эзетрол®, Zetia®, МЕРК, США) стал широко использоваться за рубежом у больных, у которых не удавалось достичь целевых уровней липидов на фоне монотерапии статинами или назначение статинов которым было невозможно из-за ПЭ [8].

Эзетимиб накапливается в кишечнике и метаболизируется в форму, имеющую крайне высокую аффинность к ворсинкам печени, кроме того, он слабо выводится из кишечного-печеночного циркуляторного русла, что позволяет поддерживать его высокую концентрацию при первом приеме. Таким образом, эзетимиб действует в кишечнике, не адсорбируется, высоко эффективен, несмотря на низкую концентрацию в крови. Следовательно, риск ПЭ минимален.

Возможные трудности при монотерапии статинами

Статины были исследованы в огромном количестве клинических и экспериментальных работ. При этом отмечено, что ответ на терапию индивидуально варьирует у пациентов. Объяснением являются внешние и внутренние (генетически обусловленные) факторы. Внешние факторы — недостаточная комплаентность, диета, сопутствующая терапия. Действительно, пациенты могут забывать принимать статины или считать, что можно делать перерывы. На фоне приема статинов больной может нарушать диету, употреблять грейпфрутовый сок. Одновременное назначение таких препаратов как циклоsporин, эритромицин, кетоконазол, фелодипин, нифедипин, верапамил, варфарин изменяет реакцию на терапию статинами. Все эти факторы поддаются корректровке, в отличие от внутренних факторов, среди которых следует отметить скорость биосинтеза и всасывания ХС, мутации гена рецепторов ЛНП, мутации гена апопротеинов (апо)-В-100, полиморфизм ферментов СУР и транспортных белков, полиморфизм апоЕ. На рисунке 1 показан индивидуальный ответ в виде снижения ХС ЛНП на терапию аторвастатином в дозе 10 мг/сут. [9]. В среднем уровень ХС ЛНП снижается, однако у ряда больных ответ крайне незначителен.

Это подтверждено анализом исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [10]. Средний уровень ХС ЛНП в группе (гр.) больных, получавших розувастатин в дозе 40 мг/сут., снизился на 55 %, а в гр. больных, принимавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут., на 53 %, у ряда больных снижение ХС ЛНП было недостаточным или даже отсутствовало.

Факторы, влияющие на всасывание и синтез ХС можно разделить на генетические, патофизиологические и терапевтическими. Среди последних, особое место занимает терапия статинами и эзетимибом. Количественно оценить синтез и всасывание ХС позволяют маркеры синтеза — латостерин и маркеры всасывания — кампасте-

рин. Возникает закономерный вопрос — можно ли использовать эти маркеры и их отношение (латостерин/кампостерин) для прогнозирования реакции на терапию статинами. Это было бы крайне полезно для предварительной оценки индивидуального ответа. К сожалению, анализ исследований STELLAR и ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances atherosclerosis regression) показал, что исходные уровни маркеров всасывания и синтеза ХС не позволяют прогнозировать снижение ХС ЛНП в ответ на лечение аторвастатином или розувастатином у пациентов с ГХС [10] и на терапию симvastатином или комбинацией эзетимиб + симvastатин у пациентов с семейной ГХС (СГХС).

Ингибирование синтеза ХС позволяет снизить его уровень на 20-60 %. Логично предположить, что по принципу отрицательной обратной связи в ответ на это может усиливаться всасывание. Это было доказано при измерении маркеров всасывания на фоне терапии аторвастатином [10,11], правастатином [12], розувастатином [13] и симvastатином [14]. На рисунке 2 продемонстрировано, что терапия аторвастатином в разных дозах снижая синтез ХС, повышает уровень маркеров всасывания [11].

Аналогичные данные получены при изучении влияния разных доз розувастатина на маркеры синтеза и всасывания ХС [13].

Эзетимиб блокирует всасывание ХС и других стеролов в щеточной кайме кишечника. В энтероцитах снижается количество ХС, идущего для построения хиломикрон. Схематично влияние эзетимиба на захват ХС показано на рисунке 3. Эзетимиб блокирует переносчик ХС белок NPC1L1, нарушая таким образом транспорт ХС через мембрану энтероцита.

В 2002г были опубликованы данные о влиянии эзетимиба на скорость всасывания ХС. Исследование было плацебо-контролируемым. Показано, что скорость всасывания фракционированного ХС варьирует от 24,9 % до 74,7 % при терапии плацебо и от 2,3 % до 48,7 % при терапии эзетимибом. Через 2 нед. лечения среднее всасывание фракционированного ХС составило 22,7 % в гр. эзетимибы и 49,8 % в гр. плацебо, т. е. при применении эзетимиба всасывание ХС снижалось на 54 % ($p<0,001$) (рисунок 4). При этом значительно возросло выведение нейтральных стероидов, несколько усилилось выведение кислых стероидов и, как следствие, возрос синтез ХС [15].

Потребление ХС было одинаковым в оба периода терапии. В гр. плацебо среднее выведение нейтральных стеролов равно ~ 1 г/сут., в результате чего среднее количество синтезируемого ХС составило 931 мг/сут. На фоне эзетимиба увеличение выведения нейтральных стеролов с калом на 72 % привело к увеличению синтеза ХС на 89 %. Также наблюдалось небольшое, но статистически достоверное увеличение выведения кислых стеролов.

Важный вопрос, связанный с применением эзетимиба в клинике — имеет ли смысл назначать этот препарат строгим вегетарианцам? Действительно, если алиментарно ХС практически не поступает, то зачем блокировать его всасывание. В 2006г было выполнено исследование по влиянию терапии эзетимибом на синтез и всасывание ХС у строгих вегетарианцев. Результаты представлены в таблице 1 [16]. Эзетимиб достоверно снижал всасывание ХС даже у вегетарианцев, что вело к увеличению его синтеза. Под воздействием этого препарата возрастало выведение нейтральных и кислых стеролов.

Подавление всасывания ХС на фоне лечения эзетимибом ведет к увеличению его синтеза. В то же время было показано, что наиболее эффективное снижение уровня ХС под действием статинов наблюдается у пациентов с максимальным снижением маркеров синтеза и у пациентов с максимальным снижением маркеров всасывания [10]. Таким образом, блокирование синтеза ХС увеличивает его всасывание, а блокирование всасывания увеличивает его синтез.

В тех случаях, когда назначение статина не позволяет достичь целевых уровней ХС ЛНП, можно увеличить его дозу. Однако повышение дозы в 2,4 и 8 раз не приводит к аналогичному снижению ХС ЛНП. Каждое удвоение дозы позволяет снизить уровень ХС ЛНП дополнительно на 6 % («правило шести»).

Поэтому увеличение дозы статина не во всех случаях позволяет добиваться необходимых показателей липидного профиля. Это подтверждается результатами крупного исследования VOYAGER (individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At-risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), которое закончилось в 2009 г, количество пациентов-участников — 32258. В нем, в частности, было изучено влияние кратного увеличения дозы розувастатина, аторвастатина и симвастатина на уровень ХС ЛНП и ХС ЛВП (таблица 2) [17].

Исследования IN-CROSS и IN-PRACTICE

Предположение, что пациенты, плохо отвечающие на монотерапию статинами, могут лучше реагировать на комбинированную терапию эзетимибом + статином, привело к организации двух крупных клинических исследований, которые можно считать основными по изучению клинического использования эзетимиба — IN-CROSS (Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high risk hypercholesterolaemic) и IN-PRACTICE (Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatine in UK General Practice).

Исследование IN-CROSS выполнено как многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных гр. Были включены 618 пациентов гр. высокого риска, у которых при приеме статинов не достигаются цели терапии. Критериями включения служил уровень ХС ЛНП 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) — 4,1 ммоль/л (160 мг/дл) и уровень триглицеридов (ТГ) < 4 ммоль/л (350 мг/дл) [18]. Вводный период составил 6 нед. Больные были разделаны на 2 гр. Гр. I составили пациенты, которые исходно принимали аторвастатин 10 мг/сут., или симвастатин 20 мг/сут., или правастатин 40 мг/сут., или флувастатин 80 мг/сут. Гр. II — пациенты, которые исходно принимали розувастатин 5 мг/сут., или аторвастатин 20 мг/сут., или симвастатин 40 мг/сут. После вводного периода пациенты были рандомизированы. Часть больных была переведена на прием комбинации эзетимиб 10 мг/сут. + симвастатин 20 мг/сут., часть — на розувастатин 10 мг/сут. Длительность лечения также составила 6 нед. Содержание ХС ЛНП снизилось как в гр., получавшей розувастатин, так и в гр., получавших комбинацию эзетимиб + симвастатин. Но в гр. эзетимиб + симвастатин снижение ХС ЛНП было более значимым (рисунок 6).

Раздельный анализ снижения ХС ЛНП в зависимости от сахарного диабета (СД) подтвердил, что подобное снижение происходит вне зависимости от наличия или отсутствия этого заболевания. У больных СД в гр. розувастатина ХС ЛНП снизился на 12 %, а в гр. эзетимиб + симвастатин на 30 %. У больных без СД в гр. розувастати-

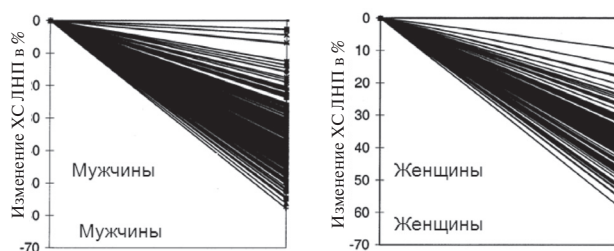


Рис. 1 Индивидуальный ответ в виде снижения ХС ЛНП на терапию аторвастатином в дозе 10 мг/сут.

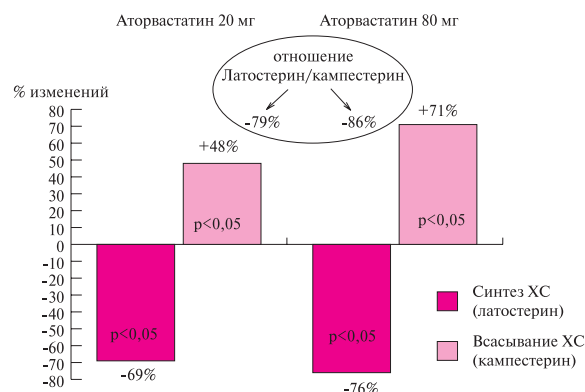


Рис. 2 Терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут. и 80 мг/сут. снижает синтез ХС и повышает уровень маркеров его всасывания.

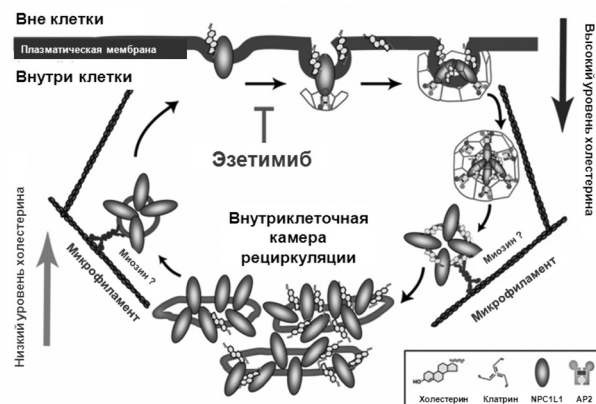


Рис. 3 Модель захвата ХС с помощью NPC1L1.

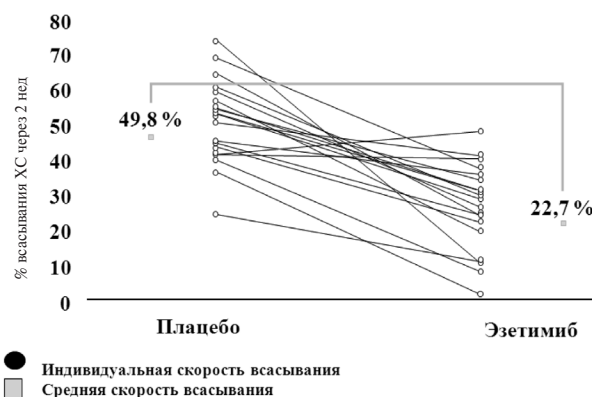


Рис. 4 Влияние эзетимиба на всасывание ХС.

Таблица 1

Снижение уровня липидов под действием эзетимиба у строгих вегетарианцев

Параметр	Плацебо	Эзетимиб	p
Потребление ХС (мг/сут.)	29,4±16,8	31,4±14,4	0,6
Всасывание фракций ХС (%)	48,2±8,2	20,2±6,2	<0,001
Синтез ХС (мг/сут.)	595±154	1022±285	<0,001
Выведение нейтральных стероидов (мг/сут.)	461±157	834±211	<0,001
Выведение кислых стероидов (мг/сут.)	163±74	220±122	0,052

Таблица 2

Влияние статинов на уровни ХС ЛВП и ХС ЛНП. На основании исследования VOYAGER (n=32258)

	Доза (мг)	ХС ЛНП, % изменений	ХС ЛНП, % изменений
розувастатин	5	-38,8	+5,5
	10	-44,1	+6,1
	20	-49,5	+7,0
	40	-54,7	+7,9
	10	-35,5	+4,5
аторвастатин	20	-41,1	+3,5
	40	-46,2	+2,4
	80	-50,2	+2,3
	10	-27,4	+4,2
симвастатин	20	-33,0	+5,0
	40	-38,9	+5,0
	80	-45,0	+5,3

на ХС ЛНП снизился на 18 %, а в гр. эзетимиб + симвастатин на 27 %. Количество пациентов, которые достигли целевого уровня, ХС ЛНП был также выше в гр. больных, получавших комбинированную терапию. Причем анализ был проведен по 3-м гр., разделенным в зависимости от целевого уровня ХС ЛНП: < 2,6 ммоль/л, < 2,0 ммоль/л и < 1,8 ммоль/л.

Второе крупное исследование **IN-PRACTICE** проводилось как многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных гр. Включены 786 пациентов высокого риска и с наличием СД. Критерием включения был уровень ХС ЛНП 2 ммоль/л (77 мг/дл) — 4,2 ммоль/л (160 мг/дл), содержание ТГ < 3,7 ммоль/л (324 мг/дл) [19]. В течение вводного периода (6 нед.) все больные получали симвастатин 40 мг/сут. Далее пациенты были рандомизированы на 3 гр.:

Гр. 1. Больные, которым назначена комбинированная терапия эзетимибом 10 мг/сут. + симвастатином 40 мг/сут.

Гр. 2. Больные, которым назначена терапия аторвастатином 40 мг/сут.

Гр. 3. Больные, которым назначена терапия розувастатином 5 или 10 мг/сут. (в соответствии с рекомендациями в Великобритании, доза 5 мг назначена пациентам > 70 лет, пациентам азиатского происхождения, пациентам с клиренсом креатинина (ККр) < 60 мл/мин и пациентам с ФР риска миопатии).

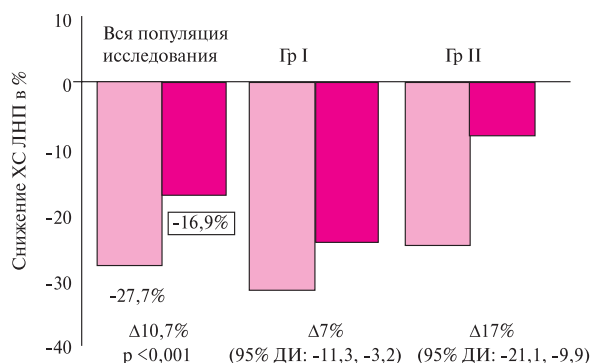
Количество больных, у которых удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП, было значительно выше в гр. комбинированной терапии ($p < 0,001$) при сравнении гр. 1 и 2 и при сравнении гр. 1 и 3 (рисунок 7).

Содержание ХС ЛНП в гр. комбинированной терапии снизилось на 26 %, в гр. аторвастатина на 11 %, в гр. розувастатина на 3 %. Таким образом, наиболее эффективным путем достижения целевых уровней липидов явилось добавление к симвастатину 10 мг/сут. эзетимиба.

В исследовании, выполненном в 2003г, сравнивался вариант увеличения дозы аторвастатина у больных ИБС с 10 до 40 мг/сут. с добавлением к 10 мг/сут. аторвастатина, 10 мг/сут. эзетимиба для снижения ХС ЛНП. В дозе 10 мг/сут. аторвастатин снижал ХС ЛНП на 35 %, в дозе 20 мг/сут. — на 40 % и в дозе 40 мг/сут. — на 43 %. Добавление 10 мг/сут. эзетимиба к 10 мг/сут. аторвастатина позволило снизить ХС ЛНП на 50 % [20]. Добавление эзетимиба имело преимущества по сравнению с наращиванием дозы статина. Были обобщены результаты 3-х 12-недельных рандомизированных исследований эзетимиба и симвастатина у 3083 больных с первичной дислипидемией (ДЛП). 311 больных принимали плацебо, 302 — 10 мг/сут. эзетимиба, 1234 — 10 мг/сут. симвастатина, а 1236 — комбинированную терапию: эзетимиб + симвастатин (10 мг/сут. и 10 мг/сут. соответственно). Количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛНП (2,6 ммоль/л) увеличилось в 2 раза на комбинированной терапии [21].

Добавление эзетимиба к аторвастатину (20 мг/сут.) по сравнению с удвоением дозы аторвастатина (до 40 мг/сут.) показало, что удвоение дозы аторвастатина снижает уровень ХС ЛНП на 11 % в то время как добавление эзетимиба на 33 %. Процент больных, достигших целевых уровней липидов при удвоении дозы аторвастатина, — 49 %, а при добавлении эзетимиба — 84 % [22]. Аналогичные данные получены и при добавлении эзетимиба к аторвастатину (40 мг/сут.) по сравнению с повышением дозы аторвастатина до 80 мг/сут. Удвоение дозы вело к снижению ХС ЛНП на 11 %, а добавление эзетимиба — на 27 %. Процент больных достигших целевых уровней ХС ЛНП при удвоении дозы — 32 %, при добавлении эзетимиба — 74 % [23].

Следует отметить, что описанные выше результаты справедливы только для снижения ХС. Каким образом подобная терапия влияет на такие конечные точки, как смертность и осложнения от ССЗ, не изучено. Важное



Примечание: ДИ — доверительный интервал.

Рис. 6 Исследование IN-CROSS. Снижение (в %) ХС ЛНП на фоне лечения розувастатином и эзетимибом + симвастатином.

влияние на эти точки могут оказывать плеiotропные эффекты статинов.

Плеiotропные эффекты комбинированной терапии изучались в двух исследованиях — ENHANCE и SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study). Критериями включения в ENHANCE были СГХС, возраст 30-75 лет, уровни ХС ЛНП без лечения > 5,4 ммоль/л или на фоне терапии ХС ЛНП > 5,4 ммоль/л. При этом у больных отсутствовало или имелось минимальное утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий (СА). Изучалась комбинация симвастатин 80 мг/сут. + эзетимиб 10 мг/сут. по сравнению с симвастатином 80 мг/сут. В гр. комбинированной терапии уровень ХС ЛНП по сравнению с гр. монотерапии снизился на 17 %, но значимого различия в изменении толщины КИМ не было. Это объясняется отсутствием субстрата для воздействия — исходно не было значимого утолщения КИМ [24-26].

В исследовании SANDS изучали изменения толщины КИМ СА на фоне 36 мес. лечения. Использовалась стандартная терапия, агрессивная терапия и агрессивная терапия + эзетимиб. Было показано достоверное уменьшение толщины КИМ в гр. агрессивной терапии и агрессивной терапии + эзетимиб в то время как в гр. стандартной терапии такие изменения отсутствовали [27]. Таким образом, комбинированная терапия также продемонстрировала положительные плеiotропные эффекты.

Безопасность эзетимиба.

Все крупные клинические исследования продемонстрировали хорошую безопасность при использовании эзетимиба. Есть ряд статей, в которых безопасность использования эзетимиба была исследована целенаправленно. Большой анализ влияния терапии эзетимибом на уровень трансаминаз и креатинкиназы (КК) включал исследования с эзетимибом, выполненные на протяжении 5 лет. Было проанализировано применение препарата у взрослых (> 18 лет) в период с 01.01.2002 по 31.12.2007 гг. больные, у которых уровень алланинтрасаминазы (АЛТ) и/или КФК повышался в ≥ 3 раз. Проанализирована медицинская документация для решения вопроса, было ли повышение этих ферментов связано с назначением эзетимиба, возможно, связано с назначением эзетимиба и не связано. Включены 4958 больных, уровень АЛТ и КК определен у 4332 (87 %) из них. Повышение в > 3 раза АЛТ и/или КК имело место у 82. У 17 (21 %) из этих 82 больных повышение ферментов, возможно, было связано с назначением эзетимиба и только у 5 (0,1 %) не было

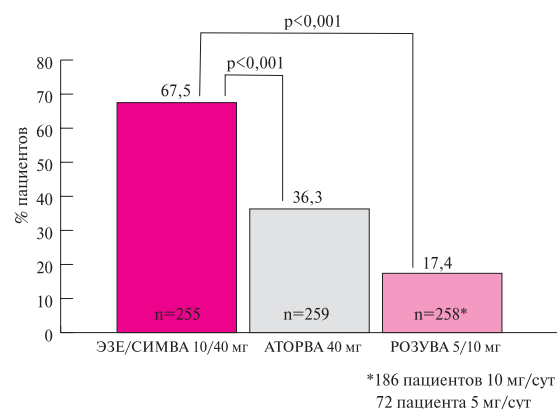


Рис. 7 IN-PRACTICE: Первичные конечные точки эффективности — % пациентов, способных достичь уровня ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л (77 мг/дл).

выявлено причин повышения ферментов кроме назначения этого препарата. Следует отметить, что во всех случаях эзетимиб назначали со статинами. Сделан вывод, что повышение АЛТ и КК на фоне лечения эзетимибом возникает крайне редко и сопоставимо с повышением этих ферментов на фоне лечения плацебо [28].

Гиперлипидемия (ГЛП) является ФР не только ИБС, но и стеноза аорты атеросклеротического генеза. В связи с этим было проведено двойное слепое, проспективное исследование SEAS (Simvastatin + Ezetimibe in Aortic Stenosis) с участием 1873 больных со стенозом аорты (умеренным и средней тяжести), при этом течение заболевания было бессимптомным. Больные получали 40 мг/сут. симвастатина + 10 мг/сут. эзетимиба или плацебо. Первичными конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, операции протезирования аортального клапана, инфаркт миокарда (ИМ), госпитализация из-за появления стенокардии, сердечная недостаточность (СН), баллонная коронарная ангиопластика (БКАП) и негеморрагический инсульт (МИ). За период наблюдения (52,2 мес) первичные конечные точки зафиксированы у 333 (35,3 %) пациентов в гр. симвастатин + эзетимиб и у 355 (38,2 %) пациентов гр. плацебо — отношение рисков в гр. симвастатин + эзетимиб 0,96; 95 % ДИ 0,83-1,12 (p=0,59). Протезирование аортального клапана выполнено 267 (28,3 %) больным в гр. симвастатин + эзетимиб и 278 (29,9 %) — в гр. плацебо — отношение рисков 1,00; 95 % ДИ 0,84-1,18 (p=0,97). В гр. симвастатин + эзетимиб было достоверно меньше осложнений ИБС (n=148) по сравнению с гр. плацебо (n=187) — отношение рисков 0,78; 95 % ДИ 0,63-0,97 (p=0,02). Таким образом, терапия симвастатином + эзетимиб привела к уменьшению осложнений ИБС, но не повлияла на осложнения, связанные непосредственно со стенозом аортального клапана [29,30]. Представлен анализ данного исследования. При выборе тактики лечения у больных со стенозом аортального клапана используют такие параметры, как градиент давления и площадь аортального клапана (градиент > 50 мм рт.ст. и площадь < 1 см² являются показанием к протезированию). Но достаточно часто это приводит к недооценке выраженности стеноза. Ориентироваться надо на целый ряд параметров. Такая недооценка имела место в исследовании SEAS [31].

Первоначально результаты исследования SEAS поставили под сомнение безопасность эзетимиба в отношении развития онкологических заболеваний, т. к. наблюдалось явное (примерно наполовину) увеличение частоты новых

Таблица 3

Анализ результатов исследований SEAS, SHARP и IMPROVE-IT. Частота онкологических заболеваний

	SEAS (формулировка гипотезы)			SHARP IMPROVE-IT (проверка гипотезы)		
	Эзетимиб	Плацебо	p	Эзетимиб	Плацебо	p
n	944	929		10319	10298	
Человеко-лет	3810	3826		18246	18255	
Онкологич. заболевания	101 (2,7 %)	65 (1,7 %)	0,006	313 (1,7 %)	326 (1,8 %)	0,61

случаев онкологических заболеваний — 101 и 65, с относительным риском -1,55, 95 % ДИ 1,13-2,12 ($p=0,006$). Была высказана необходимость проверки этой гипотезы в независимых, более обширных открытых исследованиях. Ими явились SHARP (Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis Prevention) и IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) включены 10319 и 10298 больных, соответственно, т. е. в 4 раза больше, чем в исследование SEAS. В этих исследованиях количество развития онкологических заболеваний в гр эзетимиба и плацебо значимо не различалось [28] (таблица 3). Анализ продемонстрировал полную безопасность назначения эзетимиба. Наблюдаемое в исследовании SEAS 50 % увеличение общей частоты онкологических заболеваний (почти наполовину за 2 года) не подтвердилось результатами исследований SHARP и IMPROVE-IT. Ни в одном из центров не наблюдалось увеличения частоты возникновения онкологических заболеваний или смертности, а также угрожающих тенденций при более длительной терапии или при последующем наблюдении.

Рекомендации по клиническому использованию эзетимиба

Взаимодействия между синтезом и всасыванием могут изменять реакцию на монотерапию статинами. Оптимальное снижение ХС ЛНП может быть достигнуто путем ингибирования как всасывания, так и синтеза ХС. Статины остаются наиболее эффективными препаратами для снижения уровня ХС ЛНП, однако при применении даже самых эффективных статинов в максимальных дозах, у некоторых пациентов не могут быть достигнуты цели терапии (широкая индивидуальная вариабельность ответа на статины). Такие пациенты являются лучшими кандидатами на комбинированную терапию эзетимибом + статином, т. к. комбинированная терапия, одновременно тормозящая биосинтез ХС и его всасывание в кишечнике, представляет собой наиболее эффективный способ снижения уровня липидов.

Литература

- Howles PN. Cholesterol Absorption and Metabolism. Methods in Molecular Biology 2010; 602: 157-79.
- Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2007; 356: 1620-30.
- Forrester JS, Makkar R, Shah PK. Increasing high-density lipoprotein cholesterol in dyslipidemia by cholesteryl ester transfer protein inhibition. Circulation 2005; 111: 1847-54.
- Tchoua U, Souza W, Mukhamedova N, et al. The effect of cholesteryl ester transfer protein overexpression and inhibition on reverse cholesterol transport. Cardiovasc Res 2008; 77: 732-9.
- VanHeek M, France CF, Compton DS, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent absorption cholesterol inhibitor, SCH58235, in the rat, and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. J Pharmacol Exp Therap 1997; 283: 157-63.
- Altmann SW, Davis HR, Zhu L, et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science 2004; 303: 1201-4.
- Garcia-Calvo M, Lisnock HG, Bull BE, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). Proc Natl Acad Sci 2005; 102: 8132-7.
- Ziajka PE, Reis M, Kreul S, et al. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. Am J Cardiol 2004; 93: 779-80.
- Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. Atherosclerosis 2001; 158: 183-93.
- Van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA, et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin on lipid metabolism. J Clin Lipidol 2007; 1: 10-18.

Выполнен анализ 27 исследований для сравнения использования комбинации эзетимиб + симвастатин и монотерапии статинами (уровень ХС ЛНП 70-250 мг/дл). В анализ включены рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые работы с участием в общей сложности 21794 взрослых пациентов. Изменения липидного профиля и других показателей оценивались через 4-24 нед. лечения. Имели место достоверные отличия между двумя гр. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией позволяла в большей степени повлиять на уровень ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, apoB, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ). Не было различий по частоте ПЭ, в т.ч. по изменению уровня КК между гр. [32]. Назначение комбинации эзетимиб + симвастатин приводит к значительному снижению ХС ЛНП, позволяет достигнуть целевых уровней липидов согласно рекомендациям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III). Кроме того, эзетимиб снижает маркеры воспаления и уменьшает толщину КИМ. Существуют исследования, подтверждающие стабилизирующее влияние комбинации эзетимиб + статин на течение атеросклероза при первичной и вторичной профилактике [33].

Показаниями к назначению эзетимиба служат:

Непереносимость терапии статинами. В этом случае при ГХС назначают эзетимиб, а при смешанной ГЛП комбинацию эзетимиб + фибрат.

Пациенты с тяжелой смешанной ГЛП (тяжелая семейная комбинированная ГЛП) [34]. У них используется комбинация статин + эзетимиб + фенофибрат или статин + эзетимиб + никотиновая кислота.

Применение эзетимиба в России необоснованно низкое. В последние годы благодаря координированной работе научных обществ и кардиологов удалось изменить ситуацию с назначением статинов. Подобная работа требуется и для широкого внедрения эзетимиба в клиническую практику.

- vastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res* 2009; 50: 730-9.
11. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PH, et al. Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B-100, B-48, and A-I metabolism. *J Lipid Res* 2007; 48(8): 1746-53.
12. Matthan NR, Resteghini N, Robertson M, et al. Cholesterol absorption and synthesis markers in individuals with and without a CHD event during pravastatin therapy: insights from the PROSPER trial. *J Lipid Res* 2010; 51(1): 202-9.
13. Ooi Esther MM, Barrett P, Chan DC. Dose-dependent effect of rosuvastatin on apolipoprotein B-100 kinetics in the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 139-46.
14. Jakulj L, Trip MD, Sudhop T, von Bergmann K, Kastelein JJ. Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: effects on plasma lipid levels. *J Lipid Res* 2005; 46: 2692-8.
15. Sudhop Th, L tjohann D, Kodak A, et al. Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-8.
16. Clarenbach JJ, Reber M, Lutjohann D, et al. The lipid-lowering effect of ezetimibe in pure vegetarians. *J Lipid Res* 2006; 47(12): 2820-4.
17. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndrome. *JACC* 2009; 54: 2358-62.
18. Farnier M, Aversa M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy-the IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009; 63(4): 547-59.
19. McCormack T, Harvey P, Gaunt R, et al. IN-PRACTICE study. "Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets". *Int J Clin Pract* 2010; 64 (8): 1052-61.
20. Ballantyne CM, John H, Alberto N, et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-15.
21. Ose L, Shah A, Davies MJ, et al. Consistency of lipid-altering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status: results of a pooled retrospective analysis. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5): 823-35.
22. Conard SE, Bays HE, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1489-94.
23. Leiter LA, Bays H, Conard S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1495-501.
24. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.
25. Brown BG, Taylor AJ. Does ENHANCE Diminish Confidence in Lowering LDL or in Ezetimibe? *N Engl J Med* 2008; 358: 1504-7.
26. Drazen JM, Jarcho JA, Morrissey S, Curfman GD. Cholesterol Lowering and Ezetimibe. *N Engl J Med* 2008; 358: 1507-8.
27. Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of Statins Alone Versus Statins Plus Ezetimibe on Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) Trial. *JACC* 2008; 52: 2198-205.
28. McGinnis B, Schimmer J, Hutka K. An evaluation of alanine transaminase and creatine kinase elevations with the use of ezetimibe in an ambulatory care setting. *J Clin Lipidol* 2010; 4(6): 501-7.
29. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-56.
30. Gerds E, Anne Bjorhovde Rossebo AB, Pedersen TR. Impact of Baseline Severity of Aortic Valve Stenosis on Effect of Intensive Lipid Lowering Therapy (from the SEAS Study). *J Am Cardiol*, 2010, 106(11): 1634-9.
31. Zoghbi WA. Low-Gradient "Severe" Aortic Stenosis With Normal Systolic Function Time to Refine the Guidelines? *Circulation* 2011; 123: 838-40.
32. Peto R, Emberson J, Landrey M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359: 1357-66.
33. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin versus statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; Feb 18. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01383.x.
34. Avellone G, Di Garbo V, Guarnotta V, et al. Efficacy and safety of long-term ezetimibe/simvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Int Angiol* 2010; 29(6): 514-24.

Поступила 13/04-2011

Современный взгляд на амлодипин и новые препараты S-амлодипина

М.В. Леонова

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Modern views on amlodipine and new S-amlodipine medications

M.V. Leonova

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Представлены современные научные данные о механизме действия антагониста кальция амлодипина, его плеiotропном эффекте (влияние на функцию эндотелия) и антиатерогенном действии. Амлодипин уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и внеклеточного матрикса, а также улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия, несмотря на отсутствие в них кальциевых каналов L-типа. Это происходит через стимуляцию секреции оксида азота (NO) в эндотелии. Приведены результаты экспериментальных исследований о роли S- и R-изомеров амлодипина в гемодинамическом и плеiotропном эффектах. S-изомер является фармакологически активным блокатором кальциевых каналов L-типа, R-изомер отвечает за высвобождение NO. Разработаны препараты на основе S-амлодипина. Показана биоэквивалентность S-амлодипина и амлодипина в дозах 5 и 10 мг/сут., соответственно. По результатам фармакодинамического исследования средние значения систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений достоверно не различались при использовании 5 мг/сут. S-амлодипина и 10 мг/сут. амлодипина. S-амлодипин показал лучшую переносимость и меньшую частоту развития отеков голеней. Вместе с тем, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования по изучению влияния S-амлодипина на твердые конечные точки.

Ключевые слова: амлодипин, изомеры, дисфункция эндотелия, атеросклероз.

The review presents the latest evidence on the calcium antagonist amlodipine, summarizing its mechanisms of action, its pleiotropic, endothelial function-related effects, and its anti-atherogenic activity. Amlodipine suppresses the proliferation of vascular smooth myocytes and extracellular matrix and improves endothelial vasodilatation, despite the absence of L-type calcium channels in these cells. This mechanism is related to an increase in endothelial nitric oxide (NO) release. The results of experimental studies on the role of S and R amlodipine isomers in its hemodynamic and pleiotropic activity are presented. While S-amlodipine is a pharmacologically active blocker of L-type calcium channels, R-amlodipine increases endothelial NO release. New medications have been developed, based on S-amlodipine. It has been shown that S-amlodipine 5 mg/d is bioequivalent to amlodipine 10 mg/d. The pharmacodynamics analysis demonstrated that S-amlodipine 5 mg/d and amlodipine 10 mg/d did not differ significantly in terms of mean levels of systolic and diastolic blood pressure, or mean heart rate. S-amlodipine was better tolerated and characterised by a lower incidence of peripheral edema than amlodipine. However, the effects of S-amlodipine on hard end-points should be investigated in the long-term prospective studies.

Key words: Amlodipine, isomers, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

Среди современных кардиоваскулярных средств значительное место для лечения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) занимают препараты амлодипина. Основная заслуга в этом принадлежит бесилату амлодипина (Норваск®, Пфайзер Эйч. Си.Пи.Корпорейшн, США). По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной

Гипертензии, Ограниченного Россией), доля амлодипина в структуре антигипертензивных препаратов (АГП), которые принимают пациенты с АГ, достигает 15 % [1].

Амлодипин остается одним из наиболее активно изучаемых кардиоваскулярных препаратов в клинических исследованиях (КИ), что отражено в таблице 1. В крупных КИ у больных АГ и ИБС амлодипин доказал благоприятное влияние на частоту исходов: снижение риска

©Леонова М.В., 2011
e-mail: anti23@mail.ru

[Леонова М.В. — профессор кафедры клинической фармакологии].

развития инфарктов миокарда (ИМ), инсультов (МИ), смертности, а также наличие антиатеросклеротического эффекта, подтвержденного у пациентов с коронарным и каротидным атеросклерозом.

Плейотропные эффекты амлодипина

Особое внимание в КИ уделено изучению плейотропных эффектов Норваска®, прежде всего антиатерогенного — влияния на воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) и внеклеточного матрикса, апоптоз эндотелиальных клеток [10]. Антиатерогенное действие препарата связано с высокой липофильностью и положительным зарядом молекулы, что обеспечивает возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с фосфолипидами мембран клеток. В результате концентрация амлодипина в мембранах клеток в 10 тыс раз выше, чем во внеклеточном пространстве. Это позволяет обеспечивать длительное взаимодействие с кальциевыми каналами клеточных мембран, прежде всего ГМК [11]. Высокая концентрация амлодипина в мембранах уменьшает агрегацию липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с мембранными липидами клеток [12], что лежит в основе повреждения клеток, дисфункции эндотелия (ЭД) и деструктивного воспаления, ассоциируемые с атеросклерозом. В экспериментальных условиях высоколипофильный амлодипин ингибировал перекисидацию липидов, что было связано с донацией протонов к липидным молекулам и не зависело от влияния на кальциевые каналы [13]. В этом проявляется атеропротективное и антиокислительное действие амлодипина, которое нашло подтверждение в исследованиях *in vivo*, а в последующем в крупных КИ.

Амлодипин улучшает вазодилатирующую функцию клеток эндотелия, несмотря на отсутствие в них кальциевых каналов L-типа. Это происходит через стимуляцию секреции NO и восстановление баланса между ангиотензином II (АТII) и NO, который нарушается при включении холестерина (ХС) в эндотелий. У амлодипина такой эффект реализуется через локальную кининовую систему сосудов и активацию В₂-кининовых рецепторов [14,15].

Изомеры амлодипина

Известно, что амлодипин представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров, при этом S-изомер является фармакологически активным блокатором L-типа кальциевых каналов [16]. Долгое время считали, что R-изомер амлодипина не взаимодействует с кальциевыми каналами и поэтому не обладает биологической активностью. Однако было установлено, что именно R-изомер отвечает за высвобождение NO, тогда как S-изомер такой активностью не обладает [17]. Причем исследования по изучению возможных рецепторных механизмов действия R-изомера амлодипина показали, что они реализуются через ангиотензиновые рецепторы АТ₂ и АТ₄ [18]. Именно восстановление продукции NO в эндотелии сосудов лежит в основе увеличения доставки кислорода миокарду.

Уточнение механизмов влияния амлодипина на высвобождение NO имеет большое значение для обоснования возможностей комбинации его с другими препаратами, модулирующими продукцию NO: статинами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Статины способствуют активации эндотелиальной NO-синтазы, и амлодипин действует синергично, стимулируя продукцию NO. Амлодипин и ИАПФ приводят к наибольшему NO-зависимому снижению недостат-

ка в кислороде в миокарде у экспериментальных животных, леченных статинами [19]. Синергизм NO-зависимых механизмов действия амлодипина и ИАПФ объясняется эффектом блокирования деградации кининов ИАПФ и стимуляцией амлодипином образования кининов через калликреиновый путь [14].

В условиях атерогенеза ГМК могут быть вовлечены в пролиферацию, секрецию матриксного компонента и формирование неоинтимы. ГМК содержат большое число кальциевых каналов, что определяет их высокую чувствительность к антагонистам кальция (АК). АК благодаря поддержанию гомеостаза внутриклеточного кальция способны влиять на пролиферацию и миграцию ГМК, что также служит частью антиатерогенного эффекта [20]. Амлодипин — мощный ингибитор пролиферации и миграции ГМК сосудов *in vitro*; данный механизм может быть связан с влиянием на экспрессию генов роста, поддерживающих баланс факторов пролиферации [21], а также с модулированием активности металлопротеиназ [22].

Многие лекарственные препараты имеют изомеры. Изомеры, различаясь в пространственной конфигурации, могут по-разному вступать во взаимодействие с рецепторами, тем самым отличаться аффинностью и проявлять разные фармакологические свойства и активность. Выделение отдельных изомеров для создания ЛС в отдельных случаях способствует улучшению эффективности и переносимости.

Как упоминалось выше, амлодипин состоит из S- и R-изомеров; основное фармакологическое и антигипертензивное действие осуществляет S-изомер, связывающийся с кальциевыми каналами. Это послужило основанием к разработке лекарственной формы S-изомера — S-амлодипин гентизат (в Индии она представлена торговой формой Azomex, в Корее — Nixad).

К настоящему времени проведен ряд КИ, посвященных изучению фармакодинамики и фармакокинетики препарата S-амлодипина, а также биоэквивалентности с амлодипином.

В двух исследованиях изучалась биоэквивалентность S-амлодипина и амлодипина в дозах 5 и 10 мг/сут., соответственно [23,24]. Основные фармакокинетические параметры оказались сопоставимыми между исследуемыми препаратами: С_{max} (максимальная концентрация) 3,0 и 3,1 нг/мл, АUC (площадь под фармакокинетической кривой) 151,4 и 139,7 нгЧч/мл, TS (время полувыведения) 55 и 53,3 ч, соответственно [24].

В небольшом Корейском исследовании сравнивали фармакокинетику и фармакодинамику S-амлодипин гентизата и амлодипина бесилата после однократного приема в дозах 5 и 10 мг/сут. у здоровых добровольцев (n=24 и 24, соответственно) [25]. Фармакокинетические параметры оказались сопоставимыми: С_{max} 2,6 и 2,74 нг/мл, T_{max} (время достижения максимальной концентрации) 10 и 8 ч, TS 62,8 и 77,6 ч, АUC 129,7 и 129,0 нгЧч/мл, соответственно. Таким образом, была показана биоэквивалентность двух препаратов амлодипина. По результатам фармакодинамического исследования, средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС достоверно не различались, показатели сердечного выброса и периферического сопротивления сосудов также не различались в группах (гр.), получавших 5 мг/сут S-амлодипина и 10 мг/сут амлодипина. Различия в переносимости препаратов

Таблица 1

Результаты крупных КИ, в которых изучался амлодипин

Название КИ	Цель и конечные точки	Характеристика исследования	Основные результаты
TOMHS [2]	Сравнение 5 классов АГП; анти-гипертензивный эффект, влияние на ГЛЖ при АГ	n=902; 4,4 года; сравнение с ИАПФ, β-АБ, Д, α-АБ	ΔДАД=-12,2 мм рт.ст., Δ массы миокарда= -11,5 %; приверженность 83 %
ALLHAT [3]	Сравнение 4 классов АГП; частота нефатального ОИМ и смерти от ИБС	n=33357; 5 лет; сравнение с ИАПФ, Д, АБ	Амлодипин не повышает риск ОИМ, смертности и других СС исходов
VALUE [4]	Сравнение СС заболеваемости и смертности при АГ	n=15245 валсартана и амлодипина; 6 лет; сравнение	Амлодипин снижал риск ОИМ на 19 %, не повышал риск смертности и других исходов
ASCOT [5]	Сравнение частоты нефатального ОИМ и смерти от ИБС	n=19342; 5 лет; амлодипин+периндоприл в сравнении с ателололом+тиазидом	Амлодипин+периндоприл снижали риск ОИМ и смерти от ИБС на 10 %, а в комбинации с аторвастатином на 48 %
ACCOMPLISH [6]	Снижение СС заболеваемости и смертности на фоне комбинированной терапии при ИСАГ	n=11508; 3 года; амлодипин+беназеприл в сравнении с беназеприл + ГХТ	Амлодипин+беназеприл снижали риск СС исходов на 20 %
PREVENT [7]	Влияние амлодипина на ТИМ каротидных артерий при ИБС	n=825; 3 года; плацебо-контроль	Снижение риска смерти и СС осложнений (на 18 %), регресс ТИМ каротидных сосудов
CAPARES [8]	Влияние амлодипина на частоту рестенозов после коронарной ангиопластики при ИБС	n=635; 4 мес.; плацебо-контроль	Снижение риска СС осложнений и реваскуляризации на 49 %, не влиял на частоту рестенозов
CAMELOT-NORMALISE [9]	Влияние ГП на СС исходы у больных ИБС	n=1991; 2 года; сравнение амлодипина с эналаприлом	Амлодипин снижал риск СС осложнений на 31 %, риск реваскуляризации на 27 %; достоверно уменьшал размер объема атеромы в коронарных сосудах

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, β-АБ — β-адреноблокатор, α-АБ — α-адреноблокатор, Д — тиазидный диуретик, СС — сердечно-сосудистый, ОИМ — инфаркт миокарда, ИСАГ — изолированная систолическая АГ, ТИМ — толщина интима-медиа, TOMHS — Treatment Of Mild Hypertension Study, ALLHAT — Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, VALUE — Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation, ASCOT — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, ACCOMPLISH — Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, PREVENT — Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial, CAPARES — Coronary Angioplasty Amlodipine in Restenosis Study, CAMELOT — NORMALISE — Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis — Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation.

после однократного приема отсутствовали: побочные эффекты (ПЭ) отмечались в 45,8 % и 37,5 % в гр. добровольцев в исследовании биоэквивалентности, 12,5 % и 20,8 % — в фармакодинамическом исследовании для S-амлодипина и амлодипина, соответственно.

В нескольких сравнительных КИ у пациентов с АГ (n=24–200) применение 2,5 мг/сут S-амлодипина и 5 мг/сут амлодипина сопровождалось значительным снижением АД после 6 нед. лечения, но различия по выраженности антигипертензивного эффекта между препаратами отсутствовали [26].

Наиболее крупные постмаркетинговые КИ по оценке эффективности и безопасности S-амлодипина были выполнены в Индии — исследование SESA I (Safety and Efficacy of S-Amlodipine) (n=1859) и SESA II (n=2230). Их результаты упоминаются в публикациях [26]. В публикации детально приводятся результаты оценки антигипертензивного эффекта S-амлодипина лишь в небольших гр. больных. В гр. больных АГ исследования SESA I (n=90) снижение САД через 4 нед. лечения составило 21,5 мм рт.ст., в т.ч. у больных с 1 и 2 степенями (ст.) АГ — 15,2 и 30,9 мм рт.ст., соответственно; число респондеров — 73 %. В гр. больных АГ исследования SESA II (n=339) снижение САД через 4 нед. лечения S-амлодипином в дозе 2,5–5 мг составило 37,7 мм рт.ст., снижение ДАД — 17,8 мм рт.ст.; число респондеров — 94 %.

Результаты по переносимости S-амлодипина представлены по суммарному числу пациентов, участвовавших в разных КИ (n=4089): общая частота ПЭ составила < 2 %. Отдельно анализировалась частота развития отеков голеней на фоне приема S-амлодипина, она составила 1,39 % [18] vs известных данных для амлодипина — 1,7–3,2 %.

Заключение

Опубликованные данные по изучению эффективности и переносимости препарата S-амлодипина могут представлять серьезную основу для дискуссии. Во-первых, сравнение эффективности S-амлодипина и амлодипина проводилось, в основном, по оценке антигипертензивного эффекта в краткосрочных КИ (≤ 6 нед.); КИ более долгосрочных, позволяющих оценивать органопротективные эффекты и отдаленные конечные точки, не было. Вместе с тем, для Норваска® уже существуют доказательства благоприятного влияния на исходы у больных АГ и ИБС, достижение которых не может быть объяснено только антигипертензивным действием препарата. Показано, что амлодипин производства фирмы Pfizer имеет ряд плеiotропных эффектов, которые не связаны с антигипертензивным эффектом и опосредуются не только через кальциевые каналы. Особенно это относится к влиянию на ЭД и антиатерогенному действию препарата. Наиболее важные

эндотелиальные плейотропные эффекты (продукция NO) реализуются через R-изомер амлодипина. Во-вторых, значительное уменьшение частоты развития отеков голеней у пациентов, принимающих S-амлодипин, дополнительно свидетельствует в пользу роли R-изомера амлодипина в вазодилатирующих эффектах. Таким образом, устранение

R-изомера из лекарственной формы амлодипина, вероятно, будет приводить к утрате способности амлодипина замедлять прогрессирование атеросклероза. Установить клиническую ценность S-амлодипина в эпоху “доказательной медицины” могут только долгосрочные КИ по изучению твердых конечных точек.

Литература

1. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Фарматека 2010; 13: 87-95.
2. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 1995; 91(3): 698-706.
3. Wright JTJr, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2008; 168(2): 207-17.
4. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. J Hypertens 2006; 24(11): 2163-8.
5. Collier DJ, Poulter NR, Dahluf B, et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). J Hypertens 2011; 29(3): 583-91.
6. Weder AB. ACCOMPLISH trial findings: combination benazepril-amlodipine or hydrochlorothiazide is effective for treating hypertension. Commentary. Postgrad Med 2009; 121(2): 199-201.
7. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102(13): 1503-10.
8. Juergensen B, Simonsen S, Endresen K, et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). JACC 200; 35(3): 592-9.
9. Brenner SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R, et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. Am Heart J 2006; 152(6): 1059-63.
10. Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Zafar HI, Armas-Padilla MC. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. Am J Ther 2003; 10(6): 409-14.
11. Mason RP, Rhodes DG, Herbert LG. Reevaluating equilibrium and kinetic binding parameters for lipophilic drugs based on a structural model for drug interaction with biological membranes. J Med Chem 1991; 34(3): 869-77.
12. Phillips JE, Mason RP. Inhibition of oxidized LDL aggregation with a charged calcium antagonist amlodipine: role of electrostatic interactions. Atherosclerosis 2003; 168(2): 239-44.
13. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. J Mol Cell Cardiol 1999; 31(1): 275-81.
14. Zhang X-P, Xu X, Nasjletti A, Hintze TH. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 195-202.
15. Xu B, X-h L, Lin G, et al. Amlodipine, but not verapamil or nifedipine, dilates rabbit femoral artery largely through a nitric oxide and kinin-dependent mechanism. Br J Pharmacol 2002; 36: 375-82.
16. Goldmann S, Stoltefuss J, Born L. Determination of the absolute configuration of the active amlodipine enantiomer as (-)-S: a correction. J Med Chem 1992; 35: 3341-4.
17. Zhang X-P, Loke KE, Mital S, et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine. J Cardiovasc Pharmacol 2002; 39: 208-14.
18. Zhang X-P, Mital S, Hintze TH. Angiotensin AT2 and AT4 receptor blockade prevents amlodipine and its R-enantiomer stimulated endothelial nitric oxide production (Abstract). Circulation 2001; 104(suppl II): II-33.
19. Mital S, Magnuson A, Loke KE, et al. Simvastatin acts synergistically with ACE inhibitors or amlodipine to decrease oxygen consumption in rat hearts. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36: 248-54.
20. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 2155-63.
21. Stepien O, Gogusev J, Zhu D-L, et al. Amlodipine inhibition of serum-, thrombin-, or fibroblast growth factor-induced vascular smooth-muscle cell proliferation. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 786-93.
22. Roth M, Eickelberg O, Kuhler E, et al. Ca2+ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. Proc Natl Acad Sci 1996; 93: 5478-82.
23. Luksa J, Josic D, Kremser M, et al. Pharmacokinetic behaviour of R-(+)- and S-(-)-amlodipine after single enantiomer administration. J Chromatogr B Biomed Appl 1997; 703: 185-93.
24. Park JY, Kim KA, Park PW, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a new S-amlodipine formulation in healthy Korean male subjects: a randomized, open-label, two-period, comparative, crossover study. Clin Ther 2006; 28: 1837-47.
25. Kim B-H, Kim J-R, Kim M-G, et al. Pharmacodynamic (hemodynamic) and pharmacokinetic comparisons of S-amlodipine gentisate and racemate amlodipine besylate in healthy Korean male volunteers: two double-blind, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, double-dummy, singledose crossover studies. Clin Ther 2010; 32 (1): 193-205.
26. Thacker HP. S-amlodipine — the 2007 clinical review. J Indian Med Assoc 2007; 105(4): 180-2, 184, 186 passim.

Поступила 14/04-2011

Рефрактерная постинфарктная ишемия миокарда: возможности терапии

В.В. Рябов², Э.О. Оюнаров^{1*}, В.А. Марков²

¹Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН; ²ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава. Томск, Россия

Refractory post-infarction myocardial ischemia: treatment potential

V.V. Ryabov², E.O. Oyunarov^{1*}, V.A. Markov²

¹Research Institute of Cardiology, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences; ²Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Лечение рецидивирующей постинфарктной ишемии миокарда, рефрактерной к терапии, является до конца не решенной проблемой. Применение агрессивной медикаментозной терапии ограничено и зачастую не эффективно. Таким пациентам по тем или иным причинам невозможно выполнить ЧКВ или АКШ. В настоящее время разрабатываются альтернативные методы лечения рефрактерной стенокардии. Однако использование последних изучено на пациентах, страдающих хронической стабильной стенокардией, что требует дальнейшего изучения у пациентов с ОКС.

Ключевые слова: рецидивирующая постинфарктная ишемия миокарда, рефрактерная стенокардия, острый инфаркт миокарда.

The treatment of recurrent, refractory post-infarction myocardial ischemia remains an unresolved clinical problem. Aggressive pharmaceutical therapy has limited effectiveness, while percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery are not possible in these patients, due to various reasons. Currently, alternative methods for refractory angina treatment are being developed for patients with chronic stable angina. The potential of these methods in patients with acute coronary syndrome should be investigated in the future studies.

Key words: Recurrent post-infarction myocardial ischemia, refractory angina, acute myocardial infarction.

Среди основных патологий системы кровообращения ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место по частоте осложнений и количеству смертей во всех развитых странах [1]. С острого инфаркта миокарда (ОИМ) ИБС дебютирует у 52,2 % мужчин и у 36,1 % женщин [2]. Причиной ОИМ практически всегда является внезапное ухудшение коронарного кровотока в результате тромбоза, возникающего, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки (АБ) с поврежденной поверхностью [3]. Поэтому основным методом лечения ОИМ является быстрое и полное восстановление коронарного кровотока и обеспечение адекватной перфузии миокарда [4]. На современном этапе развития медицины восстановление коронарного кровотока возможно либо медикаментозным (тромболизис), либо эндоваскулярным методом [4-6].

Широкое внедрение в клиническую практику реперфузионных методов лечения и, особенно, инвазивных, изменило клиническое течение ОИМ. С одной стороны,

снизилась летальность от ОИМ, с другой — возросла частота случаев рецидивирующей ишемии миокарда (рецидивирующий ИМ и ранняя постинфарктная стенокардия) [5,7]. После успешной тромболитической терапии (ТЛТ), в месте лизированного тромба сохраняется резидуальный стеноз, существовавший до развития ОИМ, способный привести к реокклюзии. В случае выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), в большинстве случаев удается восстановить коронарный кровоток без резидуального стеноза. Однако главными негативными моментами эндоваскулярных методов реваскуляризации были и остаются рестеноз и реокклюзия, которые приводят к рецидиву ишемии миокарда. Наиболее частыми осложнениями рецидивирующей ишемии миокарда являются нарушения ритма сердца, остановка кровообращения, прогрессирование сердечной недостаточности (СН) вплоть до кардиогенного шока [4]. Любой рецидив ишемии миокарда

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: oyunarov@cardio.tsu.ru

[*Рябов В.В. — доцент, кафедры кардиологии ФПК и ППС, ¹Оюнаров Э.О. (*контактное лицо) — аспирант, ²Марков В.А. — зав. кафедрой кардиологии].

сопровождается увеличением годовой летальности в несколько раз. Максимальный прирост смертности при этом приходится на госпитальный период [2, 7-10]. В 1995г смертность при ранней постинфарктной стенокардии за госпитальный период составила 46 % [11]. Однако в работе, выполненной в 2007г, при сравнении прогноза между пациентами с ранней постинфарктной стенокардией и без, достоверных различий по смертности, в т.ч. и от сердечных причин не установлено [12].

Ранняя постинфарктная стенокардия — интенсивная повторяющаяся ангинозная боль, возникающая в покое или при незначительной физической нагрузке (ФН), сопровождающаяся или не сопровождающаяся транзиторным подъемом или депрессией сегмента ST от изоэлектрической линии > 1 мм, изменением зубца Т на электрокардиограмме (ЭКГ), появляющаяся в ближайшие 30 сут. после начала ОИМ [13]. Этот вариант стенокардии ограничен сроком в 2 нед. и классифицируется как ПС класс нестабильной стенокардии (НС) [14]. Критериями рецидивирующего ИМ являются: повторный тяжелый ангинозный приступ длительностью > 20 мин, возникший через 18 ч от начала основного заболевания; девиация сегмента ST-T не менее чем на 0,1 mV, минимум в двух смежных отведениях; повторное повышение МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК) выше верхней границы нормы (ВГН) или увеличение МВ-КФК, минимум, на 50 % от исходного показателя [15, 16].

Для пациентов с рецидивирующими расстройствами коронарного кровообращения характерно многососудистое поражение коронарного русла, достаточно часто диагностируется поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), а также характерно наличие хорошо развитого коллатерального кровотока [10, 13]. Патологическим субстратом рецидивирующей ишемии миокарда могут быть: реокклюзия ИСКА в месте резидуального стеноза вследствие реперфузионного синдрома; окклюзия проксимальных ветвей ИСКА за счет ретроградного тромбообразования; 4 дистальная эмболизация тромботическими массами и/или содержимым АБ, приводящая к нарушению коллатерального кровотока и микроциркуляции (МЦ) в зоне ИМ; снижение перфузионного давления в ИСКА у больных с выраженными резидуальными стенозами на фоне артериальной гипотонии; невозможность обеспечения адекватного коллатерального кровотока в связи с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла. А также повышение потребности миокарда в кислороде на фоне активации симпатической нервной системы (СНС) и увеличения гемодинамической нагрузки на левый желудочек (ЛЖ), уменьшения вазодилаторного резерва КА, повышенной агрегации тромбоцитов (АгТ) и гиперкоагуляции [5, 7, 17, 18].

Лечение рецидивирующей ишемии миокарда является весьма сложной проблемой. Последнее, обусловлено тем, что рецидивы ишемии миокарда зачастую рефрактерны к самым агрессивным режимам медикаментозной терапии [19]. Под рефрактерной стенокардией (РСт) понимают стенокардию у пациентов, которая сохраняется на фоне оптимальной медикаментозной терапии, и которым проведение реваскуляризации миокарда невозможно или сопряжено с высоким риском. Выделяют острую и хроническую РСт. Стратегия лечения РСт должна базироваться на патогенезе, тяжести симптомов, степени поражения коронарного русла, а также на оценке функции ЛЖ, наличии или отсутствии фоновых и сопутствую-

щих заболеваний [20]. Лечение РСт рекомендуют начинать с коррекции вторичных причин, которые способны ухудшить оксигенацию миокарда [4, 20]. Больные с постинфарктной рефрактерной ишемией должны получать антиангинальные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, ингибиторы ангиотензи-превращающего фермента (ИАПФ), статины.

Пациенты с рецидивирующей постинфарктной ишемией миокарда нуждаются в усилении медикаментозной антиангинальной терапии, включающей β -адреноблокаторы (β -АБ), пролонгированные дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов (дАК) и нитраты [21]. Эффективность комбинации β -АБ и пролонгированного АК была доказана в нескольких крупных исследованиях. В исследовании CASIS (Canadian Amlodipine/ Atenolol in Silent Ischemia Study) комбинированная терапия амлодипином и ателололом оказалась наиболее эффективной по сравнению с монотерапией отдельными препаратами, которая увеличивала толерантность к ФН (ТФН) и уменьшала число эпизодов ишемии миокарда во время суточного мониторирования (СМ) ЭКГ. В крупном исследовании CAPE II (Circadian Anti-ischaemia Program in Europe II) сравнивалась антиангинальная эффективность амлодипина и дилтиазема, а также комбинация амлодипина и ателолола и дилтиазема и изосорбида-5-мононитрата. Добавление второго препарата приводило к усилению антиангинального эффекта амлодипина и дилтиазема, причем амлодипин в комбинации с ателололом достоверно превосходил комбинацию дилтиазема и нитрата. Однако данные исследования были выполнены у пациентов с хронической стабильной ИБС [22]. АК могут применяться для устранения продолжающихся или рецидивирующих симптомов ишемии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), уже получающих адекватные дозы нитратов и β -АБ, у которых возникает непереносимость лечебных доз одного из этих препаратов, а также для лечения вариантной стенокардии [15, 23, 24]. Широкое применение АК при ОКС не рекомендуется, т. к. последние ухудшают прогноз.

Учитывая ключевую роль АгТ и тромбоз в патогенезе ОКС, всем пациентам с нестабильным коронарным кровоотокм и не имеющим противопоказаний, показаны дезагрегантная и антикоагулянтная терапии [15, 25]. Доказано, что ацетилсалициловая кислота (АСК) существенно снижает частоту случаев смерти, риск реокклюзии после ТЛТ и частоту повторных ишемических событий [25]. В крупных рандомизированных исследованиях CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) и COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), CCS-2 (Second Chinese Cardiac Study) получены указания на большую эффективность длительного применения сочетания клопидогреля и АСК [15, 24, 26]. В качестве антикоагулянта длительное время используется нефракционированный гепарин (НФГ). Необходимость частого контроля АЧТВ и трудность поддержания в терапевтической концентрации, делает применение НФГ достаточно неудобным. Этих недостатков лишены низкомолекулярные гепарины (НМГ). Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, как было показано в ряде исследований, не обладают реперфузионной активностью. В исследовании по изучению смертности GUSTO V

(Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries V) сравнивалось применение полной дозы ретеплазы и сочетанной терапии в виде половинной дозы ретеплазы и полной дозы абиксимаба в течение первых 6 ч от развития ОИМ. 30-суточная летальность существенно не отличалась в обеих группах (гр.) (5,6 % vs 5,9 %). Тем не менее, в гр. комбинированной терапии была ниже частота реинфарктов и рефрактерной ишемии миокарда (2,3 % vs 3,5 %) и других осложнений ОИМ, включая фибрилляцию желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардии (ЖТ), атриовентрикулярную (АВ)-блокаду высокой ст., разрывы перегородки и стенки ЛЖ. Сходные результаты были получены и при комбинации абиксимаба с половинной дозой тенектеплазы в исследовании ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic — 3) [4,25]. Было установлено, что присоединение ингибиторов Пб/Ппа рецепторов к терапии АСК и гепаринами при ОКС улучшает исходы ЧКВ. Практически все исследования с абиксимабом: EPIC (Evaluation of c7E3 Fab in the Prevention of Ischemic Complications), EPILOG (Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcomewith abciximab GP IIb/IIIa blockade), CAPTURE (Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment) и EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting); эптифибатидом: IMPACT (Initiation Management PredischARGE process for Assessment of Carvedilol Therapy), PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy); тирофибаном: PRISM (Platelet Receptor inhibition in Ischaemic Syndrome Management), PRISM-PLUS (in Patients Limited by Unstable Signs and symptoms) и RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis) установили снижение частоты смерти и ОИМ за 30 сут. наблюдения после ЧКВ у пациентов с ОКС [23].

Считают доказанным необходимость приема ИАПФ *per os* в течение первых 36 ч после развития ОИМ. Было доказано, что препараты этого класса существенно снижают смертность и рецидивирующие ишемические события. ИАПФ особенно эффективны у наиболее тяжелых больных с большой площадью поражения миокарда, сниженной фракцией выброса ЛЖ, СН и СД. Препараты также снижают частоту фатальной и нефатальной СН, госпитализаций и повторного ОИМ [15,24].

В большинстве случаев причиной тромбоза КА является нестабильная АБ с поврежденной поверхностью, вследствие эрозии эндотелия или разрыва. В целом ряде исследований было продемонстрировано, что статины достаточно быстро нормализуют нарушенные функции эндотелия, ингибируют AgT и формирование тромба, уменьшают сосудистое воспаление и предупреждают разрушение АБ [27,28]. По данным крупных клинических исследований, таких как MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering), PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction 22), A to Z (Aggrastat to Zocor) показано, что раннее начало терапии статинами в максимальной рекомендованной дозе при ОКС, снижает риск рецидивирующих ишемических событий [15,27,28]. Однако, несмотря на прием статинов даже в высоких дозах, у части больных развиваются сердечно-сосудистые осложнения (ССО). Это обстоятельство поставило вопрос о поиске других подхо-

дов, которые бы позволили в еще большей степени снизить их риск.

В лечении ОКС без подъема ST (ОКС $\downarrow$ ST) применяются две лечебные стратегии: ранняя консервативная и ранняя инвазивная. При ранней консервативной стратегии, на фоне назначения максимальной антиишемической терапии не всегда удается стабилизировать клиническую ситуацию. В таком случае больному абсолютно показано выполнение коронароангиографии (КАГ) с целью определения инвазивной стратегии лечения РСТ. Ранняя инвазивная стратегия предусматривает рутинное выполнение КАГ и реваскуляризации при наличии показаний. По данным исследования DANAMI (Danish trial in Acute Myocardial Infarction) с участием 503 пациентов с провоцируемой ишемией после ТЛТ, ранняя инвазивная стратегия эффективнее, чем консервативная снижает частоту повторных ОИМ и госпитализаций по поводу НС, но не влияет на смертность [29]. В исследовании TIMI IIIB (Thrombolysis In Myocardial Ischemia (Phase III)) 1473 пациента с ОКС $\downarrow$ ST с болью в груди были рандомизированы к ранней инвазивной и консервативной стратегии лечения. Через 42 сут. достоверных различий в смертности или частоте ОИМ получено не было. В двух крупных исследованиях FRISC II (Fragmin and fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease) и TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy — Thrombolysis In Myocardial Infarction 18), сравнивающих инвазивную и консервативную стратегии в лечении ОКС $\downarrow$ ST и включавших в себя стентирование у подавляющего большинства больных, были получены доказательства преимущества ранней инвазивной стратегии лечения [23].

В некоторых случаях пациенту невозможно выполнить ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Это может быть обусловлено как своеобразной анатомией КА, так и высоким риском кардиохирургического вмешательства. Такие больные, как правило, ранее переносили либо КШ, либо стентирование КА. Подобные операции невозможны при диффузном и дистальном атеросклерозе КА. В качестве альтернативного лечения для данных пациентов могут применяться трансмиокардиальная/чрескожная лазерная реваскуляризация (ТМЛР), стимуляция спинного мозга, генная терапия, усиленная наружная контрапульсация. При нестабильности гемодинамики, а также при выраженности клинической картины возможно применение внутриаортального баллонного контрапульсатора [24].

ТМЛР проводится при торакотомии как одновременно с КШ, так и в качестве самостоятельной процедуры. Смысл процедуры состоит в том, что при помощи лазера создаются трансмуральные каналы в ишемизированном миокарде, с целью улучшения миокардиальной перфузии. Однако было продемонстрировано, что после использования ТМЛР, несмотря на уменьшение тяжести стенокардии, улучшения перфузии миокарда, по результатам позитронно-эмиссионной томографии, не наблюдалось [30]. Эффективность ТМЛР изучалась в нескольких клинических исследованиях.

В крупном исследовании были рандомизированы 192 пациента с III-IV функциональными классами (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов РСТ в гр. медикаментозной терапии и с дополнительным использованием ТМЛР. Через год у большинства пациентов, подвергнутых ТМЛР, наблюдалось улучшение

ФК стенокардии (72 % vs 13 %), улучшение качества жизни (КЖ) и снижение частоты повторных госпитализаций по поводу ИС [31]. В другом крупном исследовании были рандомизированы 275 пациентов с РСт в гр. с медикаментозной терапией и с дополнительным использованием ТМЛР. В течение года у пациентов в гр. ТМЛР наблюдалось достоверное улучшение ФК стенокардии (76 % vs 32 %), повышение ТФН и КЖ. Однако различий в смертности и перфузии миокарда не наблюдалось [32]. Эффект сохранялся в течение 5 лет [33]. В долгосрочном Норвежском исследовании с участием 100 пациентов тяжесть стенокардии и частота госпитализаций в связи с ИС существенно снизились за 43 мес. Различий в частоте ИМ и смертности не наблюдалось (22 % vs 24 %) [34]. Была продемонстрирована значимость ТМЛР в качестве альтернативного метода лечения у неоперабельных больных ИС [35]. Были включены 76 пациентов с рецидивирующей ИС в течение 7 сут. на фоне неэффективной внутривенной (в/в) антиангинальной терапии. Контрольную гр. составили 91 пациент с хронической стабильной стенокардией. Всем пациентам было выполнено ТМЛР. Периоперационная смертность (≤ 30 сут. после ТМЛР) была выше в гр. ИС (16 % vs 3 %), смертность через год после ТМЛР была не различима (13 % vs 11 %). В обеих гр. в течение года у 82 % наблюдалось улучшение ФК стенокардии.

С целью снижения периоперационной смертности ассоциированной с хирургической ТМЛР, было предложено использование чрескожной ТМЛР в условиях катетеризационной лаборатории. Было выполнено крупное, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование чрескожной ТМЛР DIRECT (A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Laser Myocardial Revascularization to Improve Angina Symptoms in Patients With Severe Coronary Disease) [36]. В этом исследовании приняло участие 298 пациентов с РСт. Пациенты были рандомизированы на гр. с эффективной, неэффективной ТМЛР и без применения ТМЛР. На фоне продолжаемой медикаментозной терапии статистически значимых различий в гр. по выживаемости, ФК стенокардии, КЖ, ТФН и перфузии миокарда получено не было. В этом исследовании продемонстрировано, что эффективность ТМЛР у пациентов с тяжелой ИБС, приравнена к плацебо.

Стимуляция спинного мозга (ССМ) приводит к снижению болевой чувствительности, симпатических влияний, а также к перераспределению коронарного кровотока к ишемизированным зонам. Устройство нейростимуляции состоит из 3 компонентов: эпидурального “кончика”, соединительного кабеля и пейсмейкера. Эпидуральный “кончик” располагается в эпидуральном пространстве на уровне С₇–Т₁. Пейсмейкер имплантируется хирургическим путем в левом гипогастрии [37]. Было проведено несколько клинических исследований по изучению ССМ у пациентов с РСт. Было показано, что ССМ у 51 пациента с РСт III–IV ФК и хирургической реваскуляризацией в анамнезе на 88,2 % снижает тяжесть стенокардии, улучшает КЖ [38]. В исследовании ESBY (Electrical Stimulation Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Severe Angina Pectoris) были включены 104 пациента с хронической стенокардией и с показаниями к проведению КШ и высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. КШ было выполнено 53 больным, ССМ — 51 больному. Было показано, что у пациентов с тяжелой

стенокардией, эффективность ССМ и АКШ практически одинакова. Однако при использовании ССМ наблюдается меньшая частота смертности (2 % vs 14 %) и нарушений мозгового кровообращения (4 % vs 16 %) [39,40]. Также было проведено небольшое исследование по сравнению влияния ССМ и чрескожной ТМЛР у пациентов с рефрактерной стенокардией — SPIRIT (Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial). В исследование были включены 68 пациентов, которые были рандомизированы в гр. ССМ и гр. ТМЛР по 34 больных. Период наблюдения составил 12 мес. Было показано, что эффективность ССМ и ТМЛР практически одинакова [41]. Проведенные исследования ССМ, выполнены на небольшом количестве пациентов, и не имеют гр. мнимой ССМ для выявления плацебо-эффекта. В настоящее время ССМ рассматривается в качестве возможного метода лечения РСт. В американских рекомендациях по лечению пациентов с хронической стабильной стенокардией, ССМ присвоен IIb класс рекомендаций [42].

Было предложено использование генной терапии для стимуляции ангиогенеза. Главной концепцией терапевтического ангиогенеза является формирование новых коронарных сосудов, с целью улучшения коронарного кровотока, вследствие чего уменьшается ишемия миокарда, тяжесть стенокардии и улучшается прогноз [24]. В качестве стимуляторов ангиогенеза используются факторы роста фибробластов (FGFs), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGFs) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). На протяжении ~ 10 лет было выполнено несколько работ по изучению влияния генной терапии на клиническое течение ИБС. В начальном, открытом исследовании 1 фазы интракоронарного введения VEGF-A у пациентов с ИБС результаты были интерпретированы как положительные. Полученные данные не были подтверждены в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом 2 фазы исследования по интракоронарному введению рекомбинантного человеческого VEGF — исследование VIVA (Vascular Endothelial Growth Factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis) [43]. В этом исследовании 178 пациентов были рандомизированы в гр. плацебо или VEGF в низкой (17ng/kg/min) или в высокой дозе (50ng/kg/min). Инфузия проводилась в течение 10 мин по 3 раза за 9 сут. Были получены следующие результаты. К 60 сут. наблюдения различий в гр. по ФК стенокардии ТФН не наблюдалось. У пациентов, получавших VEGF в высокой дозе, на 120 сут. достоверно улучшился ФК стенокардии, однако различий в перфузии по данным сцинтиграфии миокарда в гр. не наблюдалось. В крупном исследовании FIRST (FGF Initiating Revascularization Trial) наблюдалось 337 пациентов с противопоказаниями к хирургической реваскуляризации. Пациенты были рандомизированы на гр. плацебо или одну из трех доз интракоронарного введения рекомбинантного FGF-2 (0,3, 3, или 30μg/kg) [44]. К 90 сут. различий в гр. по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда и тредмил теста не наблюдалось. Однако по данным Сиеттлского опросника отмечалось уменьшение тяжести стенокардии. В другом клиническом исследовании оценивали эффективность локального применения FGF-2 у 24 пациентов во время АКШ на участках миокарда, реваскуляризацию которых выполнить было невозможно. У пациентов, получивших высокую дозу FGF-2 (100mg), достоверно улучшилась перфузия исследуемых участков по сравнению с гр. низкой дозы FGF-2 (10mg)

или плацебо [45]. Через 3 года наблюдения у пациентов из гр. высокой дозы FGF-2 достоверно меньше наблюдалась стенокардия, чем в гр. плацебо [46]. В серии исследований AGENT (Angiogenic Gene Therapy Trial) изучались безопасность и эффективность интракоронарного введения гена FGF-4, закодированного в аденовирус (Ad-FGF4). В первом исследовании 79 пациентам со стенокардией II-III ФК вводился Ad-FGF-4/плацебо [47]. Через 12 нед. в гр. активного лечения наблюдалось улучшение ТФН на 30 % по результатам тредмил-теста. В следующем плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании AGENT-2, ген FGF-4 вводили 52 пациентам со стабильной РСт [48]. Через 8 нед. наблюдения разница в дефекте перфузии по результатам нагрузочной сцинтиграфии миокарда между гр. активного лечения и плацебо была не достоверна (4,2 % vs 1,6 %). За короткий период существования генной терапии выполнен огромный объем экспериментальных работ, а также проведены первые клинические исследования, что значительно укрепило научную базу генной терапии. Сегодня многие специалисты считают, что вопрос не в том, будут ли достигнуты значительные клинические успехи в результате проведения генной терапии, а в том, когда это произойдет.

В случае нестабильности гемодинамики у пациента с рефрактерной ишемией миокарда, и которому невозможно выполнить реваскуляризацию миокарда, могут быть использованы устройства механической поддержки кровообращения с целью стабилизации состояния и гемодинамики, такие как внутриаортальная баллонная контрапульсация (ВАБК). Баллон контрапульсатора устанавливается в нисходящем отделе аорты и синхронизируется с работой сердца посредством ЭКГ или инвазивного АД. Снижение постнагрузки, обусловленное сдуванием баллона в аорте во время систолы, сочетается с диастолическим усилением посредством повторного надувания баллона во время диастолы. Это улучшает как гемодинамику, так и миокардиальную энергетику и уменьшает потребность в кислороде. Показаниями к проведению ВАБК являются кардиогенный шок, рефрактерная НС, тяжелая ИБС, гемодинамически нестабильная, механические осложнения ОИМ или травмы, поддержка при коронарных вмешательствах высокого риска, рефрактерная желудочковая аритмия, в качестве моста к трансплантации сердца [49]. Несмотря на потенциальную возможность спасения жизни больного, использование ВАБК сопряжено с большим риском развития осложнений. В медицинской литературе описаны следующие из них: тяжелая ишемия конечностей, аневризма аорты, аортальная регургитация, кровотечение, тромбоцитопения, инфекционные осложнения. В качестве альтернативы ВАБК была предложена усиленная наружная контрапульсация (УНКП) [50].

В основе УНКП, лежит компрессия сосудов нижних конечностей при помощи манжет в диастолу и стравливание воздуха из манжет в систолу, обычно используется давление 100-300 мм рт.ст. Нагнетание воздуха в манжеты приводит к ретроградному току крови в артериях, обуславливающему увеличение диастолического давления в аорте, что, в свою очередь, ведет к увеличению перфузионного давления в КА и усилению кровоснабжения миокарда на 20-40 %. За счет компрессии венозного русла нижних конечностей происходит увеличение венозного возврата к правым отделам сердца. В начале систолы

желудочков мгновенное стравливание воздуха из манжет понижает сосудистое сопротивление и, следовательно, уменьшает работу сердца. В современных системах каждая манжета разделена на три части, обхватывающие соответственно икры, нижнюю треть бедра и верхнюю треть бедра с захватом ягодиц. Во время диастолы происходит быстрая компрессия манжет в последовательности от икр вверх. Дополнительное использование манжет для верхней части бедер и ягодиц вносит существенный вклад в достижение эффективной контрапульсации [51].

С момента внедрения метода УНКП в клиническую практику был выполнен ряд работ, посвященных его использованию при стабильной стенокардии. В рандомизированном, плацебо-контролируемом, мультицентровом исследовании MUST-EECP (Multicenter study of enhanced external counterpulsation) изучалась эффективность и безопасность использования УНКП [52]. В исследовании приняли участие 139 больных со стенокардией, у которых имелись положительные результаты стресс-теста и документированное по данным КАГ гемодинамически значимое поражение КА. В качестве плацебо использовалась, так называемая, неактивная контрапульсация с давлением сжатия нижних конечностей, недостаточным для изгнания крови из артерий. Части больных была выполнена активная (эффективная), а части — неактивная контрапульсация в период 4-7 нед. Общая продолжительность процедур у одного пациента составила 35 ч. Контролируемыми параметрами являлись ТФН, время до возникновения депрессии ST, количество эпизодов стенокардии в сут. и доза используемых нитратов. ТФН увеличилась как в гр. пациентов, прошедших активную контрапульсацию (аНКП), так и в гр. пациентов, прошедших неактивную контрапульсацию (нНКП). Однако только в гр. аНКП достоверно увеличилось время до возникновения депрессии ST ≥ 1 мм при нагрузочной пробе, уменьшилось количество эпизодов стенокардии, снизилась доза принимаемых нитратов.

В международный регистр пациентов, перенесших УНКП — IEPR (International EECP Patient Registry), были включены 978 больных с РСт III-IV ФК. После выполнения сеансов УНКП уменьшение ФК стенокардии, по крайней мере на I ФК, было зафиксировано у 81 % больных. Существенно улучшалось КЖ больных. Эффекты курса УНКП также включали: урежение приступов стенокардии и улучшение кровоснабжения ишемизированных участков миокарда по данным перфузионной сцинтиграфии с таллием 201.

Эффекты УНКП изучали не только у пациентов с хронической ИБС и СН, но и ОКС. В 2004г была опубликована работа, посвященная изучению гемодинамических эффектов УНКП у пациентов с ОИМ. В исследовании приняли участие 24 пациента, которым в течение 12 ч от начала затяжного ангинозного приступа было выполнено ЧКВ. Сеанс контрапульсации продолжительностью 60 мин проводили через 48-72 ч после начала симптомов ОИМ. Было показано, что УНКП у пациентов, перенесших ОИМ, может способствовать улучшению функции сердца у пациентов с ОИМ [53]. УНКП способствовала увеличению сердечного индекса без прироста ЧСС и приводила к увеличению в крови концентрации предсердного натрийуретического пептида (ПНУП).

В исследовании, выполненном в Калифорнийском университете, было показано, что передвижная установка для УНКП может безопасно использоваться в условиях

палаты интенсивной терапии у пациентов с ОКС и/или кардиогенным шоком. УНКП была выполнена 10 пациентам, которым по тем или иным причинам было решено не проводить ВАБК. В работе не было зафиксировано ни одного ПЭ УНКП [54].

Представленные результаты клинических наблюдений свидетельствуют о возможности применения УНКП у пациентов с ОИМ. В то же время, на сегодняшний день отсутствуют данные о возможности использования УНКП у пациентов с рецидивирующей постинфарктной ишемией миокарда.

Литература

- Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. РЖ 2005; 1: 5-15.
- Люсов В.А., Лебедев А.Ю., Петрова Е.В., и др. Рецидивирующие расстройства коронарного кровообращения при остром инфаркте миокарда. РЖ 2006; 2: 88-93.
- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000; 83: 361-6.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2004; 110: e82-293.
- Иоселиани Д.Г., Роган С.В., Семитко С.П. Стентирование инфаркт-ответственной артерии в первые часы острого инфаркта миокарда: ближайшие и среднеотдаленные результаты. Интервенционная кардиология 2003; 2: 24-9.
- Константинова Е.В., Магнитский А.В., Шостак Н.А. Тромболитическая терапия у больных острым инфарктом миокарда. РЖ 2006; 4: 58-62.
- Чернецов В.А., Господаренко А.Л. Препараты возникновения рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения у больных крупноочаговым инфарктом миокарда после тромболитической терапии. РЖ 1999; 6: 11-4.
- Armstrong PW, Yuling Fu, Wei-Ching Chang, et al. Acute Coronary Syndromes in the GUSTO-IIb Trial: Prognostic Insights and Impact of Recurrent Ischemia. Circulation 1998; 98: 1860-8.
- Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al. Early and Long-Term Clinical Outcomes Associated With Reinfarction Following Fibrinolytic Administration in the Thrombolysis In Myocardial Infarction Trials. JACC 2003; 42: 7-16.
- Bosch X, Theroux P, Waters DD, et al. Early postinfarction ischemia: clinical, angiographic, and prognostic, significance. Circulation 1987; 75: 988-95.
- Addy JM, van Miltenburg-van Zijl, Simoons ML, et al. Incidence and Follow-Up of Braunwald subgroups in Unstable Angina Pectoris. JACC 1995; 25: 1286-92.
- Predrag Erceg, Mladen Davidovic, Zorana Vasiljevic, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Early Post-Infarction Angina. Circ J 2007; 71: 1530-3.
- Кохан Е.П., Немытин Ю.В., Пайвин А.А. Нестабильная стенокардия Москва 2000.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation 1989; 80: 410-4.
- Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Национальные клинические рекомендации 2008; 240-326.
- Thygesen K, Alpert JS, Harvey D. Universal Definition of Myocardial Infarction. JACC 2007; 50: 2173-95.
- Бурова Н.Н., Козулин В.Ю., Шляхто Е.В. Ранняя постинфарктная стенокардия. Сердце 2003; 2: 72-4.
- Rozenberg VD, Nepomnyashchikh LM. Pathomorphology of Postinfarction Myocardial Ischemia during Atherosclerotic Obstruction of Coronary Arteries. Bull Exper Biol Med 2005; 3: 363-8.
- Conti CR. The management of refractory angina. Eur Heart J 2000; 21: 1909-10.
- Лупанов В.П. Диагностика и лечение рефрактерной стенокардии. РЖ 2004; 2: 104-8.
- Mannheimer C, Camici P, Chester MR, et al. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. Eur Heart J 2002; 23: 355-70.
- Преображенский Д.В., Вышинская И.Д., Патарая С.А. и др. Антагонист кальция 3 поколения амлодипин: особенности клинической фармакологии и терапевтическое применение. РЖ 2008; 11: 1524-31.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. JACC 2007; 50: 1-157.
- Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory Angina Pectoris. Mechanism and Therapeutic Options. JACC 2002; 39: 923-34.
- Новикова Н.А., Гиляров М.Ю. Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. РЖ 2008; 11: 1616-20.
- Косарев В.В., Бабанов С.А. Антиагреганты: клинико-фармакологические подходы к применению при ишемической болезни сердца. РЖ 2009; 18: 1172-6.
- Белоусов Ю.Б. Эффекты аторвастатина при остром коронарном синдроме: предупреждение ранних повторных ишемических исходов. Фарматека 2001; 11: 27-30.
- Затейщиков Д.А., Королева О.С. Применение статинов в раннем периоде ОКС. Сердце 2008; 2: 85-90.
- Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, et al. Danish Multicenter Randomized Study of Invasive Versus Conservative Treatment in Patients With Inducible Ischemia After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (DANAMI). Circulation 1997; 96: 748-55.
- Yang EH, Barsness GW, Gersh BJ, et al. Current and Future Treatment Strategies for Refractory Angina. Mayo Clin Proc 2004; 79: 1284-92.
- Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial Revascularization with a Carbon Dioxide Laser in Patients with End-Stage Coronary Artery Disease. N Engl J Med 1999; 341: 1021-8.
- Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, et al. Comparison of Transmyocardial Revascularization with Medical Therapy in Patients with Refractory Angina. N Engl J Med 1999; 341: 1029-36.
- Allen KB, Dowling RD, Angell WW, et al. Transmyocardial revascularization: 5-year follow-up of a prospective, randomized multicenter trial. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1228-34.
- Aaberge L, Rootwelt K, Blomhoff S, et al. Continued symptomatic

- improvement three to five years after transmyocardial revascularization with CO (2) laser: a late clinical follow-up of the Norwegian Randomized trial with transmyocardial revascularization. JACC 2002; 39: 1588-93.
35. Hattler BG, Griffith BP, Zenati MA, et al. Transmyocardial laser revascularization in the patient with unmanageable unstable angina. Ann Thorac Surg 1999; 68: 1203-9.
 36. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, et al. A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Laser Myocardial Revascularization to Improve Angina Symptoms in Patients With Severe Coronary Disease. JACC 2005; 46: 1812-9.
 37. Murray S, Collins PD, James MA. Neurostimulation treatment for angina pectoris. Heart 2000; 83: 217-20.
 38. Lapenna E, Rapati D, Cardano P, et al. Spinal Cord Stimulation for Patients With Refractory Angina and Previous Coronary Surgery. Ann Thorac Surg 2006; 82: 1704-8.
 39. Mannheimer E, Eliasson T, Augustinsson L, et al. Electrical Stimulation Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Severe Angina Pectoris: The ESBY Study. Circulation 1998; 97: 1157-63.
 40. Ekre O, Eliasson T, Norrsell H, et al. Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. Eur Heart J 2002; 23: 1938-45.
 41. McNab D, Khan SN, Sharples LD, et al. An open label, single-centre, randomized trial of spinal cord stimulation vs. percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris: the SPIRIT trial. Eur Heart J 2006; 27: 1048-53.
 42. Gibbons J, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina-Summary Article. Circulation 2003; 107: 149-58.
 43. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, et al. The VIVA Trial: Vascular Endothelial Growth Factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. Circulation 2003; 107: 1359-65.
 44. Simons Michael, Annex BH, Laham RJ, et al. Pharmacological Treatment of Coronary Artery Disease With Recombinant Fibroblast Growth Factor-2: Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. Circulation 2002; 105: 788-93.
 45. Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER, et al. Local Perivascular Delivery of Basic Fibroblast Growth Factor in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery: Results of a Phase I Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Circulation 1999; 100: 1865-71.
 46. Ruel M, Laham RJ, Parker JA, et al. Long-term effects of surgical angiogenic therapy with fibroblast growth factor 2 protein. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 28-34.
 47. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) Trial in Patients With Stable Angina Pectoris. Circulation 2002; 105: 1291-7.
 48. Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Ad5FGF-4 gene therapy and its effect on myocardial perfusion in patients with stable angina. JACC 2003; 42: 1339-47.
 49. Santa-Cruz R., Cohen MG, Ohman EM. Aortic Counterpulsation: a Review of the Hemodynamic Effects and Indications for Use. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2006; 67: 68-77.
 50. Lam L, Mahmood S. Enhanced External Counterpulsation. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2003; 11: 92-4.
 51. Manchanda A, Soran O. Enhanced external counterpulsation and future directions: step beyond medical management for patients with angina and heart failure. JACC 2007; 50: 1523-31.
 52. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. JACC 1999; 33: 1833-40.
 53. Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T, et al. Effects of Enhanced External Counterpulsation on Hemodynamics and Its Mechanism. Relation to Neurohumoral Factors. Circ J 2004; 68: 1030-4.
 54. Cohen J, Grossman W, Michaels AD. Portable enhanced external counterpulsation for acute coronary syndrome and cardiogenic shock: a pilot study. Clin Cardiol 2007; 30: 223-8.

Поступила 10/02-2010

Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов

С.В. Юренева^{1*}, В.Б. Мычка², Л.М. Ильина³, С.Н. Толстов⁴

¹ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

Минздравсоцразвития; ²Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК

Минздравсоцразвития России; ³Ассоциация гинекологов-эндокринологов. Москва, Россия; ⁴МУЗ 1-я

Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева. Саратов, Россия

Cardiovascular risk factors in women and the role of sex hormones

S.V. Yureneva^{1*}, V.B. Mychka², L.M. Ilyina³, S.N. Tolstov⁴

¹V.I. Kulakov Research Centre of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology; ²A.L. Myasnikov Research

Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ³Association of

Gynecologists-Endocrinologists, Moscow, Russia; ⁴Yu.Ya. Gordeev City Clinical Hospital No. 1. Saratov, Russia

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы, проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин остается одним из главных вызовов 21 века, социально-экономическое бремя которой будет возрастать в связи с резким увеличением числа женщин старшего возраста. В последние годы кардиологи все больше внимания стали уделять менопаузе, как специфическому фактору риска ССЗ у женщин. Однако определенным осложнениям беременности, преждевременному “выключению” функции яичников, также способствующим повышению риска сердечно-сосудистых событий в последующие годы, не придается должного значения. Несомненно, заместительная гормональная терапия остается терапией первой линии и самым эффективным методом лечения эстрогенного дефицита у молодых женщин и менопаузальных симптомов в постменопаузе; залогом ее эффективности и безопасности являются правильные сроки назначения, низкая доза и подходящая для конкретной пациентки комбинация эстрогенов/прогестинов. Междисциплинарный подход крайне важен для своевременного выявления женщин с повышенным риском, поскольку предоставление им рекомендаций по изменению образа жизни, проведение необходимых диагностических процедур и, в случае необходимости, активное терапевтическое вмешательство будут содействовать сокращению риска ССЗ у этих женщин в последующем.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, постменопауза, половые гормоны, заместительная гормональная терапия.

Despite certain success in the recent years, the problem of cardiovascular disease (CVD) in women remains one of the greatest challenges of the 21st century. Its social and economic burden will continue to increase, due to increasing proportion of older women in the population. Recently, cardiologists have been focusing on menopause as a specific CVD risk factor in women. At the same time, other conditions, also increasing CVD risk, such as certain pregnancy complications and premature menopause, have not received enough attention. Hormone replacement therapy (HRT) remains the first-line treatment and the most effective strategy in young women with estrogen deficiency and postmenopausal women with menopausal symptoms. HRT effectiveness and safety is based on its timely start, low dose, and individually appropriate combination of estrogens and progestins. Interdisciplinary approach is essential for early identification of high-risk women, since lifestyle modification recommendations, diagnostic procedures, and, if needed, an active therapeutic intervention could reduce future CVD incidence in these women.

Key words: Cardiovascular disease, postmenopause, sex hormones, hormone replacement therapy.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: yurenevas@mail.ru

[¹Юренева С.В. (*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник, ²Мычка И.Б. — ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий, ³Ильина Л.М. — к.м.н., секретарь, ⁴Толстов С.Н. — заведующий кардиологическим отделением].

В связи со значительным ростом продолжительности жизни населения во всем мире популяция женщин в возрасте ≥ 60 лет к 2050г составит $> 30\%$ по отношению к их общему числу. Миф о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относятся к разряду “мужских болезней” постепенно исчезает среди врачей и населения. В 1997г только 30% жителей США считали, что эти заболевания являются ведущей причиной смертности женщин, в 2009г этот показатель составил уже 54% [1]. В США вопросам оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин уделяется огромное внимание, о чем свидетельствуют только что опубликованные Рекомендации Американской ассоциации сердца (ААС), посвященные профилактике ССЗ у женщин [2]. Существенные инвестиции, направленные на борьбу с этой одной из главных проблем здоровья у женщин, привели к значимым научным и медицинским достижениям. Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), “отвечающей” почти за половину смертей от ССЗ у женщин, составила в 2007г 95,7 на 100 тыс. женщин — только одну треть от аналогичного показателя в 1980г [3]. Полагают, что половина этого успеха связана со снижением основных факторов риска (ФР), а вторая половина — с активным лечением ИБС, включающим и меры вторичной профилактики [4]. В последнее десятилетие результаты выполненного в США крупномасштабного рандомизированного исследования WHI (Women’s Health Initiative) подверглись углубленной дополнительной оценке, что во многом помогло переосмыслить методы профилактики ССЗ у женщин, в т.ч. возможную роль заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [5].

В последние годы Европейское общество кардиологов (ЕОК) проводит большую работу, направленную на более глубокое понимание различных аспектов ССЗ у женщин, введение научных достижений в клиническую практику и повышение знаний среди медицинского научного сообщества и населения в рамках специальной Европейской программы [6]. Частью этой программы явилась выработка единого экспертного мнения ведущих кардиологов и гинекологов Европы и междисциплинарного алгоритма ведения женщин в постменопаузе, опубликованного в *European Heart Journal* [7]. В 2008г был разработан аналогичный документ ведущих российских специалистов — кардиологов и гинекологов, посвященный сердечно-сосудистым проблемам женщин в переходный период, в котором были суммированы ключевые вопросы, связанные с ФР ССЗ у женщин и приводятся рекомендации, касающиеся их своевременной оценки с целью повышения эффективности и стандартизации оказания медицинской помощи женщинам в переходный период [8]. В России в рамках политической акции “Здоровые сердца” и под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) стартовала Программа “Женское сердце”, которая продлится до 2011г и, безусловно, будет содействовать повышению информированности врачей и населения о жизненно важных проблемах ССЗ, необходимости их профилактики, своевременной диагностики и лечения.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы, проблема ССЗ в женской популяции остается одним из главных вызовов 21 века, социально-экономическое бремя которой будет возрастать в связи с резким увеличением числа женщин старшего возраста. Хотя женщины более всего боятся рака молочных желез,

они намного чаще умирают от последствий ССЗ [9]. В РФ, как и в других странах Европы, более половины смертей у женщин происходят в результате этих заболеваний [10]. Было подсчитано, что в США в 2007г ежегодное ССЗ являлись причиной ~ 1 смерти в женской популяции, в абсолютных цифрах это составило 421918 смертей в год, что превысило суммарную смертность от рака, хронических легочных заболеваний, болезни Альцгеймера и всех несчастных случаев. [11]. На данный момент времени в США расходы на ведение пациентов с ССЗ составляют $\sim 17\%$ от числа всех финансовых затрат на общественное здравоохранение и, по-видимому, в ближайшие годы они значительно увеличатся. Эксперты ААС с помощью специально разработанной методологии подсчитали, что будущие финансовые затраты на ведение пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ИБС, сердечной недостаточностью (СН), инсультом (МИ) и другими ССЗ с 2010 по 2030г. возрастут втрое (с \$273 млрд. до \$818 млрд.) [12]. Для всех ССЗ косвенные финансовые расходы в результате потери трудоспособности за этот период времени повысятся на 61% , а именно, с \$172 млрд. до \$276 млрд., соответственно. В связи с этими устрашающими цифрами разработка эффективных стратегий, направленных на профилактику ССЗ с целью возможного ограничения все возрастающего экономического бремени этих заболеваний, приобретает ключевое значение для здравоохранения во всех странах, в т.ч. в России.

Гендерные различия ФР развития ССЗ

До недавнего времени большинство многоцентровых, контролируемых исследований в кардиологии проводилось, в основном, среди мужчин с учетом их относительно ранней заболеваемости и смертности, и рекомендации по профилактике и лечению ССЗ вырабатывались без учета половых различий, но сейчас ситуация кардинально меняется. Определены существенные отличия эпидемиологии, клинической картины, динамики развития и прогноза ССЗ у женщин, во многом, из-за более позднего (на ~ 10 лет) их развития по сравнению с мужчинами, когда сопутствующие хронические заболевания могут маскировать клиническую картину и затруднять диагностику. Женщин реже направляют на консультацию к кардиологу, в связи с чем они с меньшей вероятностью получают адекватное медикаментозное лечение; эффективность хирургического лечения у них также ниже по сравнению с мужчинами. Во многих документах подробно освещаются отличия и значимость многих из традиционных сердечно-сосудистых ФР, и отдельных характеристик ССЗ у женщин [2,7]. АГ, курение и гипертриглицеридемия (ГТГ) являются более важными ФР для женщин по сравнению с мужчинами [13]. Значение таких ФР, как холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) активно обсуждается. У женщин смертность при наличии сахарного диабета (СД) на 37% выше, чем при инфаркте миокарда (ИМ), а у мужчин наблюдается обратная картина [14].

В последние годы благодаря усилию Международной ассоциации по менопаузе, а в России — Российской ассоциации по менопаузе, больше внимания стали уделять менопаузе, как специфическому ФР ССЗ. Однако другим критическим периодам в жизни женщин, также связанным со значительной гормональной перестройкой в организме (пубертатный период и роды), не уделяется долж-

ного внимания. Определенные нарушения, развивающиеся в эти периоды жизни, могут свидетельствовать о наличии латентных сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, и сами по себе являются специфическими ФР для женщин.

Риски ССЗ у женщин репродуктивного возраста

Беременность является своеобразным сердечно-сосудистым и метаболическим “стрессом” для организма женщины. Развитие определенных осложнений: СД беременных, АГ беременных, преэклампсия, преждевременные роды и низкий, не соответствующий гестационному возрасту вес плода при рождении, свидетельствует о том, что женщина не прошла успешно этот стресс-тест и может свидетельствовать о наличии у нее ранней эндотелиальной дисфункции (ЭД) и/или латентного сосудистого заболевания, или метаболического нарушения [15]. Согласно общемировым данным АГ беременных развивается у ~ 10 % женщин на поздних сроках беременности. Преэклампсия — многофакторное, связанное с беременностью нарушение, диагностическими критериями которого являются АГ $\geq 140/90$ мм рт.ст. после 20 нед. гестации у женщин с нормотонией в предшествующий период + протеинурия $\geq 0,3$ г белка в суточной моче, возникает у 3-5 % беременных. Следует подчеркнуть, что в последние 15 лет частота преэклампсии возросла на 40 % [16], к возможным причинам относят “эпидемию” ожирения (Ож), поздний возраст первородящих женщин и рост числа многоплодных беременностей. Полагают, что преэклампсия в анамнезе и/или задержка роста плода (~ у 5 % женщин) являются ранним признаком повышения ССР в будущем [17,18]. Сравнительно недавно проведенный крупный мета-анализ соответствующих данных показал, что у женщин с преэклампсией в анамнезе через 10-20 лет после осложненных родов в 3-4 раза повышался риск развития АГ и в 2 раза — риск МИ, ИБС и венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с женщинами с нормальными родами [19]. Многие ФР являются общими для развития преэклампсии и ИБС, и включают ЭД, АГ, Ож, инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемию (ДЛП) [20]. Как и преэклампсия, гестационный СД, встречающийся в 2-9 % случаев, характеризуется определенными чертами метаболического синдрома (МС): нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), впервые выявленное во время беременности, связано с увеличением пожизненного риска ИБС [21,22]. Аргументом в пользу взаимосвязи между преэклампсией и НТГ является повышение риска СД 2 типа (СД-2) более чем в 3 раза в случае тяжелой формы преэклампсии — АД $\geq 160/110$ мм рт.ст. и протеинурия $\geq 0,3$ г 24 часа [23]. Возможно преэклампсия сама по себе приводит к необратимым сосудистым и метаболическим изменениям, которые позднее способствуют повышению риска ИБС и СД-2. Полагают, что к специфическим факторам ССР у женщин, связанным с беременностью, можно отнести и привычное невынашивание беременности. Только что опубликованные результаты исследования, выполненного в Шотландии с участием 130 тыс. женщин показали, что у женщин с привычным невынашиванием беременности в последующие годы повышается риск ССЗ [24].

Авторы вышеуказанных работ полагают, что существуют общие предрасполагающие факторы, а именно: скрытые, сердечно-сосудистые, микрососудистые или

гемостатические нарушения, проявляющиеся осложнениями беременности в репродуктивном возрасте и ССЗ в последующие годы. При сборе анамнеза врачи должны внимательно относиться к проблемам беременности в анамнезе для последующей оценки ССР у конкретной женщины. Это особо подчеркнуто в последних Рекомендациях ААС, посвященных профилактике ССЗ у женщин [2]. Своевременное предоставление рекомендаций, касающихся диеты, изменения образа жизни, проведения необходимых диагностических процедур и при целесообразности терапевтического вмешательства будет содействовать сокращению риска ССЗ у этих женщин в последующем.

Высокий риск ССЗ существует также у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), имеющим место у 5-10 % женщин и характеризующимся биохимическими и клиническими проявлениями гиперандрогении: абдоминальное Ож, ИР и др. [25]. Для ~ 45-50 % женщин с СПКЯ характерна ЭД и ранние признаки атеросклероза: повышение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА) и содержания кальция в коронарных артериях (КА), однако существует недостаточно данных об увеличении частоты ССС у этих пациенток в период постменопаузы. Однако самым важным, связанным с полом ФР ССЗ у молодых женщин, безусловно, является эстрогенный дефицит: преждевременная недостаточность яичников, гипогонадотропная аменорея и хирургическая менопауза, наступившая в возрасте < 45 лет, который существенно повышает риск ССЗ, в т.ч. риск коронарных событий, вне зависимости от возраста.

Преждевременное “выключение” функции яичников.

Прекращение функции яичников или их удаление в возрасте < 45 лет коррелирует с повышением частоты ССЗ, ИМ и смертности в целом (ОС). Согласно результатам наблюдательных исследований, временной промежуток между “выключением” функции яичников и повышением ССР может составлять 5-10 лет. У женщин с ранней естественной менопаузой риск ССЗ, в основном, атеросклероза, в более молодом возрасте также повышается, но в меньшей степени. Показано, что у женщин после билатеральной овариэктомии, которые не получали ЗГТ эстрогенами, выше показатели кальциноза КА и чаще диагностируются субклинические формы атеросклероза. У женщин после билатеральной овариэктомии, произведенной в возрасте < 45 лет и без ЗГТ в течение последующих 10 лет, относительный риск (ОР) ССЗ составил 1,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,27-2,68 ($p=0,001$), а смертности от сердечно-сосудистых причин: ОР=1,44; 95 % ДИ 1,01-2,05 ($p=0,04$) по сравнению с женщинами контрольной гр. Наоборот, риск ССЗ у женщин, получавших ЗГТ, снижался: ОР=0,65; 95 % ДИ 0,30-1,41 ($p=0,28$) [26]. Пациентки с преждевременной недостаточностью яичников (у ~ 1 % женщин в популяции), характеризующейся вторичной аменореей, бесплодием и симптомами гипоестрогении у женщин в возрасте < 40 лет, также остро нуждаются в профилактике ССЗ [27]. Было выявлено повышение риска ИБС при коронарной ангиографии (КАГ) у молодых женщин с гипоестрогенией гипоталамического происхождения [28]. Результаты этого исследования служат дополнительным аргументом в поддержку того, что потеря функции яичников в любом возрасте способствует развитию сердечно-сосудистых нарушений.

Результаты недавно опубликованного в *European Heart Journal* популяционного исследования [29], выполненного в Швеции с участием 184 тыс. женщин после гистерэктомии, показали, что проведение этой операции с одновременной билатеральной овариэктомией в возрасте < 50 лет повышает риск госпитализации по поводу связанных с ИБС событий на 40 %, а только гистерэктомии — на 15–20 %. Эти результаты, свидетельствующие об увеличении ССС у женщин после произведенной в возрасте < 50 лет билатеральной овариэктомии, сходны с данными наиболее крупного наблюдательного исследования NHS (Nurses' Health Study) [30]. Среди > 29 тыс. женщин, у которых была произведена гистерэктомия с билатеральной овариэктомией, не получавших ЗГТ эстрогенами, отмечено повышение риска ССЗ в 2 раза и ОС на 40 %. Показано, что гистерэктомия даже в случае интактных яичников коррелирует с повышением риска развития АГ и увеличением индекса массы тела (ИМТ). До сих пор обсуждается вопрос, увеличивает ли проведение только гистерэктомии риск ССС, возможно, в результате некоторого нарушения кровоснабжения яичников и более раннего развития менопаузы (~ на 4 года), но точного ответа на него пока нет из-за большого количества дополнительных факторов, которые могут повлиять на окончательный результат, включая Ож. Ясно одно, что при проведении гистерэктомии по поводу доброкачественных заболеваний, по возможности, следует избегать двусторонней овариэктомии. Если такая операция все же произведена у молодых женщин, они сразу же переходят в гр. повышенного риска ССЗ и им должна быть назначена ЗГТ эстрогенами, по крайней мере, до среднего возраста естественной менопаузы.

Риски своевременной менопаузы

В настоящее время в Европе средняя продолжительность жизни женщин > 80 лет, а поскольку возраст наступления менопаузы сильно не меняется (в среднем 51,3 года) длительность постменопаузы составляет ~ 30–40 % от общей продолжительности их жизни. Несмотря на то, что своевременная менопауза относится к числу физиологических явлений, она является предвестником многих потенциальных проблем со здоровьем, которые могут повлиять не только на качество, но подчас и на продолжительность жизни женщины. Специфическими проявлениями в этот период могут быть вазомоторная нестабильность, психологические, психосоматические расстройства и урогенитальные симптомы, появление которых заставляет многих женщин обращаться за медицинской помощью. Многие из них не подозревают о долгосрочных последствиях дефицита эстрогенов, к которым, в первую очередь, относятся ССЗ и остеопороз. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что эти нарушения могут быть “запрограммированы” уже in utero. Таким образом, многие женщины в постменопаузе уже имеют латентные признаки этих заболеваний, и нередко такие серьезные события, как ИМ или переломы вследствие остеопороза, возникают до первого обращения к врачу гинекологу с вазомоторными жалобами.

У многих женщин уже в переходный период начинают развиваться взаимосвязанные сосудистые и метаболические изменения — повышение веса, нарушение липидного и углеводного обменов, а также ЭД [31]. Связанное с наступлением менопаузы изменение пропорций тела по мужскому типу способствует повышению ИР на пери-

ферии наряду с повышением уровня АД и ухудшением липидного профиля. Прослеживается четкая взаимосвязь между длительностью постменопаузы и уровнем АД, поскольку параллельно с изменением гормонального статуса происходит увеличение симпатического тонуса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение чувствительности к соли. С клинической точки зрения отсутствие контроля над высоким уровнем АД является одним из самых важных факторов ССР у женщин в постменопаузе, т. к. в 4 раза повышается риск развития ССЗ по сравнению с лицами того же возраста с нормальным уровнем АД. Только что опубликованные результаты крупного, популяционного исследования еще раз подтверждают важность снижения уровня АР у женщин для сокращения ССР по сравнению с мужчинами [32].

В последние годы в ряде работ получены интересные результаты, свидетельствующие о том, что относительно молодые и здоровые женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами отличаются от тех женщин, у которых эти симптомы отсутствуют. В наблюдавшейся с 1995 по 2000 гг. когорте женщин (n=10787) в возрасте 46–64 года в Швеции и Дании, выявили, что вазомоторные проявления коррелировали с повышением риска ССЗ после коррективки с величиной ИМТ, уровнем ХС и АГ по сравнению с теми, у кого эти симптомы отсутствовали [33]. В исследовании SWAN (Women's Health Across the Nation) у женщин с приливами с большей вероятностью имели место такие латентные нарушения, как ЭД или кальциноз аорты, по сравнению с женщинами без приливов [34]. Женщины в постменопаузе с вазомоторными симптомами демонстрировали более высокий уровень систолического АД (САД) не только в дневное время, но также и во время ночного сна по сравнению со сверстницами без симптомов. Показано, что у женщин с менопаузальными проявлениями наблюдается более низкий уровень антиокислительной активности в плазме, а именно, меньшие концентрации сульфгидрильных гр. и более высокие значения липопероксидов, чем у женщин без приливов. Таким образом, приливы у женщин в постменопаузе коррелируют с наличием окислительного процесса, в свою очередь, связанного с повышением риска ССЗ.

С учетом индивидуального профиля рисков, по-видимому, наличие выраженных приливов является индикатором латентно протекающих ССЗ и способствует значительно более высокому пожизненному риску неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе [35]. Этот факт служит объяснением, по крайней мере, частичным, отрицательного влияния или отсутствия какого-либо эффекта ЗГТ на ССЗ в тех испытаниях, где терапия была назначена, в основном, бессимптомным, пожилым женщинам, в то время как результаты были положительными (значимое снижение числа ССС) в наблюдательных исследованиях, где ЗГТ принимали здоровые женщины в переходном периоде по поводу вазомоторных симптомов.

ЗГТ и ССЗ: результаты доказательных исследований

За последние 30 лет значительно расширилось понимание биологических эффектов половых стероидов на сердечно-сосудистую систему. В эндотелиальных и гладкомы-

шечных клетках (ГМК) сосудов и кардиомиоцитах (КМЦ) имеются функционально активные рецепторы для половых стероидных гормонов, действующие в качестве лиганд-активированных факторов транскрипции и регулирующих экспрессию генов в этих тканях-мишенях [36]. Оказывая модулирующее влияние на экспрессию генов, а также активизируя быстрые пути трансдукции поступающих сигналов, эстрогены регулируют множество крайне важных для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы эффектов. В ходе исследований, выполненных на молекулярном и клеточном уровнях, получены убедительные данные, продемонстрировавшие, что эстрогены имеют множественное благоприятное воздействие на эндотелий, ГМК сосудов, КМЦ и могут замедлять развитие и прогрессирование атеросклероза [37]. В большинстве доклинических исследований эстрогены способствовали удлинению латентного периода проявления и/или служили профилактикой прогрессирования атеросклероза и уменьшали выраженность ответа на повреждение сосудистой стенки. Согласно мнению ведущих мировых экспертов в этой области знаний, женские половые гормоны обладают благоприятным воздействием на сердечно-сосудистую систему и способствуют более низкому уровню ССЗ у женщин в перименопаузе по сравнению с мужчинами [38–40]. Результаты ~ 40 крупных, наблюдательных, когортных исследований и исследований случай-контроль свидетельствуют о снижении риска ИБС на 30–50 %, а также ОС при использовании ЗГТ, как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированных режимов [41].

Рассогласование результатов, полученных в ходе наблюдательных испытаний и рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ) позволило выдвинуть, так называемую “временную гипотезу”, согласно которой польза и риски ЗГТ зависят от возраста женщины, в котором она была начата и/или длительности постменопаузы. Правомочность этой гипотезы была подтверждена в ходе крупномасштабных РКИ последних лет, в которых изучалось профилактическое воздействие ЗГТ в отношении ИБС и ОС. Результаты мета-анализа данных 23 РКИ (39049 участниц, 191340 пациенток/лет наблюдения) не выявили никакого эффекта ЗГТ на ИБС — отношение шансов (ОШ) = 0,99; 95 % ДИ 0,88–1,11, при рассмотрении данных всех женщин вне зависимости от возраста [42]. Однако у пациенток в возрасте < 60 лет или с длительностью постменопаузы ≤ 10 лет отмечено статистически значимое снижение (на 32 %) событий, связанных с ИБС — ОШ = 0,68; 95 % ДИ 0,48–0,96, которое было сходным с таковым в наблюдательных исследованиях. Анализ данных женщин в возрасте > 60 лет и продолжительностью постменопаузы > 10 лет на момент рандомизации показал отсутствие какого-либо эффекта ЗГТ на этот показатель — ОШ = 1,03; 95 % ДИ 0,91–1,16, т. е. получены результаты, сходные с таковыми при анализе данных всей изучаемой популяции женщин. По-видимому, неблагоприятные эффекты комбинации эстрогенов/прогестагенов, применявшихся в РКИ, в большей мере, связаны не с гормональной терапией как таковой, а определялись характеристиками популяции женщин, которая не подходила для назначения этой терапии из-за возраста или наличия уже имеющихся латентных признаков ССЗ. Многие женщины, включенные в WHI, имели АГ и неконтролируемый уровень АД, получали статины или страдали Ож.

При мета-анализе 30 РКИ (26708 участниц, 119118 пациенток/лет наблюдения) выявлен благоприят-

ный эффект ЗГТ в отношении ОС [43]. При рассмотрении данных всех женщин не отмечено какого-либо влияния ЗГТ на смертность — ОШ = 0,98; 95 % ДИ 0,87–1,18, однако, у женщин в возрасте < 60 лет на момент рандомизации (средний возраст 54 года) или с длительностью постменопаузы < 10 лет получено статистически значимое снижение ОС на 39 % — ОШ = 0,61; 95 % ДИ 0,39–0,95. По данным WHI влияние ЗГТ на ОС зависит от возраста женщины, в котором была начата терапия [44], так при объединении данных, полученных на фоне комбинированной терапии конъюгированными эквинными эстрогенами (КЭЭ) + медроксипрогестерона ацетат (МПА) и монотерапии КЭЭ, снижение риска ОС составило 30 %. Подобные результаты были получены и в ходе наиболее крупного наблюдательного NHS — ОШ = 0,63; 95 % ДИ 0,56–0,70. Возраст женщин, начинавших ЗГТ в наблюдательных исследованиях и у более молодых участниц вышеприведенного мета-анализа данных РКИ, был сходным.

Таким образом, анализ накопленных к настоящему времени материалов свидетельствует о том, что у относительно молодых женщин, начавших прием ЗГТ ближе к сроку менопаузы, ее неблагоприятные эффекты крайне редки и не превышают таковые на фоне других медикаментозных средств, применяющихся для первичной профилактики ССЗ, таких как статины или аспирин. Существует мнение, что ЗГТ может оказать неблагоприятное влияние на АД, и поэтому противопоказана женщинам в постменопаузе с АГ. Однако АГ не является противопоказанием для ЗГТ, если уровень АД надежно контролируется. Более того, препарат для ЗГТ, содержащий пероральный 17β-эстрадиол в комбинации с достаточной дозой дроспиренона (не менее 2 мг) — прогестина (Анжелик®, Байер Шеринг Фарма, Германия), являющегося антагонистом рецепторов к альдостерону [45], продемонстрировал значимый антигипертензивный эффект в случае монотерапии, а также дополнительное благоприятное влияние при использовании в комбинации с общеизвестными антигипертензивными препаратами (АГП) [46–48]. Профилактика развития АГ без значимого влияния на уровень АД у нормотензивных женщин, снижение АД у женщин в постменопаузе с АГ и возможность использования в комбинации с АГП различных классов.

В свете полученных с момента опубликования предварительных данных WHI [5] и глубокого повторного анализа этих результатов в последующем [49–51] ведущие эксперты Международного общества по менопаузе сходятся во мнении, что эффективность и безопасность ЗГТ определяется следующими факторами:

- своевременное назначение терапии согласно “временной гипотезе” у относительно молодых женщин, у которых еще не произошли необратимые изменения в сердечно-сосудистой системе, и имеется достаточное количество рецепторов к половым гормонам;
- отбор пациенток, которым терапия показана и при этом нет противопоказаний для ее назначения;
- индивидуализация терапии (выбор низкой дозы, пути введения и “правильного” прогестагена) [52].

Доза эстрогенов должна быть минимальной и при этом эффективной (1,0–0,5 мг 17β-эстрадиола, 0,3 мг КЭЭ или 25 мкг эстрадиола трансдермально в виде пластыря), потому что низкие дозы эстрогенов также эффективны для лечения менопаузальных проявлений

и для защиты костной ткани, а уровень тромбоэмболических эффектов ниже. В ходе исследования случай-контроль ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk Study) было показано отсутствие статистически значимого повышения риска тромбоэмболии при использовании трансдермального эстрогена в комбинации с микронизированным прогестероном [53].

Все прогестины являются агонистами рецепторов к прогестерону, но они значительно отличаются по степени сродства к другим стероидным рецепторам, а значит, по своим сосудистым и метаболическим эффектам. В ходе WHI использовалась комбинация КЭЭ + МПА, поэтому его результаты, касающиеся ССС, не могут быть механистически экстраполированы на другие комбинации эстрогенов/прогестинов. Прогестины, обладающие андрогенными и глюкокортикоидными свойствами способны нивелировать благоприятные сосудистые и метаболические эффекты эстрогенов. Принимая во внимание ключевую роль, которую играет активация РААС в развитии большинства негативных метаболических, сосудистых эффектов и повреждении органов-мишеней: перераспределение жира и формирование висцерального Ож, ИР, СД-2, ЭД и фиброз сосудистой стенки, ДЛП, АГ, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и др., при выборе препарата для ЗГТ предпочтение следует отдать прогестину с антиминералокортикоидными свойствами. По сравнению с другими эстроген-прогестагенными препаратами для ЗГТ комбинация 1 мг 17β-эстрадиола + 2 мг дроспиренона продемонстрировала многие преимущества: снижение уровня провоспалительных факторов, способствующих адгезии клеток, и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1); снижение ТКМ СА; снижение скорости пульсовой волны (СПВ); снижение индекса массы ЛЖ (ИММЛЖ) и улучшение параметров его диастолической функции; улучшение перфузионного резерва миокарда; профилактика перераспределения жировой ткани и формирования абдоминального Ож, тенденции к снижению уровня ТГ и др. [10,54-59]. По сути, препарат превосходит ожидаемые стандартные эффекты низкодозированной гормональной терапии и является препаратом выбора по сравнению с другими средствами, применяющимися с традиционной целью “замещения гормонов”.

Несомненно, ЗГТ остается терапией первой линии и самым эффективным методом лечения менопаузальных симптомов. Взвешенный клинический подход, правильный выбор дозы и комбинации эстрогенов/прогестинов, а, главное, назначение ЗГТ в ранней постменопаузе женщинам, которые в ней нуждаются для купирования вазомоторных симптомов, является залогом эффективности и успешности этой терапии. Обсуждая нежелательные побочные эффекты (ПЭ) ЗГТ, такие как потенциальное увеличение риска рака молочных желез, нужно отметить, что частота этих событий попадает в категорию “редкое”

событие, согласно классификации CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), одобренной ВОЗ, и эквивалентно увеличению риска рака молочной железы, выявленному в исследованиях с применением статинов. Согласно рекомендациям Консенсуса российских кардиологов и гинекологов [8], при обсуждении вопросов ведения женщин с менопаузальными симптомами следует рассматривать возможность применения ЗГТ с учетом возраста, индивидуальных характеристик, предыдущего медицинского анамнеза, неблагоприятной наследственности и многого другого. Использование любых лекарственных средств предполагает не только пользу, но и определенные риски, поэтому каждая женщина в ходе консультации с лечащим врачом должна иметь возможность принять информированное решение о наилучшем для нее методе лечения.

Заключение

Менопауза для женщин является важнейшим специфическим ФР ССЗ, поэтому оценка ССР в этот критический для женского организма период должна стать рутинной частью стандартной гинекологической консультации. Необходимым для этого инструментом могут служить Практическое руководство Российской ассоциацией по менопаузе [60] и Консенсус российский кардиологов и гинекологов, где вопросам оценки риска и мерам профилактики уделяется большое внимание [8]. Своевременное выявление СД в комбинации с контролем липидного профиля, обязательное снижение АД в случае его повышения и динамический контроль за его уровнем в последующем позволит существенно снизить ССР у женщин в постменопаузе. Помимо проведения необходимого обследования в этот момент гинекологи обладают уникальной возможностью повысить знания здоровыми женщинами рисков, связанных с неправильным образом жизни и гормональными изменениями в организме, что может иметь ключевое значение для их будущего здоровья. Ведение женщин в переходный период и в постменопаузе не должно осуществляться исключительно гинекологом. Междисциплинарный подход крайне важен в этот период. Гинеколог должен не только оценивать вазомоторные и уrogenитальные симптомы, но также уметь выявлять факторы ССР и обратиться за помощью к кардиологу в случае необходимости. Кардиологу следует помнить о существовании критических периодов в жизни женщин, из которых одним из важнейших, безусловно, является менопауза, и роли эстрогенного дефицита в повышении риска ССЗ, чтобы направить пациентку к гинекологу для решения вопроса о возможном назначении ЗГТ.

Литература

1. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, et al. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 120-7.
2. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of CVD in women-2011 update. A guideline from the American Heart Association *Circulation* 2011; 123: DOI:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
3. Xu JQ, Kochanek KD, Murphy SL, B. T-V. Deaths: Final Data for 2007: National Vital Statistics Reports. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2010
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
6. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.

7. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-4.
8. Сметник В.П., Балан В.Е., Зайдиева Я.З. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе. *РКЖ* 2008; 4: 40-57.
9. The Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. *Climacteric* 2009; 12: 368-77.
10. Мычка В.Б., Кузнецова И.В., Кириллова М.Ю. и др. Женский вопрос в кардиологии. *Кардиоваск тер профил* 2010; 9(4): 71-80.
11. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18-209.
12. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 00-00 [Epub ahead of print] DOI:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5. Available at: <http://circ.ahajournals.org>
13. van der Schouw YT. Incidence and mortality of cardiovascular disease in postmenopausal women world-wide and relevance for preventive strategies. *Climacteric* 2009; 12(Suppl 1): 1-5.
14. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, et al. The gender-specific impact of diabetes mellitus and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *JACC* 2005; 45: 1413-8.
15. Kssja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005; 294: 2751-7.
16. Duley L. The global impact of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130-7.
17. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003; 326: 845.
18. Ray JC, Vermeulen MJ, Dchull MJ, et al. Cardiovascular Health After Maternal Placental Syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study *Lancet* 2005;356:1797-803
19. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974.
20. Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 613-22.
21. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): 246-50.
22. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greert IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic sybdom of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004; 175: 189-202.
23. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypewrtensive pregnancy didorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009; 53: 944-51.
24. Smith GC, Wood AM, White IR, et al. Birth weight and the risk of cardiovascular disease in the maternal grandparents. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 736-44.
25. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 22-5.
26. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16: 15-23.
27. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010; 67: 91-3.
28. Bairey Merz C N, Johnson B D, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of Hypothalamic Origin and Coronary Artery Disease in Premenopausal Women: A Report from the NHLBI-Sponsored WISE Study. *JACC* 2003; 41: 413-9.
29. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population based cohort study. *Eur Heart J* 2010; Dec 24. [Epub ahead of print]
30. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1027-37.
31. Rosano G M, Vitale C, Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006;9 (Suppl 1): 19-27.
32. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in 9357 Subjects From 11 Populations Highlights Missed Opportunities for Cardiovascular Prevention in Women. *Hypertension* 2011. Published online before print January 24, 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156828
33. Gast G-C M, Pop V JM, Samsioe GN, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011;18(2): 146-51.
34. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118: 1234-40.
35. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. *Climacteric* 2009; (Suppl 1): 32-5.
36. Simoncini T. Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: relevance for menopause and aging. *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 6-11.
37. Mendelsohn ME. Estrogen actions in the cardiovascular system. *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 18-21.
38. International Menopause Society. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181-94.
39. Archer DF, Arnal J-F, Birkhauser M, et al. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. The Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. *Climacteric* 2009; 12: 368-77.
40. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55.
41. Hodis HN, Mack WJ. Coronary heart disease and hormone replacement therapy after menopause. *Climacteric* 2009; 12 (Suppl 1): 71-5.
42. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6.
43. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
44. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
45. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 217: 255-61.
46. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17-beta-estradiol, a novel hormone treatment in post-menopausal women with stage I hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979-84.
47. Preston RA, White WB, Pitt B, et al. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in

- hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797-804.
48. Preston RA, Norris PM, Alonso AB, et al. Randomized, placebo-controlled, trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007; 14: 408-14.
49. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
50. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary disease. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-65.
51. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
52. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, et al. Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues, HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008; 11: 267-72.
53. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840-5.
54. Archer DF, Thorneycroft IH, Foege M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716-27.
55. Cimoncini T, Fu A, Caruso S, et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors *Human Reprod* 2007; 22 (8): 2325-34.
56. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO; Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. *Climacteric* 2009; 12: 80-7.
57. Knuuti J, Kallokoski R, Janatuinen T, et al. Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris *Am J Cardiol* 2007; 99: 1648-52.
58. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Порывкина О.Н. и др. Терапевтические аспекты применения заместительной гормональной терапии у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе — взгляд кардиолога. *Кардиоваск тер профил* 2009; 8: 49-55.
59. Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Intern Med* 2005; 258: 544-53.
60. Ведение женщин в пери- и постменопаузе. Практические рекомендации Российской ассоциации по менопаузе. Москва 2010.

Поступила 09/03-2011



АСПИРИН[®] КАРДИО[®]

СПЕЦИАЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ АСПИРИН

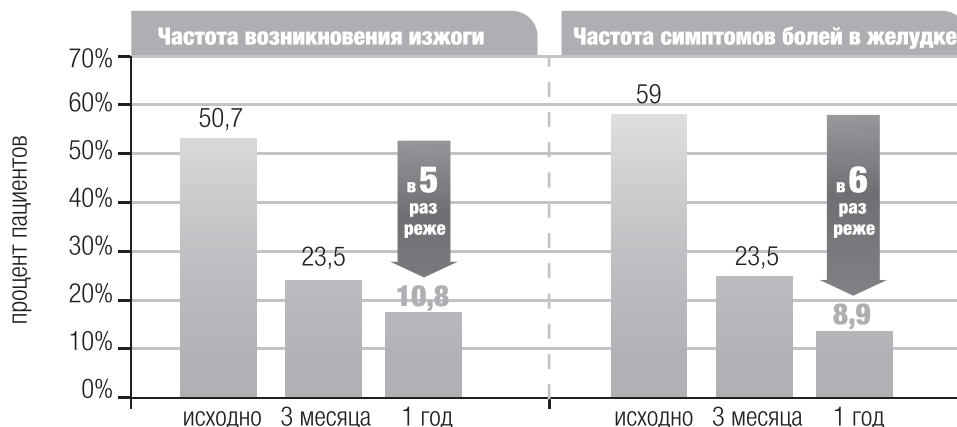


ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ !
Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин[®] Кардио) 	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	При длительной терапии: на 72% достоверно снижает количество жалоб на изжогу, на 81% уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения ¹
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск ulcerогенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть в 40 раз больше ² Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы ³
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска ⁴



АСПИРИН[®] КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК¹



¹. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003, 92: 501-21. ². Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998, 11:205-16. ³. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993, 15(2):314-20. ⁴. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002, 36(1):163-6.

