

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

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.10, N 6 2011

Основан в 2002 г.

Том 10

6'2011

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

С.А. Шальнова (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. Довгалевский (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

Шальнова С.А., Деев А.Д.

Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики)

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Смирнова М.И., Оганов Р.Г., Горбунов В.М., Деев А.Д., Андреева Г.Ф.

Скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии: частота и предикторы

Вёрткин А.Л., Хамитов Ф.Ф., Майборода Е.Л., Литвин Т.Г., Ховасова Н.О.

Первый опыт оценки сравнительной эффективности лечения гипертонического криза в послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии

Недогода С.В., Чумачок Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В.

Возможности коррекции гиперурикемии лозартаном при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии

Маянская С.Д., Малышева Е.В., Потапова М.В., Фролова Э.Б., Михопарова О.Ю., Горнаева Л.И.

Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 2-3 степеней на фоне приема различных комбинаций антигипертензивных препаратов

Резник Л.М., Катанзаро Д., Сеaley Ж.Е., Лараг Дж.Х.

Острые сосудистые эффекты блокатора рецепторов к ангиотензину II ольмесартана у здоровых лиц с нормальным уровнем артериального давления: влияние на ренин-альдостероновую систему

Малых Т.В., Бабкин А.П.

Влияние фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом и валсартана в комбинации с индапамидом на функциональное состояние почек у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией

Ишемическая болезнь сердца

Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., Каменева О.А.

Оценка эффективности фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования

Шугушев Х.Х., Гаева А.А.

Влияние диуретической терапии на показатели сигнал-усредненной ЭКГ предсердного комплекса и наджелудочковые аритмии у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью

Инфаркт миокарда

Кузнецов Д.Н., Трусов В.В., Казакова И.А.

Клиническая эффективность тромболитической терапии препаратом алтеплаза и двойной антитромбоцитарной терапии при остром инфаркте миокарда

Эпидемиология и профилактика

Шальнова С.А., Жукова В.А., Метельская В.А., Деев А.Д., Худяков М.Б., Александри А.Л.,

Баланова Ю.А., Капустина А.В., Константинов В.В., Кукушкин С.К., Лельчук И.Н., Платонова Е.В., Школьникова М.А.

Ассоциации между С-реактивным белком и социально-демографическими показателями у москвичей 55 лет и старше

Content

Editorial

Shalnova S.A., Deev A.D.

Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data

Original articles

Arterial hypertension

Smirnova M.I., Oganov R.G., Gorbunov V.M., Deev A.D., Andreeva G.F.

Masked inefficacy of arterial hypertension treatment: prevalence and predictors

Vertkin A.L., Khamitov F.F., Mayboroda E.L., Litvin T.G., Khovasova N.O.

Comparative effectiveness of hypertensive crisis management in the post-surgery period after carotid endarterectomy: first results

Nedogoda S.V., Chumachok E.V., Ledyeva A.A., Tsoma V.V.

Losartan therapy and hyperuricemia correction in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

Mayanskaya S.D., Malysheva E.V., Potapova M.V., Frolova E.B., Mikhoparova O.Yu., Gornaeva L.I.

Comparison of circadian blood pressure profile in Stage 2-3 arterial hypertension patients receiving different antihypertensive combinations

Resnick L.M., Catanzaro D., Sealey J.E., Laragh J.H.

Acute vascular effects of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan in normal subjects: relation to the renin-aldosterone system

Malykh T.V., Babkin A.P.

Effects of the fixed-dose combination therapy with indapamide and valsartan on renal function in patients with Type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension

Coronary heart disease

Iskenderov B.G., Sisina O.N., Kameneva O.A.

Effectiveness of the fixed-dose combination therapy with perindopril and amlodipine in coronary heart disease patients after coronary artery bypass graft surgery

Shugushev Kh.Kh., Gaeva A.A.

Diuretic therapy effects on the signal-averaged ECG parameters of atrial complex and supraventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

Myocardial infarction

Kuznetsov D.N., Trusov V.V., Kazakova I.A.

Clinical effectiveness of thrombolytic therapy with alteplase and double antiplatelet therapy in acute myocardial infarction

Epidemiology and Prevention

Shalnova S.A., Zhukova V.A., Metelskaya V.A.,

Deev A.D., Khudyakov M.B., Aleksandri A.L., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Kukushkin S.K., Lel'chuk I.N., Platonova E.V., Shkolnikova M.A.

C-reactive protein and sociodemographic parameters in Moscow residents aged 55 years and older

Исследования

Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г. (от имени участников исследования)

Новые возможности триметазида МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового, рандомизированного исследования ПЕРСПЕКТИВА (часть II)

Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Масенко В.П.

Рандомизированное исследование с эзетимибом, начальными дозами оригинальных статинов и их комбинации у больных ИБС с ГЛП.

Часть 2. Влияние терапии на уровни СРБ и провоспалительных цитокинов

Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Фокина А.В., Даниэльс Е.В.

Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего

Мнение по проблеме

Жиль Т.Д.

Роль вазодилатирующих β -адреноблокаторов в терапии пациентов с осложненной гипертензией: фокус на небиволол

Наполи К.

Безопасность и эффективность сульфгидрильного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Обзоры

Чумакова Г.А., Гриценко О.В., Веселовская Н.Г., Вахромеева Е.В., Козаренко А.А.

Клиническое значение аполипопротеинов А и В Явелов И.С.

Применение эноксапарина при сердечно-сосудистых заболеваниях: как сделать лечение наиболее эффективным и безопасным

Хучиева М.А., Перова Н.В., Ахмеджанов Н.М.

Растительные стеролы и станолы как пищевые факторы, снижающие гиперхолестеринемия путем ингибирования всасывания холестерина в кишечнике

Рефераты результатов клинических исследований

Вторичная профилактика ССЗ: кардиопротективная медикаментозная терапия

Гипертонический криз: основные проблемы лечения и профилактики

Пресс-релиз

Дзерве Вилнис, Поздняков Ю.М.

Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией

Информация

8 Глобальный Форум по клиническим исследованиям в кардиологии (CVCT), Париж, 1-3 декабря 2011 г.

Trials

Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г. (on behalf of the Study Group)

New potential of Trimetazidine MB for coronary heart disease treatment in the real-world clinical practice: results of the Russian multi-centre randomised study PERSPECTIVE (Part II)

Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Масенко В.П.

Randomised study of ezetimibe, start doses of original statins, and their combination in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia Part 2. Therapy effects on the levels of C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines

Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Фокина А.В., Даниэльс Е.В.

LIS Study (Lyubertsy Study of mortality in patients after acute myocardial infarction): the patients' portrait

Opinion upon problem

Жиль Т.Д.

The role of vasodilating β -blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol

Наполи К.

Safety and efficacy of the sulfhydryl ACE-inhibitor zofenopril in the management of cardiovascular disease

Reviews

Чумакова Г.А., Гриценко О.В., Веселовская Н.Г., Вахромеева Е.В., Козаренко А.А.

Clinical role of apolipoproteins A and B

Явелов И.С.

Enoxaparin in cardiovascular disease: how to improve effectiveness and safety?

Хучиева М.А., Перова Н.В., Ахмеджанов Н.М.

Plant sterols and stanols as dietary factors reducing hypercholesterolemia by inhibiting intestinal cholesterol absorption

Clinical studies: summary of the results

133 Secondary cardiovascular prevention: cardioprotective pharmaceutical therapy

136 Hypertensive crise: main problems of prevention and treatment

Press-reliaese

138 Дзерве Вилнис, Поздняков Ю.М.

Effectiveness of Mildronate®, combined with standard therapy, in the angina pectoris treatment

Information

139 VIII CVCT Forum, 1-3 December, Paris, France

Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики)

С.А. Шальнова^{1*}, А.Д. Деев²

¹ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России; ²ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data

S.A. Shalnova^{1*}, A.D. Deev²

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Начиная со второй половины XX века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из главных проблем современной медицины. В последние два десятилетия в развитых странах отмечено снижение смертности от всех причин, в т.ч. от ССЗ. В России, начиная с середины 60-х годов прошлого века, наблюдалось постепенное увеличение смертности от всех причин, более половины которых составляют ССЗ, что свидетельствует о беспрецедентном уровне смертности в стране. В 2009г число умерших от ССЗ составило 1136661 из общего числа умерших, или 1 случай из 1,8. Иначе говоря, каждый день в России от ССЗ умирает 3114 человек. Начиная с 2004г, отмечается снижение смертности, в т.ч. и от ССЗ, которое продолжается до 2009г, включительно (801 на 100 тыс.), не достигнув, однако, показателей конца 1980-х годов. Была проанализирована динамика смертности от ССЗ в период с 2003г (самая высокая смертность) по 2009г включительно, по данным официальной статистики Российской Федерации. В последние годы наблюдается благоприятная тенденция снижения смертности, и за период 2003-2009гг уровень общей смертности (число умерших на 100 тыс. населения) сократился с 1644,2 в 2003г до 1416,8 в 2009г (на 13,8 %). Смертность от ССЗ снизилась на 13,6 %, в большей степени за счет лиц трудоспособного возраста, среди которых уровень смертности уменьшился на 18,9 %. Такая тенденция привела к тому, что число сохраненных жизней, связанных с ССЗ, в 2009г составило 260741. Необходимы дополнительные исследования, которые могли бы объяснить указанные тенденции в России.

Ключевые слова: смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, динамика, число предупрежденных или отложенных случаев смерти.

From the second half of the XX century, cardiovascular disease (CVD) remains one of the main problems of the modern medicine. Over the last two decades, developed countries demonstrated a marked decrease in all-cause mortality and CVD mortality, in particular. In Russia, since the mid-1960s, all-cause mortality gradually increased, with the proportion of CVD deaths being over 50 %, which led to unparalleled high levels of national mortality. In 2009, the absolute number of CVD deaths was 1136661, or 1 case out of 1,8. In other words, 3114 Russian people die from CVD every day. From 2004, all-cause mortality, including CVD mortality, started to decline, and this tendency has continued until at least 2009, as demonstrated by the mortality rate of 801 per 100,000. However, the mortality levels are still higher than in the late 1980s. The authors analysed the CVD dynamics between 2003 (the highest levels) and 2009 inclusive, using the official national statistics data. The last few years demonstrated a positive tendency of declining mortality. In particular, the all-cause mortality (deaths per 100,000) decreased from 1644,2 in 2003 to 1416,8 in 2009 (by 13,8 %). CVD mortality decreased by 13,6 %, and more markedly mostly in working-age people (by 18,9 %). Therefore, in 2009, the number of lives saved due to the decreasing CVD mortality was 260741. Further studies will explain the recent mortality trends in Russia.

Key words: Cardiovascular mortality, dynamics, the number of prevented or postponed deaths.

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

[¹Шальнова С.А. (*контактное лицо) — ¹руководитель отдела планирования и координации научных исследований, ²Деев А.Д. — руководитель лаборатории биостатистики].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали одной из главных проблем современной медицины, начиная со второй половины 20-го столетия. В эти годы во многом, благодаря успехам современной медицины, в т.ч. в области кардиологии, увеличивается продолжительность жизни и, соответственно, доля лиц пожилого возраста в структуре населения. Это привело к тому, что распространенность ССЗ растет во всех развитых странах. В частности отмечают, что если сохранятся существующие тенденции в профилактике и лечении этих заболеваний, к 2030г в США ожидается увеличение распространенности ССЗ на 9,9 % по сравнению с 2010г, в т.ч. артериальной гипертензии (АГ) на 9,9 %, ишемической болезни сердца (ИБС) на 16,6 %, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта на 25 %, что приведет к увеличению прямых (медицинских) затрат на ССЗ на 200 %, а непрямых (потеря производительности) на 60 % [1]. Более того, если распространенность таких факторов риска (ФР) ССЗ как диабет (СД) или ожирение (Ож) будет расти, эти негативные изменения будут происходить быстрее [2].

В последние два десятилетия в развитых странах наблюдалось снижение смертности от всех причин (ОС), в т.ч. от ССЗ [3-6]. Наглядным примером может служить Финляндия, где смертность от ИБС в целом по стране снизилась на 75 % [7,8].

В России, начиная с середины шестидесятых годов прошлого века, наблюдалось постепенное увеличение ОС, более половины которой, составляют ССЗ, что свидетельствует о беспрецедентном уровне смертности в стране (рисунок 1) [9-11]. В 2009г число умерших от ССЗ составило 1136661 из общего числа умерших, или 1 случай из 1,8. Иными словами каждый день в России от ССЗ умирает 3114 человек (чел.), или 1 чел. — каждые 28 сек.

За последние десятилетия страна пережила, по крайней мере, два драматических подъема смертности на фоне снижения смертности в развитых странах мира. В начале 1990-х годов отмечался пер-

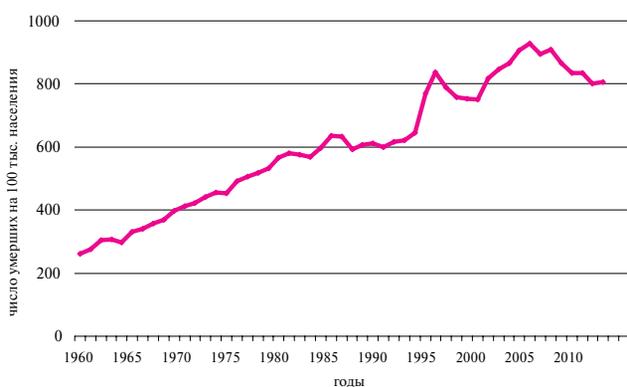
вый подъем, при котором коэффициент смертности от ССЗ достиг 837,5 на 100 тыс. населения. После некоторого снижения смертности в начале 2000-х наблюдался второй подъем смертности, максимум пришелся на 2003г — 927,5 на 100 тыс. населения. Начиная с 2004г, отмечалось снижение смертности, в т.ч. от ССЗ, которое продолжалось до 2009г включительно (801 на 100 тыс.), не достигнув, однако, показателей конца 1980-х годов. В 2010г смертность от ССЗ выросла до 805,9 на 100 тыс., что в значительной мере можно объяснить сложной экологической обстановкой летом 2010г во многих регионах страны*. В то же время предварительные данные за январь-июнь 2011г показали, что уровень смертности от ССЗ составил 781,9 на 100 тыс. населения [11,12].

Была проанализирована динамика смертности от ССЗ в период с 2003г (самая высокая смертность) по 2009г включительно, по данным официальной статистики Российской Федерации (РФ) [11,12]. За период 2003-2009гг. уровень ОС (число умерших на 100 тыс. населения) сократился с 1644,2 в 2003г до 1416,8 в 2009г или на 13,8 %, в т.ч. от ССЗ с 927,5 до 801 (13,6 %) (таблица 1). Обращает на себя внимание, что доля смертности от ССЗ в структуре ОС населения за эти годы практически не изменялась. В то же время в трудоспособном возрасте на фоне общего снижения этих показателей доля смерти от ССЗ за этот период увеличилась с 30,7 % до 31,4 %.

Темпы снижения смертности по отношению к 2003г были более выражены в трудоспособном возрасте. Смертность от ССЗ среди всего населения к 2009г снизилась на 13,6 %, а в трудоспособном возрасте — на 18,9 %.

Сравнение стандартизованного уровня смертности от ССЗ у мужчин и женщин (рисунок 2) свидетельствует о преобладании этого показателя у мужчин. Отношение смертности от ССЗ у мужчин к смертности от ССЗ у женщин за указанный период наблюдения не изменилось (1,7 раза).

При сравнительном анализе полученных данных с другими странами, оказалось, что в 2008 г.



* Нестандартизованные данные

Росстат, 2011

Рис. 1 Уровень смертности от ССЗ в РФ в 1960-2010гг*.

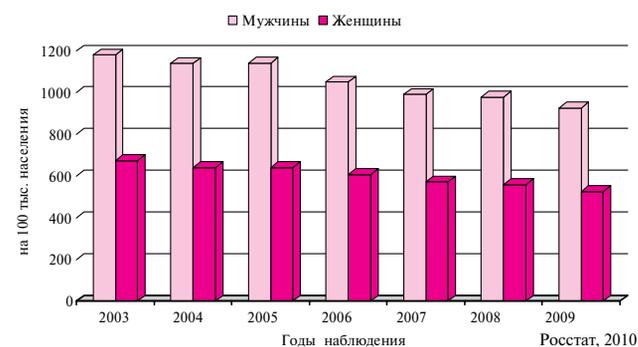


Рис. 2 Стандартизованный по возрасту коэффициент смертности от ССЗ у мужчин и женщин в 2003-2009 гг. в РФ.

Таблица 1

Уровень ОС в РФ и от ССЗ в 2003-2009 гг.
(число умерших на 100 тыс. соответственного населения*)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Все население							
ОС	1644,2	1596	1609,9	1520,6	1463,9	1462,4	1416,8
Снижение/прирост (%)	0,0	-2,9	-2,1	-7,5	-11,0	-11,1	-13,8
ССЗ	927,5	895,4	908	864,8	833,9	835,5	801
Снижение/прирост (%)	0,0	-3,5	-2,1	-6,8	-10,1	-9,9	-13,6
Доля ССЗ (%)	56,4	56,1	56,4	56,9	57,0	57,1	56,5
Трудоспособный возраст							
ОС	810,6	807,1	826,55	746,1	695,4	685,7	641,7
Снижение/прирост (%)	0,0	-0,4	+2,0	-8,0	-14,2	-15,5	-20,8
ССЗ	248,7	251,6	263,5	235,8	216,2	217,5	201,6
Снижение/прирост (%)	0,0	+1,2	+6,0	-5,2	-13,1	-12,6	-18,9
Доля ССЗ (%)	30,7	31,2	31,9	31,6	31,1	31,7	31,4

Примечание: * нестандартизованные данные.

Таблица 2

Темпы роста (снижения) уровня смертности от ССЗ в 2003-2009 гг.*
(число умерших на 100 тыс. населения)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
ССЗ — всего	927,5	895,4	908	864,8	833,9	835,5	801
темпы изменения — %	0,0	-3,2	-2,3	-7,4	-10,9	-10,7	-14,6
из них:							
ИБС	442,2	426,8	437,1	426,5	418,1	422,4	412,4
темпы изменения — %	0,0	-3,2	-1,4	-4,2	-6,3	-5,5	-7,8
ЦВБ	339,9	326,1	325	305,3	288,4	283,1	262,5
темпы изменения — %	0,0	-3,8	-4,6	-10,8	-16,0	-17,6	-23,3

Примечание: * нестандартизованные данные.

Таблица 3

Предупрежденная смертность от ССЗ (МКБ-10: 100-199)
Мужчины и женщины ≥ 20 лет

Годы	Мужчины и женщины			Мужчины			Женщины		
	Реальная	Ожидаемая	ПСС	Реальная	Ожидаемая	ПСС	Реальная	Ожидаемая	ПСС
2003	1325623	1325623	0,0	605251	605251,00	0,00	720372	720372,00	0,00
2004	1279202	1318616	-39415	589475	602456,1	-12981,1	689727	716159,4	-26432,4
2005	1294149	1323156	-29007	597413	604939,4	-7526,4	696736	718216,6	-21480,6
2006	1227771	1332548	-104777	555044	608745,4	-53701,4	672727	723802,8	-51075,8
2007	1181665	1352418	-170750	531691	616714,5	-85023,5	649974	735700,4	-85726,4
2008	1183049	1374551	-191502	533706	624778,5	-91072,5	649343	749772,1	-100429,1
2009	1134082	1394823	-260741	511763	632037,4	-120274,4	622319	762785,3	-140466,3

в России наблюдалось не только превышение смертности от ССЗ, но и практически наибольший разрыв в смертности между мужчинами и женщинами (рисунок 3), что также свидетельствует о демографическом неблагополучии в стране [13].

Наименьший уровень смертности от ССЗ и наименьшие различия между мужчинами и женщинами отмечаются в странах Запада, наибольшие — в странах бывшего Советского Союза.

В структуре смертности от ССЗ ведущими причинами являются ИБС и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), общая доля которых составляет > 84 % (рисунок 4).

Анализ структуры смертности от ССЗ в 2003-2009 гг. свидетельствует о ежегодных увеличениях доли смертей от ИБС и снижении доли ЦВБ. По отношению к 2003г доля умерших от ИБС за этот период увеличилась с 47,7 % до 51,5 %, от ЦВБ снизилась с 36,6 % до 32,8 %. Доля других ССЗ за эти годы не изменилась.

Такие изменения в структуре смертности от ССЗ отражают различные темпы снижения смертности от ИБС и ЦВЗ. Поскольку градиент снижения смертности от ИБС менее выражен, чем от ЦВЗ (7,8 % vs -23,3 %, соответственно, в 2009г), в целом снижение смертности от ССЗ в большей степени определяется динамикой смертности от ЦВЗ (таблица 2).

Анализ смертности от ССЗ 2003 и 2009 гг. в РФ в зависимости от пола и возраста

Возрастные группы	Мужчины				Женщины				ПСС.муж/ ПСС.жен
	Реальное число (n) смертей 2003	Ожидаемое число (n) смертей 2009	Реальное число (n) смертей 2009	Число ПСС	Реальное число (n) смертей 2003	Ожидаемое число (n) смертей 2009	Реальное число (n) смертей 2009	Число ПСС (n)	
20-24	1133	1212	1041	171	401	427	425	2	85,5
25-29	2860	3259	2849	410	823	931	845	86	4,7
30-34	5388	5793	5449	344	1499	1645	1577	68	5,1
35-39	10386	10539	8055	2484	2966	3010	2347	663	3,7
40-44	24175	18278	12528	5750	6446	4909	3655	1254	4,6
45-49	38079	37238	25686	11552	11454	11231	7616	3615	3,2
50-54	52692	57094	40616	16478	18636	20577	13187	7390	2,2
55-59	41981	67303	51933	15370	18636	30686	21304	9382	1,6
60-64	75085	68854	51721	17133	40833	36497	24515	11982	1,4
65-69	91075	65037	53755	11282	67464	51570	38959	12611	0,9
70+	262397	297430	258130	39300	551214	601302	507889	93413	0,4
20-69	342854	334607	253633	80974	169158	161483	114430	47053	1,7
20+	605251	632037	511763	120274	720372	762785	622319	140466	0,9

Для анализа динамики смертности важно знать не только процент снижения показателя, но и каково снижение в абсолютных числах.

В последние годы во многих странах, где наблюдали снижение показателей смертности, для оценки влияния профилактических и лечебных мероприятий рассчитывают так называемое число предупрежденных или отложенных случаев смерти (ПСС) от различных причин. Чаще всего используется показатель смертности от ИБС [7,14-20].

Рассчитали “ожидаемый выигрыш в смертности” — число ПСС для смерти от ССЗ (МКБ-10: I00-I99) взрослого населения (≥ 20 лет). Использовали следующие показатели: реальное число умерших в 2003 — 2009 гг. в возрастных пятилетиях и в целом для населения в возрасте ≥ 20 лет, согласно официальным данным Росстата и ожидаемое (расчетное) число смертей в 2009г, т. е. каково было бы количество умерших в 2009г, если бы смертность оставалась на уровне 2003г. Ожидаемое количество смертельных случаев в 2009г было рассчитано

путем умножения специфических для возраста (в пятилетиях возраста) показателей смертности от ССЗ в 2003г на такие структуры населения в 2009г для каждой возрастной группы. Суммируя данные для всех возрастных групп, был получен общий показатель *ожидаемого числа смертей от ССЗ в 2009г*. Разница между *ожидаемым* и *реальным* количеством смертельных случаев представляет собой общее число ПСС.

Такой способ оценки ПСС использовали для получения более точных результатов, т. к. структура населения изменилась вследствие старения населения, т. е. увеличения доли населения в пенсионном возрасте. Если в 2003г этот показатель составлял 20,4 %, то в 2009г — 21,6 %.

Согласно таблице 3, снижение смертности от ССЗ происходило последовательно каждый год. Исключением являлся 2005г, в котором число смертей от ССЗ по сравнению с 2003г было меньшим, чем в 2004г, и число ПСС соответственно составило 29007 vs 39415, соответственно, что, воз-

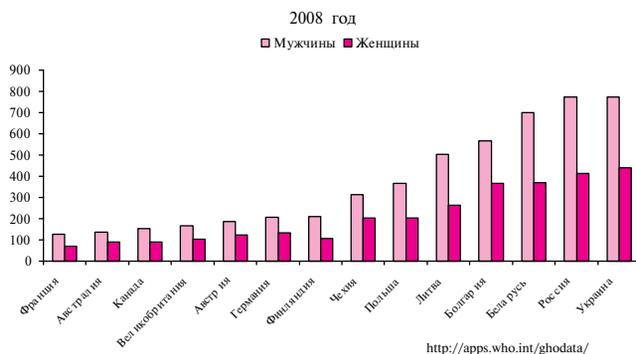


Рис. 3 Стандартизованный по возрасту показатель смертности от ССЗ на 100 тыс. населения в некоторых странах мира.

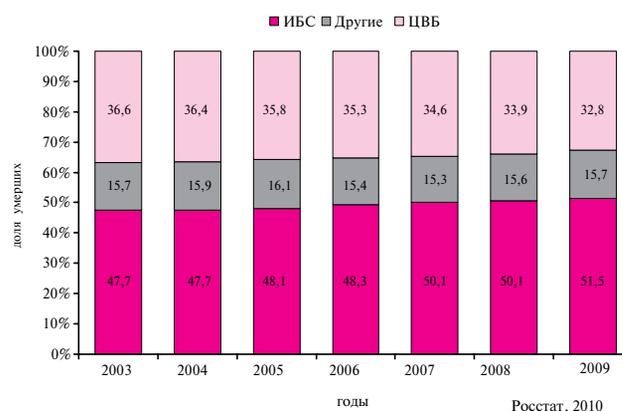


Рис. 4 Структура смертности от ССЗ в России в 2003-2009 гг.

можно, отражает некоторую неустойчивость тенденции. В 2009г число ПСС от ССЗ составило 260741, в т.ч. 120274 среди мужчин и 140466 среди женщин.

Учитывая выраженные возрастно-гендерные различия смертности от ССЗ, был выполнен анализ этого показателя в зависимости от пола и возраста (таблица 4). Число смертей от ССЗ снизилось у лиц обоего пола. В тоже время возрастная динамика различалась у мужчин и женщин. В более молодых возрастных группах (< 65 лет) темпы снижения выше среди мужчин, чем среди женщин. После 65 лет, напротив, количество смертей от ССЗ преобладает среди женской части популяции. Это отражается в величине числа ПСС. Отношение числа ПСС у мужчин и к числу ПСС у женщин колеблется от 5 до 1,4 в возрастных группах < 65 лет, последовательно уменьшаясь в каждой возрастной категории. И только > 65 лет число ПСС начинает превалировать среди женщин, достигая 60 %. Число ПСС среди мужчин < 70 лет составляет 80974, тогда как у лиц > 70 лет — 39300. Среди женщин, напротив, наибольшее число ПСС отмечается в возрасте > 70 лет (93413), а в молодых возрастных группах этот показатель в 2 раза меньше (n=47053). Иными словами, наибольшее снижение смертности от ССЗ и соответственно наибольшее число ПСС наблюдалось у мужчин < 70 лет, а у женщин — >70.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что, несмотря на более высокую смертность от ССЗ у мужчин трудоспособного возраста по сравнению с женщинами, темпы снижения этого показателя среди мужчин за период 2003-2009 гг. были существенно более выраженными, что нашло свое отражение в большем числе ПСС среди этой части популяции.

Высокая смертность от ССЗ во многом связана с негативным влиянием ФР, стресса, экологическими проблемами. Есть данные, свидетельствующие о большей отягощенности мужчин трудоспособного возраста ФР и хроническими заболеваниями по сравнению с женщинами того же возраста, которые к тому же защищены гормональным фоном [21,22].

Литература

1. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association Circulation published online Jan 24, 2011 DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5 <http://circ.ahajournals.org>
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2010; 121: e46-e215.
3. Watson R. Heart disease rising in central and eastern Europe.

В настоящее время эти различия начинают стираться. В частности частота курения среди женщин резко увеличивается в последние годы, достигая в некоторых странах, даже больших показателей, чем у мужчин [13].

Одновременно использование современных технологий и лекарственных препаратов также вносит свою лепту в снижение смертности, хотя исследования, проведенные во многих странах, показали, что снижение популяционного уровня ФР в большей степени влияет на снижение смертности от ССЗ, чем лечение уже имеющихся заболеваний [7,17,18,20].

В рамках настоящей работы не рассматривались причины снижения смертности в РФ в 2003-2009 гг. Однако, создается впечатление, что относительно трудоспособного возраста можно отметить некоторые успехи профилактики и лечения ССЗ, особенно среди мужчин. Подтверждением этого является более выраженное снижение или, правильнее, замедление смертности от ССЗ, тогда как в возрасте > 70 лет число ПСС, особенно среди женщин значительно меньше, чем можно было бы ожидать. Иначе, > 70 лет вопросы профилактики и лечения ССЗ уже не являются приоритетными, о чем свидетельствует отсутствие значительных популяционной и лечебной составляющих

Заключение

В России все еще регистрируется чрезвычайно высокая смертность от ССЗ. Каждый день в стране 130 чел. умирают от ССЗ. Вместе с тем в последние годы отмечена благоприятная тенденция снижения смертности, и за период 2003-2009 гг. смертность от ССЗ в РФ снизилась на 13,6 %, в большей степени за счет лиц трудоспособного возраста, среди которых уровень смертности сократился на 18,9 %. Такая тенденция привела к тому, что число сохраненных жизней, связанных с ССЗ, в 2009г составило 260741 по сравнению с 2003г. Необходимы дополнительные исследования, которые помогли бы объяснить указанные тенденции.

Благодарности. Авторы благодарят главного специалиста РКНПК Минздравсоцразвития России Никитину Л.М. за подготовку материалов Росстата и компанию Медтроник за поддержку.

- BMJ 2000;320:467.
4. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. Heart 2002;88:119-24.
5. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. JAMA 2005; 294: 1255-9.
6. To JV, Nardi L, Fang J. National trends in rates of death and hospital admissions related in acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. CMAJ 2009; 180: E118-25.

7. Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol* 2005;162:764-73.
8. Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol* 2009; 39:504-18.
9. Leon DA, Chenet L, Shkolnikov VM, et al. Huge variation in Russian mortality rates 1984-94: artefact, alcohol, or what? *Lancet* 1997; 350: 383-8.
10. Shkolnikov V, McKee M, Leon DA. Changes in life expectancy in Russia in the mid-1990s. *Lancet* 2001; 357: 917-21.
11. Демографический ежегодник России. Москва, Росстат 2010.
12. <http://www.gks.ru>
13. <http://www.apps.int/ghodata>
14. Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993. *Circulation* 2000; 102: 1511-6.
15. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981-2000. *Circulation* 2004;109:1101-7.
16. Critchley J, Liu J, Zhao D, et al. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation* 2004; 110: 1236-44.
17. 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.
18. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010; 100(4): 684-92. Epub 2009 Jul 16.
19. Cheng J, Zhao D, Zeng Z, et al. The impact of demographic and risk factor changes on coronary heart disease deaths in Beijing, 1999-2010. *BMC Public Health* 2009; 9: 30.
20. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health* 2011; 32: 5-22.
21. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, et al. on behalf of the Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? *Cardiovasc Res* (2010) doi: 10.1093/cvr/cvq394
22. Ross RL, Serock MR, Khalil RA. Experimental benefits of sex hormones on vascular function and the outcome of hormone therapy in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rev* 2008; 4: 309-22.

Поступила 15/08-2011

Скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии: частота и предикторы

М.И. Смирнова*, Р.Г. Оганов, В.М. Горбунов, А.Д. Деев, Г.Ф. Андреева
ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Masked inefficacy of arterial hypertension treatment: prevalence and predictors

M.I. Smirnova*, R.G. Oganov, V.M. Gorbunov, A.D. Deev, G.F. Andreeva
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Определить частоту скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии (СНЛ АГ) и ее предикторы в разных группах (гр.) больных при различных подходах к контролю артериального давления (АД) для оценки эффективности антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы. Изучена эффективность АГТ в 2 гр. больных (n=219 и n=39) с АГ 1-2 степеней, I-II стадий путем оценки соотношения показателей клинического (кл) и амбулаторного (а) АД. СНЛ АГ определяли как повышенный уровень аАД на фоне АГТ при достигнутых целевых показателях клАД. В качестве предикторов СНЛ АГ рассматривались пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), анамнестические сведения, частота визитов в клинику для контроля АД, показатели качества жизни (КЖ) по опроснику GWBQ, суточного профиля АД, АД, измеренного в ортостазе, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Результаты. Частота СНЛ АГ в I гр. составила 11,0-15,7 %, во II — 22,6-58,1 % в зависимости от определения. Гр. достоверно различались по возрасту, ИМТ, шкале III и VI опросника КЖ. СНЛ АГ ассоциировалась в I гр. в модели регрессионного анализа со II, V и VI шкалами опросника КЖ; исходными данными СМАД: 24ч вариабельностью систолического АД (САД), значением минимума среднего АД днем; приемом метопролола и амлодипина. Во II гр. в корреляционном анализе предикторами СНЛ АГ оказались возраст, ИМТ, предшествующая АГТ, употребление алкоголя, уровень САД в ортостазе, индекс Соколова-Лайона, Корнельский вольтажный индекс и Корнельское произведение, индекс Gubner, шкалы I, IV и VI опросника КЖ.

Заключение. Частота СНЛ АГ зависит от ряда исходных характеристик больных, используемой АГТ. Частота СНЛ АГ может существенно возрастать при частом контроле параметров клАД вследствие регрессии к среднему.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скрытая артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, антигипертензивная терапия, предикторы.

Aim. To assess the prevalence of masked inefficacy of arterial hypertension treatment (AH MTI) and its predictors in various clinical groups and for various blood pressure (BP) control strategies, in order to evaluate the true effectiveness of antihypertensive therapy (AHT).

Material and methods. AHT effectiveness was assessed in two groups of the patients with Stage I-II AH (n=219 and n=39), by comparing the ratios of clinical (cl) to ambulatory (a) BP parameters. AH MTI was defined as elevated aBP and target clBP levels during AHT. The potential predictors of AH MTI included gender, age, body mass index (BMI), anamnestic data, frequency of the clinical visits to measure BP, quality of life (QoL) parameters (GWBQ questionnaire), circadian BP profile, orthostatic BP, and ECG signs of left ventricular hypertrophy (LVH).

Results. AH MTI prevalence in Groups I and II was 11,0-15,7 % and 22,6-58,1 %, respectively, depending on the definition used. The groups were significantly different in terms of age, BMI, and QoL questionnaire III and VI domains. According to the regression analysis results, in Group I AH MTI was associated with QoL questionnaire II, V, and VI domains, baseline parameters of 24-hour BP monitoring, 24-hour systolic BP (SBP) variability, minimal daytime levels of mean BP, and metoprolol and atenolol therapy. In Group II, AH MTI was predicted by age, BMI, previously administered AHT, alcohol consumption, orthostatic SBP levels, Sokolow-Lyon index,

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: msmirnova@gnicpm.ru
тел. 8 (495) 627 03 42

[Смирнова М.И. (*контактное лицо) — с.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, Горбунов В.М. — руководитель лаборатории, Деев А.Д. — руководитель лаборатории биостатистики, Андреева Г.Ф. — с.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний].

Cornell voltage and Cornell product, Gubner index, and QoL questionnaire I, IV, and VI domains.

Conclusion. АН МТИ prevalence is associated with some baseline characteristics of the patients and the character of АНТ. Due to regression to the mean, АН МТИ prevalence could increase substantially when сIBP parameters are measured more often.

Keywords: Arterial hypertension, masked arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, antihypertensive therapy, predictors.

Эффективное лечение артериальной гипертензии (АГ) — основной способ предотвращения поражения органов-мишеней (ПОМ), АГ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Измерение врачом клинического артериального давления (кАД) для оценки эффекта антигипертензивной терапии (АГТ) в настоящее время представляет собой рутинный метод обследования пациента. В то же время регистрация АД вне стен медицинского учреждения — амбулаторное АД (аАД), особенно у больных с достигнутым целевым уровнем кАД на фоне терапии, в повседневной врачебной практике проводится относительно редко, несмотря на вероятность несогласованности показателей кАД и аАД. Совокупная оценка соотношения показателей кАД и аАД позволяет выделить 4 группы (гр.) пациентов [2]: с нормотонией; с гипертонией белого халата (ГБХ) — повышен уровень только кАД; со скрытой АГ — повышен уровень только аАД; со стабильной АГ — повышен уровень и кАД и аАД. Такая классификация больных АГ имеет несомненно практическое значение и позволяет врачу определять тактику дальнейшего ведения больного.

Скрытая АГ, или изолированная амбулаторная АГ (ИаАГ) распространена довольно широко и в общей популяции встречается у 12-15 % населения [1]. Феномен скрытой АГ ассоциирован с риском ССО, сопоставимым с риском ССО у больных со стабильной АГ [2,3,4]. У пациентов, получающих АГТ, скрытую АГ было предложено называть скрытой неэффективностью лечения АГ (СНЛ АГ) [5]. Сведений о распространенности СНЛ АГ немного, и они противоречивы, разброс значений колеблется от 9 % до ≥ 60 % [6-9]. Обращает на себя внимание то, что результаты некоторых работ показывают высокий риск ССО при СНЛ АГ (в 2 раза выше, чем при эффективной АГТ), сопоставимый с риском полностью неэффективной АГТ [3,10]. Это подтверждает необходимость раннего выявления СНЛ АГ. Однако назначение амбулаторных измерений АД с помощью самоконтроля АД (СКАД) и, особенно, суточного мониторинга (СМАД) всем больным, лечась по поводу АГ, представляется нецелесообразным. В связи с этим актуально изучение предикторов феномена СНЛ АГ.

Целью настоящего исследования являлось определение частоты СНЛ АГ и ее предикторов в разных гр. больных при различных подходах к контролю АД для оценки эффективности АГТ.

Материал и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 30-70 лет с АГ 1-2 степеней (ст.), I-II стадий (стд.) [1] с сис-

толическим аАД (СаАД) = 135-179 мм рт.ст. и/или диастолическим аАД (ДаАД) = 85-109 мм рт.ст. по результатам СМАД в дневной (д) период.

В I части (ч.) работы анализировали базу данных, включавшей результаты 8 клинико-фармакологических исследований, выполненных в 1996-2006 гг., в которых применялась длительная монотерапия АГ (6-8 нед.) антигипертензивными препаратами (АГП) в средних терапевтических дозах из 5 основных групп за исключением β -адреноблокаторов (β -АБ) и диуретиков (Д). Контроль эффективности АГТ проводили двукратно с помощью оценки кАД через 2-4 нед. от начала АГТ и в конце периода наблюдения, и однократно с помощью СМАД в конце периода наблюдения.

Во II ч. исследования частоту и предикторы СНЛ АГ оценивали в открытом, рандомизированном, перекрестном исследовании ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) спираприла и антагониста кальция (АК) амлодипина. В отличие от I ч. кАД контролировалось, по меньшей мере, 7 раз на протяжении исследования, а контрольное СМАД проводилось дважды — через 4 нед. лечения каждым препаратом. До начала АГТ и между двумя периодами лечения существовал период отмены АГП длительностью не менее 7 сут. Регистрация кАД и СМАД (аппараты Spacelabs 90207 и 90217) проводилась по стандартной методике.

Изучались 4 определения СНЛ АГ, в каждом из которых значение кАД не превышало 140 и 90 мм рт.ст.:

- СаАД_д (08.00-19.00) ≥ 135 и/или ДаАД_д ≥ 85 мм рт.ст. [11];
- среднесуточное (₂₄) СаАД₂₄ ≥ 130 и/или ДаАД₂₄ ≥ 80 мм рт.ст. [11];
- СаАД в утренние часы (06.00-08.00) — 135 и/или ДаАД ≥ 85 мм рт.ст. [12];
- СаАД в рабочий период времени (11.00-19.00) — 135 и/или ДаАД ≥ 85 мм рт.ст.

Во II ч. исследования и в 5 исследованиях из 8 включенных в I ч. оценивалось качество жизни (КЖ) больных АГ при помощи опросника Марбургского университета “General Well-Being Questionnaire” [13,14], включающего 8 клинических шкал: I — физического самочувствия, II — работоспособности, III — положительного и IV — отрицательного психологического самочувствия, V — психологических способностей, VI — социального самочувствия, VII — социальных способностей. Оценка показателей по VIII шкале не проводилась, т. к. шкала оценивает сексуальные способности мужчин, а в исследовании участвовали и мужчины и женщины.

В качестве возможных предикторов СНЛ АГ в исследовании рассматривали пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), продолжительность АГ, показатели КЖ и частоту визитов в клинику для контроля кАД. В I ч. работы в качестве предикторов изучали различные параметры суточного профиля (СП) АД и прием АГП; во II ч. — параметры АД, измеренного в ортостазе, электрокардиографические (ЭКГ) признаки гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖ) [15]:

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов I и II ч. исследования

Параметры	I часть исследования	II часть исследования
Количество больных, n	219	39
Пол: мужчин/женщин, n (%)	81/138 (37/63)	19/20 (49/51)
Возраст, лет*	57,7±0,6	53,7±1,6
ИМТ, кг/см ² *	29,0 ± 0,3	30,3±0,8
Длительность АГ, лет	13,4 ± 0,7	11,8±1,5
кЛАД, мм рт.ст.	155,3±1,1/98,7±0,7	148,6±1,9/96,9±1,2
аАД ₂₄ , мм рт.ст.	136,5±0,9/82,5±0,6	140,3±1,6/89,1±1,1
аАДд, мм рт.ст.	146,6±0,9/91,7±0,6	143,8±1,7/92,4±1,2
аАДр, мм рт.ст.	147,2±1,0/92,9±0,7	144,5±1,9/93,4±1,3
Шкалы опросника КЖ	I	10,0±0,6
	II	14,6±0,3
	III**	7,7±0,3
	IV	10,5±0,6
	V	15,0±0,4
	VI*	7,9±0,3
	VII	13,8±0,4

Примечание: 24 — среднее значение за 24 ч, д — среднее значение в дневной период, р — среднее значение за рабочий период времени, * — p<0,05, ** — p<0,01 — достоверные различия больных I и II части исследования по отмеченному признаку; анализ достоверности различий проводился для следующих характеристик: возраст, ИМТ, длительность АГ, показатели шкал опросника КЖ.

Таблица 2

Частота СНЛ АГ в зависимости от определения в I ч. исследования

Определения СНЛ АГ (пограничное значение аАД)	n	Оптимальный эффект лечения, n	ГБХ на лечении, n	СНЛ АГ, n	Неэффективное лечение, n	Коэффициент φ
аАД ₂₄ 130/80 мм рт.ст.	217	30 13,8 %	19 8,8 %	34 15,7 %	134 61,8 %	0,376
аАДд 135/85 мм рт.ст.	217	39 18,0 %	28 12,9 %	25 11,5 %	125 57,6 %	0,421
аАДр 135/85 мм рт.ст.	219	42 19,2 %	31 14,2 %	24 11,0 %	122 55,7 %	0,422
аАДу 135/85 мм рт.ст.	210	47 22,4 %	57 27,1 %	17 8,1 %	89 42,4 %	0,317
Любое из 4 указанных выше определений	219	28 12,8 %	14 6,4 %	38 17,4 %	139 63,5 %	0,388

Примечание: 24 — за 24 ч, д — в дневной период времени, у — в утренние часы, р — в рабочий период времени.

- Индекс Соколова-Лайона: SV1+ RV5 или RV6 >3,5 мВ;
- Корнельский вольтажный индекс: RaVL+SV3 >2,8 мВ для мужчин и > 2,0 мВ для женщин;
- Корнельское произведение: для мужчин (SV3+RaVL) x QRS ≥ 2440 мс, для женщин (SV3+(RaVL+0,8 mV)) x QRS > 2440 мс;
- Индекс Gubner: RI+SIII ≥ 2,5 мВ;
- Шкалы Ромхильд-Эстес, представляющие собой балльную оценку ГЛЖ.

Статистический анализ

Для анализа данных СМАД использовали статистические пакеты ABPM-FIT, CV-SORT [16], программу SAS [17]. Обобщение результатов проводилось путем анализа четырехпольных таблиц сопряженности и соответствующих статистических показателей: χ² критерия Вальда и коэффициента сопряженности φ. Для оценки предикторов феномена СНЛ АГ в I ч. использовался многомерный логистический регрессионный анализ (процедура PROC LOGISTIC системы SAS 6.12). Информационная ценность признака для прогноза вероятности СНЛ АГ оценивалась с помощью χ² критерия Вальда. Для определения предикторов СНЛ

АГ во II ч. работы применяли регрессионный анализ и корреляционный анализ по Spearman. В обеих ч. исследования предикторы увеличения эффекта скрытой гипертензии (ЭСГ) — СНЛ АГ анализировались отдельно для САД, ДАД и среднего АД с поправкой на возраст и пол пациентов. Эквивалентом СНЛ АГ считали ЭСГ [18] — арифметическую разницу между показателями аАДд в рабочий период времени и кЛАД.

Результаты

Сравнительная характеристика пациентов двух частей исследования

Для I ч. работы из базы данных были отобраны 219 наблюдений, во II ч. включили 39 больных. Результаты анализа показали, что пациенты из двух ч. работы достоверно отличались по возрасту, однако находились в одной возрастной группе (гр.), ИМТ (в обеих гр. ИМТ превышал нормативные значения) и III, VI шкалам опросника КЖ (таблица 1). Большинство исследований, отобранных в I ч. работы, проводились в более ранний отрезок времени,

Таблица 3

Частота СНЛ АГ в I части исследования на фоне АГТ каждым из АГП												
	Д	А	Б	МК	Э	ЛИЗ	ЛОЗ	МТ	Т	Всего	p	χ^2
Число наблюдений, n, %	20 9,1 %	33 15,1 %	9 4,1 %	17 7,8 %	38 17,4 %	48 21,9 %	20 9,1 %	16 7,3 %	18 8,2 %	219 100 %	-	-
Любое из 4 определенных СНЛ АГ, n, %	2 0,9 %	12 5,5 %	2 0,9 %	3 1,4 %	5 2,3 %	8 3,7 %	4 1,8 %	2 0,9 %	0	38 17,4 %	0,086	13,842
aАДp 135/85 мм рт.ст., n, %	2 0,9 %	7 3,2 %	0	2 0,9 %	4 1,8 %	5 2,3 %	2 0,9 %	2 0,9 %	0	24 10,9 %	0,538	6,988

Примечание: Д — дилтиазем, А — амлодипин, Б — бетаксолол, МК — моксонидин, Э — эналаприл, ЛИЗ — лизиноприл, ЛОЗ — лозартан, МТ — метопролол, Т — телмисартан.

Таблица 4

Частота СНЛ АГ во II ч. исследования											
Определения СНЛ АГ (пограничный уровень АД)	Оптимальный эффект, n, %		ГБХ на лечении, n, %				Неэффективное лечение, n, %		Коэффициент ϕ		
	С	А	С	А	С	А	С	А	С	А	
aАД ₂₄ 130/80 мм рт.ст.	10 31,3 %	11 35,5 %	1 3,1 %	0	11 34,4 %	12 38,7 %	10 31,3 %	8 25,8 %	0,385	0,437	
aАДд 135/85 мм рт.ст.	9 28,1 %	10 32,3 %	1 3,1 %	1 3,2 %	12 37,5 %	13 41,9 %	10 31,3 %	7 22,6 %	0,346	0,283	
aАДp 135/85 мм рт.ст.	5 15,6 %	5 16,1 %	0	0	16 50,0 %	18 58,1 %	11 34,4 %	8 25,8 %	0,311	0,259	
aАДy 135/85 мм рт.ст.	13 41,9 %	13 41,9 %	5 16,1 %	1 3,2 %	7 22,6 %	10 32,3 %	6 19,4 %	7 22,6 %	0,190	0,387	
Любое из 4-х определений	5 15,6 %	5 16,1 %	0	0	16 50,0 %	18 58,1 %	11 34,4 %	8 25,8 %	0,311	0,259	
Все 4 вида определений	19 59,4 %	22 71,0 %	9 28,1 %	5 16,1 %	2 6,3 %	1 3,2 %	2 6,3 %	3 9,7 %	0,124	0,433	

Примечание: А — амлодипин, С — спираприл.

что, возможно, и определило различия по шкалам опросника КЖ. Во II ч. работы гр. больных, начинающих лечение с амлодипина, по основным параметрам достоверно не отличалась от гр., начавшей лечение с приема спираприла. Полностью протокол завершили 30 пациентов. Средняя итоговая доза амлодипина составила $7,0 \pm 2,7$ мг/сут., доза спираприла не корректировалась (6 мг/сут.). Для достижения целевого уровня КАД у 45 % и 50 % больных, соответственно, потребовалась комбинация с гидрохлортиазидом.

Частота СНЛ АГ при разных подходах к оценке эффективности АГТ

Согласно результатам анализа четырехпольных таблиц сопряженности частота СНЛ АГ в I ч. работы составила от 8,1 % до 15,7 % в зависимости от использованного определения феномена (таблица 2). Статистически наиболее надежным оказалось определение СНЛ АГ по уровню aАДp, послужившее в дальнейшем основой анализа предикторов СНЛ АГ.

Частота СНЛ АГ при АГТ каждым препаратом различалась и была наибольшей при лечении амлодипином и лизиноприлом (таблица 3). При АГТ телмисартаном СНЛ АГ не зарегистрирована; монотерапия этим АГП не привела к достижению целевого уровня КАД, как в целом по гр., так и у отдельных больных.

Во II ч. частота СНЛ АГ оказалась существенно выше и по основному определению (уровню aАДp) составила при лечении амлодипином 58,1 %, при АГТ спираприлом — 50,0 % (таблица 4).

Предикторы СНЛ АГ

В I ч. исследования в составленных моделях анализа достоверными предикторами СНЛ АГ определены: повышенная вариабельность (Var) АД в течение сут — преимущественно СаАД ($p < 0,001$), отсутствие эпизодов выраженного снижения АД в дневные часы (СаАД и ДаАД; $p < 0,01$), максимальный уровень АД в последние часы СМАД ($p < 0,01$), прием амлодипина ($p < 0,01$) и метопролола ($p < 0,05$). Прием дилтиазема и бетаксолола также сопровождался тенденцией к увеличению ЭСГ ($p < 0,1$).

При анализе пола, возраста, ИМТ пациентов, продолжительности анамнеза АГ и шкал опросника КЖ были отобраны только II, V и VI шкалы опросника — положительная корреляция ($p < 0,05$), свидетельствующие, что высокие работоспособность, психологические способности и социальное самочувствие повышают вероятность СНЛ АГ. С другими факторами, рассматривавшимися в качестве вероятных предикторов СНЛ АГ, достоверные корреляции отсутствовали, но отмечалась тенденция к отрицательной связи ЭСГ с возрастом и положительной с мужским полом.

Таблица 5

Предикторы СНЛ АГ во II ч. исследования

Группа признаков	Признак	Коэффициент корреляции (r) с ЭСГ		
		СаАД	ДаАД	аАДср
Общие характеристики больных	Возраст	-0,23*	нд	нд
	ИМТ	0,48*	нд	нд
	Предшествующая АГТ	-0,23*	нд	нд
	Употребление алкоголя	-0,23*	нд	-0,24*
АД	оСАД — кСАД > 0	0,56***	нд	0,28*
	Индекс Соколова-Лайона	нд	0,27*/нд	0,28**/нд
	Корнельский вольтажный критерий	нд/0,32**	нд	нд/0,24*
ЭКГ-критерии ГЛЖ	Корнельское произведение	нд/0,33**	нд/0,22*	нд/0,29**
	Индекс Gubner	нд	нд	нд/0,22*
	Шкалы Ромхильд-Эстес	нд	нд	нд
Шкалы опросника КЖ	I	нд	нд	0,37*
	IV	нд	нд	0,28*

Примечание: аАДср — среднее амбулаторное АД, оСАД — кСАД — разность между систолическим кАД, измеренным в ортостазе и в положении больного сидя; в разделе ЭКГ-критерии ГЛЖ показатель корреляции до знака “/” отражает связь с абсолютным значением индекса, после знака “/” — с фактом наличия ГЛЖ по показателю данного индекса; *** — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$, нд — корреляция не достоверна.

Во II ч. показатели СМАД в качестве предикторов СНЛ АГ не рассматривались; оценивались демографические, клинические и анамнестические сведения, ЭКГ-критерии ГЛЖ и показатели КЖ (> 40 признаков). Значимые результаты представлены в таблице 5.

Таким образом, СНЛ АГ вероятна при наличии повышенного ИМТ; уровне САДкл в ортостазе, превышающем показатель САДкл, традиционно измеряемого в положении больного сидя; наличии признаков ГЛЖ по Корнельскому произведению, Корнельскому вольтажному критерию, индексу Gubner и относительно высокому индексу Соколова-Лайона. Также феномен СНЛ АГ более характерен для лиц с относительно хорошим физическим самочувствием и повышенным уровнем негативного психоэмоционального самочувствия вне медицинского учреждения — шкалы I и IV опросника КЖ. Напротив, СНЛ АГ менее вероятна у лиц старшего возраста; при наличии в прошлом регулярной АГТ; умеренном потреблении алкоголя.

Обсуждение

Положение о том, что показатели СМАД точнее по сравнению с традиционными клиническими измерениями АД отражают объективное состояние больного АГ в отношении ПОМ АГ [19], риска ССО является общепринятым. Это утверждение основано на возможности метода СМАД объективнее определять истинный уровень АД. Существующее мнение о том, что достижение целевого уровня кАД у больного АГ является эквивалентом эффективной АГТ, в ряде случаев не вполне точно, т. к. при данном подходе к ведению больных из внимания врача исключается гр пациентов с изолированным повышением аАД (СНЛ АГ). Отсутствие достижения целевых показателей аАД на фоне АГТ обуславливает у пациентов высокий риск

ССО (таблица 6). Однако контроль показателей аАД все еще недостаточно широко используется в практическом здравоохранении. Это относится в первую очередь к СКАД, как менее затратному и более удобному для больного методу. В то же время СМАД в данном аспекте является более чувствительным методом регистрации аАД [20], но более трудоемким и затратным, требующим дифференцированного назначения. Изучение распространенности и предикторов феномена СНЛ АГ позволяет точнее прогнозировать вероятность СНЛ АГ у пациента, получающего АГТ, и своевременно, по показаниям, рекомендовать контроль аАД.

Однако, факт, что величина кАД в некоторых случаях неточно отражает эффективность проводимой АГТ, не отменяет важности и необходимости контроля АД традиционным способом, т. к. оптимальный антигипертензивный эффект заключается в достижении целевых значений как кАД, так и аАД [19].

В таблице 6 представлены несколько крупных исследований, посвященных скрытой АГ. Большинство из них изучало смешанные гр больных как принимающих, так и не принимающих АГП. Те работы, в которых оценивали СНЛ АГ в “чистом виде” показали, что частота феномена составляет от 9,4 % [25] до 17,0 % [10]. Подобные результаты получены в I ч. представленной работы (таблица 2).

Во II ч. исследования частота феномена СНЛ АГ оказалась существенно выше (таблица 4), что обусловлено, преимущественно, дизайном протокола II ч., предусматривавшего более частые визиты (не менее 3 раз в мес.) пациентов в медицинское учреждение для контроля уровня кАД (подтверждено в дополнительном дисперсионном анализе, учтывавшем, помимо фактора последнего визита, пол, возраст и прием АГП).

Относительный риск ССО при скрытой АГ по сравнению с нормой [4]

	АГТ*	Распространенность САГ, %	Относительный риск	ДИ
Bjorklund et al., 2003** [21]	нет	12,0	2,77	1,15-6,68
Ohkubo et al., 2005** [22]	да/нет	16,6	2,13	1,38-3,29
Hansen et al., 2006** [23]	да/нет	12,4	1,52	0,91-2,54
Mancia et al., 2006** ° [24]	да/нет	9,9	2,34	0,97-6,06
Bobrie et al., 2004 [25]	да	9,4	2,06	1,22-3,47
Fagard et al., 2005 [26]	да/нет	8,6	1,51	0,58-3,95
Pierdominico et al., 2005 [10]	да	17,0	2,28	1,10-4,70

Примечание: * — в столбце отмечено наличие (“да”) или отсутствие (“нет”) АГТ; ** — популяционные исследования (другие исследования когортные); ° — в исследовании использовался самоконтроль АД, в остальных — СМАД; САГ — скрытая АГ; ДИ — доверительный интервал.

Результаты измерений клАД обладают более низкой воспроизводимостью по сравнению с показателями аАД в связи с регрессией к среднему при повторных измерениях. Несколько работ, посвященных скрытой АГ, подтверждают, что при повторном обследовании той же гр. лиц частота феномена может расти за счет спонтанной нормализации клАД при сохранении повышенного уровня аАД у некоторых больных [3,6,27]. Эти особенности динамики результатов клинических измерений АД являются не только ограничением исследований перекрестного дизайна, но и клинической проблемой, т. к. до настоящего времени в качестве основного критерия эффективности АГТ, в т.ч. в повседневной врачебной практике, используются показатели клАД.

Более высокая частота СНЛ АГ во II ч., помимо указанных выше причин, также обусловлена и различиями больных 2 ч. работы по возрасту и ИМТ, оказавшимися предикторами СНЛ АГ во II ч. (таблица 1, 5). Также пациенты II ч. исследования имели более высокие исходные показатели среднесуточных значений аАД, особенно ДаАД, и именно целевые значения среднего ДаАД₂₄ не были достигнуты при лечении обоими препаратами у этой гр. больных, несмотря на существенное снижение аАД до пограничных значений.

Полученные во II ч. работы результаты в отношении частоты СНЛ АГ не являются “экстраординарными”: в некоторых исследованиях частота СНЛ АГ была также весьма высока и составляла > 60 %, несмотря на то, что эти работы представляли собой одномоментные наблюдения [9,28,29].

Изучение различных АГП в качестве возможных предикторов СНЛ АГ, безусловно, имеет практическое значение. Выявление связи СНЛ АГ с лечением АК амлодипином и β-АБ метопрололом (также, возможно, дилтиаземом и бетаксололом), по-видимому, обусловлено механизмом действия препаратов и их фармакодинамикой у изучаемой категории больных АГ. Существующие сведения о том, что для ГБХ не характерно лечение АК [30], косвенно подтверждают полученные результаты, если принять, что СНЛ АГ является состоянием “диаметрально противоположным” ГБХ на лечении по соотношению показателей клАД и аАД.

ложным” ГБХ на лечении по соотношению показателей клАД и аАД.

Предикторами скрытой АГ в научных публикациях наиболее часто отмечают мужской пол, относительно молодой возраст, курение (по данным мета-анализа [8] предиктор с наибольшей доказательной базой), упоминаются также социально-психологические факторы. Установленные в представленной работе предикторы СНЛ АГ, за исключением возраста больных, несколько иные, в т.ч. не получено данных о взаимосвязи СНЛ АГ с курением. Такие результаты обусловлены большим по сравнению с эпидемиологическими исследованиями количеством рассматриваемых признаков и исходными характеристиками больных.

Одним из самых статистически значимых предикторов СНЛ АГ в исследовании оказалась положительная разность между уровнем САД, измеренным в ортостазе и клСАД, которое измерялось стандартно в положении больного сидя. Этот показатель, наряду с таким предиктором как Вар СаАД₂₄, по-видимому, свидетельствуют о более выраженных нарушениях вегетативной регуляции и механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы, а также, вероятно, о специфических патофизиологических и патогенетических механизмах формирования АГ у пациентов с СНЛ АГ по сравнению с больными, имеющими оптимальный эффект лечения. Выявление в числе предикторов СНЛ АГ повышенного ИМТ и ряда ЭКГ-критериев ГЛЖ подтверждает, что больные со СНЛ АГ могут иметь более неблагоприятное течение заболевания, связанное с повышенным риском ССО. На основании характера целого ряда выявленных предикторов феномена следует полагать, что пациенты с СНЛ АГ, представляют собой контингент больных, требующих такого же пристального внимания, как и пациенты с неэффективной АГТ в целом.

Ограничением описанного в статье исследования является определение предикторов феномена СНЛ АГ на основании анализа ЭСГ. Однако такой методический подход представляется оправданным при

относительно небольшом числе наблюдений, как в данной работе, и уже применялся в некоторых зарубежных исследованиях [18,31].

Выводы

Частота феномена СНЛ АГ существенно варьирует у разных гр. больных и зависит не только от ряда характеристик пациентов, но и от дизайна протокола исследования или частоты визитов к врачу для контроля уровня КЛАД.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации. ВНОК. Москва 2009; 528 с.
2. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res* 2007; 30: 479-88.
3. Bobrie G, Clerson P, Menard J, et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26: 1715-25.
4. Fagard RH, Cornelissen A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25: 2193-8.
5. Горбунов В.М. Использование СМАД для оценки эффективности антигипертензивной терапии. Нижний Новгород: ДЕКОМ 2006; 48 с.
6. Bobrie G, Clerson P, Cuchet A, et al. Prevalence and mechanism of masked hypertension: the ol mesures survey. *Arch Mal Coer Vaiss* 2006; 99: 760-3.
7. Pierdomenico SD, Cuccurillo F, Mezzetti A. Masked hypertension in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006; 19: 873-4.
8. Verberk WJ, Kessels AGH, de Leeuw PW. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008; 21: 969-75.
9. Andalib A, Akhtari S, Pharmd RR. Determinants of Masked Hypertension in Hypertensive Patients Treated in a Primary Care Setting *Intern Med J* 2010 Dec 1. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02407.x.
10. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422-8.
11. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
12. Kario K. Early morning risk management in hypertension. *Current Medicine Group Ltd* 2005; 68 pp.
13. Siegrist J, Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. *Soc Sci Med* 1989; 29(3): 463-8.
14. Metelitsa VI, Douda SG, Ostrovskaya TP, et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study. *J Drug Dev Clin Pract* 1996; 8(2): 61-76.
15. Pewsner D., Egger M., Battaglia M, et al. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007; 335(7622): 711.
16. Zuther P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1996; 1: 347-54.
17. SAS User's Guide: Statistics Version 5 Edition. Cary NC: SAS Institute Inc. 1985. 956 pp.
18. Verberk WJ, Thien T, Kroon AA, et al. Prevalence and persistence of masked hypertension in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (12): 1266-7.
19. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104: 1385-92.
20. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Home blood pressure measurements will not replace 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2009; 54: 188-95.
21. Bjrklund K, Lind L, Andren B, et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107: 1297-302.
22. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "Masked" Hypertension and "White-Coat" Hypertension Detected by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. 10-Year Follow-up from the Ohasama Study. *JACC* 2005; 46: 508-15.
23. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hipertens* 2006; 19: 243-50.
24. Mancia G, Facchetti R, Bombelli, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53.
25. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of «masked hypertension» detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342-9.
26. Fagard RF, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 801-7.
27. Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, Bursztyn M. In clinical practice, masked hypertension is as common as isolated clinic hypertension: predominance of younger men. *Am J Hypertens* 2005; 18: 589-93.
28. Ishikava J, Kario K, Eguchi K, et al. Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. *Hypertens Res* 2006; 29: 679-86.
29. Kotovskaya Y, Bagmanova N, Kobalava Zh. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in treated inpatients. *J Hypertens* 2006; Vol 25 (suppl 2): S300.
30. Pierdomenico SD, Lappena D, Tommaso R, et al. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true non-responder hypertension. *Blood Press Monit* 2006; 11: 303-7.
31. Schilacci G, Verdecchia P, Sacchi N, et al. Clinical relevance of office underestimation of usual blood pressure in treated hypertension. *Am J Hypertension* 2000; 13 (5 Pt 1): 523-8.

Поступила 11/03-2011

Первый опыт оценки сравнительной эффективности лечения гипертонического криза в послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии

А.Л. Вёрткин¹, Ф.Ф. Хамитов¹, Е.Л. Майборода², Т.Г. Литвин¹, Н.О. Ховасова^{1*}

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, ²Городская клиническая больница № 81 Департамента здравоохранения Москвы. Москва, Россия

Comparative effectiveness of hypertensive crisis management in the post-surgery period after carotid endarterectomy: first results

A.L. Vertkin¹, F.F. Khamitov¹, E.L. Mayboroda², T.G. Litvin¹, N.O. Khovasova^{1*}

¹Moscow State Medico-Stomatological University, ²Moscow City Clinical Hospital No. 81. Moscow, Russia

Цель. Определить сравнительную эффективность различных антигипертензивных препаратов для купирования гипертонического криза (ГК) в раннем послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии (КЭЭ).

Материал и методы. В исследование включили 39 пациентов (14 женщин и 25 мужчин), средний возраст $65,6 \pm 6,6$ лет, находившихся на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии. Всем пациентам была выполнена операция КЭЭ, осложнившаяся в раннем послеоперационном периоде ГК. Пациенты были разделены на 3 группы (гр.). В гр. I для купирования ГК применяли нимодипин, во II — эналаприлат, в III гр. — урапидил.

Результаты. Внутривенное введение всех трех препаратов приводит к развитию антигипертензивного эффекта. Достоверное снижение артериального давления (АД) наблюдается при применении нимодипина и урапидила. В то же время нимодипин провоцирует рефлекторную тахикардию, отсутствующую при использовании урапидила.

Заключение. По результатам исследования из трех режимов антигипертензивной терапии для купирования ГК в раннем послеоперационном периоде после КЭЭ, более оправданным является урапидил. Он снижает АД без появления рефлекторной тахикардии и клинической гипотензии, что характеризует урапидил как эффективный и безопасный препарат для экстренной помощи при ГК.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, атеросклероз, каротидная эндартерэктомия, гипертонический криз, урапидил, нимодипин, эналаприлат.

Aim. To compare the effectiveness of different antihypertensive medications in the management of hypertensive crisis (HC) in the early post-surgery period after carotid endarterectomy (CEE).

Material and methods. The study included 39 patients (14 women, 25 men; mean age $65,6 \pm 6,6$ years) hospitalised to the Cardiovascular Surgery Department of a major Moscow City hospital. All patients underwent CEE, with a HC developed in the early post-surgery period. All participants were divided into three groups: in Group I, HC was treated with nimodipine, while Groups II and III received enalaprilat and uradipil, respectively.

Results. Intravenous administration of all three medications resulted in an antihypertensive effect. A significant reduction in blood pressure (BP) levels was observed after the administration of nimodipine and uradipil. However, nimodipine caused reflexory tachycardia, which was not observed in patients treated with uradipil.

Conclusion. The results obtained are consistent that out of the three studied medications, uradipil appeared the most appropriate for the HC management in the early post-CEE period. It reduced BP levels without causing reflexory tachycardia or clinical hypotension, which confirms clinical effectiveness and safety of uradipil as a medication of choice for the urgent HC management.

Key words: Cerebrovascular disease, atherosclerosis, carotid endarterectomy, hypertensive crisis, uradipil, nimodipine, enalaprilat.

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: natashahov@mail.ru

[¹Вёрткин А.Л. — зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ¹Хамитов Ф.Ф. — профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии, ²Майборода Е.Л. — врач — кардиолог, ¹Литвин Т.Г. — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ¹Ховасова Н.О. (*контактное лицо) — ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) вышли в России на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди всех причин смерти населения.

Среди всех мозговых инсультов (МИ) 80 % составляют инсульты ишемического типа (ИИ) [1,9]. ~ 95 % всех ишемических нарушений головного мозга — транзиторных ишемических атак (ТИА) и МИ, связаны с окклюзионно-стенотическим поражением магистральных артерий головного мозга и кардиоэмболией [2,7,11]. Более половины сосудистых причин имеют атеросклеротический генез [4,8,10].

Радикальным способом, существенно снижающим риск развития ИИ, является хирургическое лечение [2,6]. Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) — наиболее часто выполняемая сосудистая операция на магистральных артериях, кровоснабжающих головной мозг, с целью профилактики или лечения МИ.

По данным современных клинико-эпидемиологических исследований до 50-60 % пациентов с проявлениями мультифокального атеросклероза, требующих хирургического лечения, составляют больные с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). Согласно данным литературы, следует считать опасным дооперационный уровень артериального давления (АД) > 170/90 мм рт.ст. или высокое диастолическое АД (ДАД) > 110 мм рт.ст. [5].

Многие клиницисты считают периоперационное повышение АД фактором риска (ФР) и связывают с этим развитие до 10,2 % неврологических осложнений, образование раневых гематом. Описаны случаи геморрагического инсульта (ГИ), развившегося на фоне неконтролируемой АГ вскоре после КЭЭ, в связи с чем высокий подъем АД оценивается как серьезное осложнение раннего послеоперационного периода.

ГК представляет собой одно из распространенных состояний, требующих urgentной помощи. Несмотря на большое количество антигипертензивных препаратов (АГП), перечень медикаментозных средств для парентерального применения, используемых для лечения ГК остается весьма ограниченным [3]. К тому же, некоторые из этих препаратов имеют серьезные побочные эффекты (ПЭ).

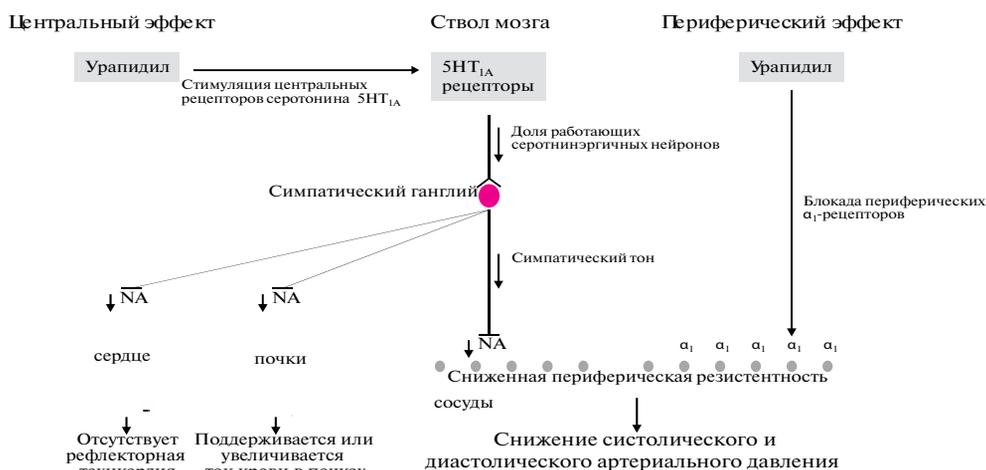
В последние годы активно разрабатываются АГП с многофакторным действием, в частности влияющие на разные патогенетические механизмы развития ГК и одновременно нейтрализующие контррегулирующие механизмы, такие как, развитие рефлекторной тахикардии в ответ на снижение АД. Примером такого препарата служит урапидил (Эбрантил®, НИКОМЕД, Германия).

Целью настоящего исследования явилась оценка сравнительной эффективности различных АГП для купирования ГК в раннем послеоперационном периоде после КЭЭ.

Материал и методы

В исследование были включены 39 пациентов: 14 женщин и 25 мужчин, средний возраст $65,6 \pm 6,6$ лет, находившихся на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии многопрофильного стационара скорой медицинской помощи г. Москвы. Всем пациентам была выполнена операция КЭЭ, осложнившаяся в раннем послеоперационном периоде ГК. Пациенты, у которых развивались другие осложнения в послеоперационном периоде, были исключены из исследования. Показание к операции — симптомное или асимптомное сужение внутренних сонных артерий (ВСА) в устье > 70 %.

До операции все пациенты прошли общеклиническое и инструментальное обследование; была назначена немедикаментозная и медикаментозная терапия в соответствии с существующими рекомендациями.



Langtry HD et. Al., Drugs; 38 (6) : 900-40, 1989 (Dec) Sheiban I. Eur. Heart J 13 Suppl.,A: 37-44. 1992 (Jun) Adnot S et al. American Review of Respiratory Disease 135:288-293 1987

Рис. 1 Механизм действия урапидила (центральный и периферический).

Исследуемые пациенты отличались значительной отягощенностью фоновой и сопутствующей патологии, что, вероятно, связано с пожилым возрастом больных (таблица 1).

Среди коморбидной патологии лидировала сердечно-сосудистая: так, у всех пациентов была выявлена АГ, у 51,3 % — ишемическая болезнь сердца (ИБС), в т.ч. у 23 % с перенесенным ранее инфарктом миокарда (ИМ), у 12,8 % пациентов имели нарушения ритма, преимущественно мерцательная аритмия (МА). Фоном для кардиоваскулярной патологии послужили метаболические нарушения, такие как ожирение (Ож) — 38,5 % и сахарный диабет (СД) — 15,4 %. Другая соматическая патология встречалась несколько реже: хронический бронхит в 61,5 % случаев, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в 23 % и хронический пиелонефрит у 12,8 % пациентов. При этом более чем у 70 % пациентов помимо основного заболевания имели сочетание двух или более сопутствующих соматических болезней.

Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, входили в группу (гр.) высокого коронарного риска и нуждались в немедикаментозных и медикаментозных мероприятиях по вторичной профилактике, предусмотренных существующими отечественными и международными рекомендациями.

У всех пациентов по данным ультразвуковой доплерографии сосудов УЗДС был выявлен гемодинамически значимый стеноз сонных артерий (СА): от 70 % до 79 % у 9 (23,1 %) больных, от 80 % до 89 % — у 22 (56,4 %) и от 90 % до 99 % — у 8 (20,5 %). Всем пациентам была выполнена КЭЭ в устье внутренней СА (ВСА) по методике эверсионной КЭЭ.

Случайным методом пациенты были разделены на 3 гр. У пациентов гр. I (n=18) для купирования ГК применяли нимодипин внутривенно (в/в) капельно через инфузомат 2 мг/ч в течение первых 2 ч и продолжали при необходимости в течение первых сут. послеоперационного периода в дозе 1 мг/ч. Во II гр (n=11) использовался эналаприлат 1,25 мг (1 мл) в/в капельно в разведении 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида каждый ч в течение первых 2 ч послеоперационного периода (при необходимости повторяли инфузию через 6 ч). В III гр. (n=10) для лечения ГК использован урапидил в средних дозах 250 мг при скорости в/в введения 2 мг/мин в первые 2 ч послеоперационного периода в виде непрерывной инфузии с помощью перфузатора. Все препараты вводились в режиме монотерапии. Пациенты всех гр. были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии (таблица 2).

Статистическую обработку проводили с использованием критерия Крускала-Уоллиса. “Нулевая гипотеза”

Таблица 1

Распределение больных по сопутствующей патологии

Патология	n=39
АГ	39
ИБС	20
ИМ в анамнезе	9
МА	5
Сосудистая мозговая недостаточность I ст.	18
Сосудистая мозговая недостаточность II ст.	5
Сосудистая мозговая недостаточность III ст.	13
Сосудистая мозговая недостаточность IV ст.	3
Атеросклероз артерий нижних конечностей	21
Ож	15
Хронический бронхит	24
СД	6
Язвенная болезнь	9
Хронический пиелонефрит	5

об отсутствии достоверности различий между сравниваемыми выборками отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Эбрантил® — антигипертензивный препарат с комплексным механизмом действия: блокадой преимущественно постсинаптических α_1 -адренорецепторов периферических сосудов и стимуляцией 5HT_{1a} рецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга (рисунок 1).

Зарегистрированными показаниями к использованию урапидила являются: ГК; рефрактерная АГ или тяжелая степень (ст.) ее выраженности; управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции.

Урапидил относится к числу, так называемых, гибридных препаратов, обладающих многофакторной активностью и совмещающих ряд фармакологических функций в одной химической структуре. Блокируя α_1 -адренорецепторы, препарат снижает вазоконстрикторный эффект катехоламинов и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). В результате центрального действия тормозится активность центров регуляции кровообращения, что также приводит к снижению повышенного тонуса сосудов, и, кроме того, предупреждается рефлекторная симпатикотония и не возникает выраженной тахикардии в ответ на периферическую вазодилатацию.

По данным ранее проведенных исследований, препарат не вызывал резких изменений со стороны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), не про-

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных больных по гр.

Гр. больных	Средний возраст (лет)	Пол		Длительность заболевания АГ (лет)	Ст. АГ		
		М	Ж		1	2	3
I n=18	62,7±7,2	11 (61 %)	7 (39 %)	5,4±4,2	0	7(39 %)	11(61 %)
II n=11	63,7±10	6 (55 %)	5 (45 %)	8,1±5,7	0	3(27 %)	8(73 %)
III n=10	69,0±9,5	8 (80 %)	2 (20 %)	12,5±8,0	0	4(40 %)	6(60 %)

Примечание: $p > 0,05$.

Таблица 3

Изменения АД по группам

	Показатели	Гр. I	Гр. II	Гр. III
Исходное	САД	176,5±26,7	175,9±24,0	182,0±19,0
	ДАД	87,2±15,8	97,8±13,2	99,3±14,3
	ЧСС	78,9±14,9	90,9±17,5	88,3±14,2
Через 15 мин	САД	140,2±31,0	171,8±31,8	164,0±19,3
	ДАД	79,8±14,9	89,0±18,6	91,7±10,2
	ЧСС	77,2±12,4	88,2±14,9	82,2±8,4
Через 30 мин	САД	135,0±28,0	167,4±21,4	158,5±17,5
	ДАД	77,8±15,3	89,2±12,9	89,0±6,8
	ЧСС	82,8±11,7	85,1±11,0	81,3±7,2
Через 60 мин	САД	126,0±16,7	161,4±18,0	146,5±20,8
	ДАД	78,0±12,4	87,8±9,6	80,8±5,8
	ЧСС	89,7±10,2	76,9±10,1	78,2±5,7
Через 120 мин	САД	127,0±17,6*	157,4±17,2	140,8±20,2*
	ДАД	73,5±8,5*	85,8±9,1	79,5±8,4*
	ЧСС	88,0±12,7	77,7±9,5	72,7±4,3*

Примечание: *соответствует значению $p < 0,05$.

исходило уменьшения коронарного, церебрального и почечного кровотока, наблюдалось улучшение сократимости ишемизированных участков миокарда и улучшение насосной функции сердца в условиях снижающегося АД у больных с АГ.

Эбрантил® не ухудшает функцию почек и печени, у больных СД не влияет на уровень глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина. В экспериментах на крысах размеры вызванного перевязкой СА очага некроза головного мозга были меньших размеров у животных, которым вводили урапидил.

В исследовании Gregorini L, Marco J, Bernies M внутрикоронарное введение урапидила предотвращало или прерывало рефлекторный спазм коронарных артерий (КА), возникающий после ротационной артерэктомии, чего не наблюдалось в большинстве случаев после внутрикоронарного введения 9 мг изосорбида динитрата или предварительного лечения антагонистами кальция (АК).

При лечении больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких урапидил способствовал улучшению вентиляционно-перфузионных соотношений.

Введение в/в урапидила целью купирования ГК, наряду с улучшением показателей центральной гемодинамики, оказывает нормализующее влияние на церебральный кровоток, по сравнению с клофелином: происходит уменьшение выраженного спазма мелких артериальных и артериолярных сосудов головного мозга, улучшение венозного оттока, увеличение сниженного артериального кровоснабжения головного мозга и повышение исходно сниженной объемной скорости мозгового кровотока.

Лечение урапидилом больных с ГК достоверно уменьшает дисбаланс системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной системы, наблюдающихся на высоте ГК. Происходит достоверное снижение уровня кортизола сыворотки, как показателя стрессорной реакции организма.

В исследованиях на животных было показано, что при искусственно вызываемом остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) с помощью перевязки

СА, меньшая зона некроза наблюдалась у животных, которым вводили урапидил.

По данным литературы разницы между урапидилом и препаратами сравнения нитредипином и нифедипином СР и по их способности снижать АД не было обнаружено [12,13]. По сравнению с другими α-блокаторами урапидил и празозин оказывали сходное снижающее действие в отношении систолического и диастолического АД (САД и ДАД), не наблюдалось значимого отличия в уровне ответа и сердечном ритме [14].

Урапидил в сравнении с АГП, оказывающими центральное действие, не показал значительной разницы по снижению ДАД по сравнению с клонидином или α-метилдопа [15].

Урапидил в комбинации с нифедипином показал значительное снижение ДАД у пациентов, не отвечающих на один нифедипин. Комбинация урапидил + нифедипин была так же эффективна, как метопролол + нифедипин [16,17].

Комбинация урапидила и гидрохлоротиазида (Гхт) значительно снижала АД по сравнению с предшествующей монотерапией урапидилом или Гхт [18].

Фармакотерапия урапидилом у пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) оказывает положительный эффект на липидный профиль (ЛП) [19]. В противоположность метопрололу, урапидил оказывает положительный эффект на ЛП у пациентов с мягкой или умеренной АГ [20]. Преимущественный положительный эффект влияния урапидила на ЛП был даже выше в подгруппе пациентов высоким уровнем риска по сравнению со всеми пациентами [21].

Введение в/в урапидила для лечения интраоперационной АГ по эффективности сравнимо с нитропруссидом и фентоламином, но лучше, чем кетансерин и клонидин. Снижен риск тахикардии по сравнению с нитропруссидом [22-24].

Урапидил эффективно уменьшает АГ при нейрохирургии и общей анестезии, и сравним с динитратом изосорбида при хирургии абдоминальной аорты.

При лечении ГК урапидил был лучше, чем нитроглицерин и сравним с диазоксидом и нитропруссидом

натрия. Отмечено меньше ПЭ, чем у нитропрусида натрия [25-27].

Оценка эффективности препаратов оценивалась через 15, 30, 45, 60, 120 мин от начала введения с помощью измерения уровня АД аппаратом ДОН фирмы "Медиком".

Результаты и обсуждение

АГТ оказала положительное влияние на показатели АД во всех трех гр. пациентов. Тенденция к снижению АД появилась уже через 15 мин введения, а нормальных значений достигли через 120 мин от начала лечения у 73 % пациентов. Отмечается более быстрый эффект по нормализации АД в гр., получавшей нимодипин (I). В целом САД за время введения достоверно ($p < 0,05$) снизилось на 28 % от исходного, а ДАД на 15,7 %. Одновременно зарегистрировано нарастание ЧСС в I гр. на 11 % по сравнению с исходными показателями (таблица 2).

В гр., получавшей эналаприлат (II), АД снижалось более медленно. За время мониторинга, САД снизилось на 10,5 %, а ДАД — на 12,3 % от исходного показателя. ЧСС тоже имела тенденцию к снижению и составила 14,5 %.

Введение урапидила оказало положительное влияние на все исследуемые показатели гемодинамики. САД за время введения достоверно снизился на 22,6 %, ДАД — на 19,9 % ($p < 0,05$). Отмечается также достоверное снижение ЧСС (по сравнению с другими гр.) — 17,7 %.

Выявлена высокая положительная корреляция между динамикой ЧСС и выраженностью антигипертензивного эффекта у пациентов II и III гр. ($r = 0,96$, $p < 0,05$) (таблица 3).

Таким образом, в/в введение всех 3 препаратов приводит к развитию быстрого антигипертензивного эффекта. Достоверное снижение АД наблюдается

при применении нимодипина и урапидила. В то же время нимодипин провоцирует рефлекторную тахикардию, отсутствующую при использовании других препаратов. По литературным данным сердечный ритм ниже при лечении урапидилом [12,13].

Наиболее медленный антигипертензивный эффект достигается при использовании эналаприлата, это соответствует положению, что урапидил более эффективен, чем эналаприл и нифедипин [27].

За время наблюдения, ни у одного пациента не было зарегистрировано тяжелых ПЭ. У 3 (7,7 %) пациентов (2 — из I и 1 — из III гр.) отмечалась тошнота, прошедшая самостоятельно в течение 15-20 мин. Клиническая гипотензия во время введения не развилась ни у одного из пациентов. В то же время у 2-х пациентов I гр. развилась стойкая гипотензия на 2 и 3 сут. после операции, потребовавшая отмены АГП.

Заключение

Учитывая пожилой возраст пациентов с клинически значимым атеросклерозом СА и нуждающихся в оперативном лечении, а также отягощенный коморбидный фон, необходим поиск современных методов профилактики и лечения наиболее часто встречающихся осложнений в послеоперационном периоде. При операции КЭЭ на первом месте по частоте и прогнозу стоит ГК. По данным результатов исследования из трех режимов АГТ для купирования ГК в раннем послеоперационном периоде после КЭЭ более оправданным является урапидил. Он вызывает снижение АД без появления рефлекторной тахикардии и клинически выраженной гипотензии, что характеризует урапидил как эффективный и безопасный препарат для экстренной помощи при ГК.

Литература

1. Баркаускас Е. Риск, связанный с каротидной эндартерэктомией у пациентов с инфарктом головного мозга. *Ангиол сосуд хирург* 2005; 11(1): 103-11.
2. Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии. М.: ДЕНОВО 2000; 448 с.
3. Верткин А.Л. Руководство по скорой медицинской помощи. М: Гэотар 2010.
4. Казанчан П.О., Скрылев С.И., Попов В.А. и др. Сравнительная оценка "классической" и "эверсионной" каротидной эндартерэктомии. *Ангиол сосуд хирург* 1995; 2: 37.
5. Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта. *РМЖ* 2008; 16(12): 1694-700.
6. Покровский А.В., Темиряев С.М. Атеросклеротические стенозы сонных артерий и хирургическая профилактика ишемических нарушений мозгового кровообращения. *Ангиол сегодня* 2002; 10: 2-8.
7. Покровский А.В., Кунцевич Г.И., Белоярцев Д.Ф. и др. Сравнительный анализ отдаленных результатов каротидной эндартерэктомии в зависимости от методики операции. *Ангиол сосуд хирург* 2005; 11(1): 93-101.
8. Суслина З.А., Фоякин А.В., Пирадов М.А. Современное состояние и перспективы кардионеврологии. *Практ ангиол* 2009; 1/1: 54-7.
9. De Fabritiis A, Conti E, Coccheri S. Management of patients with carotid stenosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 381-5.
10. Reimers B, Cernetti C, Sacca S, et al. Carotid artery stenting with cerebral filter protection. *Angiol Vase Surg* 2002; 8(3): 57-62.
11. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA* 2004; 292 (15): 1845-52.
12. Winn K, Solleder P, Wurst W. Lowering of Blood Pressure with Urapidil and Nitrendipine, Respectively. A Comparative Study Regarding Antihypertensive Efficacy. (Ger.). *Muench-Med-Wochenschr* 1990; 132/20: 333-6.
13. Stumpe KO, Feldhaus P, Haerlin R. Antihypertensive effect and toleration of urapidil in comparison with nifedipine in a multicenter double-blind study. *Fortschritte der Medizin* 1989; 107/1: 42-5.
14. Grassi G, Seravalle G, Mancia G, Zanchetti A. Hemodynamic

- and neural effects of urapidil and prazosin in essential hypertensives. *Blood pressure* 1994; Supplement 4: 13-8.
15. Feldstein CA, Olivieri AO, Sabarís RP. Comparison between the effects of urapidil and methyldopa on left ventricular hypertrophy and haemodynamics in humans. *Drugs* 1988; 35 (Suppl 6): 90-7.
 16. Mizuno K, Fukuchi S. Antihypertensive effectiveness of urapidil alone and in combination with nifedipine in mild to moderate essential hypertension. *Current Therapeutic Research — Clinical and Experimental* 1991; 50/2: 274-81.
 17. Zanchetti A. Addition of urapidil or metoprolol to the treatment of hypertensive non-responders to nifedipine monotherapy: efficacy and metabolic effects. Italian Urapidil Study Group. *Blood pressure. Supplement 3* (1995): 38-46.
 18. Farwell R, Dal Palu C, Pessina A, et al. Antihypertensive Efficacy of Urapidil Versus Hydrochlorothiazide Alone in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension and of their Combination in Nonresponders to Monotherapy. *Drugs* 1990; 40/Suppl. 4: 60-2.
 19. Goto Y. Effects of sustained-release urapidil on essential hypertension and hyperlipidemia: A multicenter clinical trial. *Current Therapeutic Research — Clin Exper* 1992; 51/6: 870-6.
 20. Zanchetti A, Aloisi B, D Ippolito R, et al. Addition of urapidil or metoprolol to the treatment of hypertensive non-responders to nifedipine monotherapy: Efficacy and metabolic effects. *Blood Press* 1995; 4/3: 38-46.
 21. Fariello R, Boni E, Corda L, et al. Influence of a New Multifactorial Antihypertensive on Blood Pressure and Metabolic Profile in Essential Hypertension Associated with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Eur Heart J* 1992; 13/Suppl. A: 65-9.
 22. Hess W, Schulte Sasse U, Tarnow J, Veit S. Comparison of phenolamine and urapidil in controlling acute intra-operative hypertension in patients subjected to coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1985; 2/1: 21-7.
 23. Van der Stroom JG, van Wezel HB, Langemeijer JJ, et al. A randomized multicenter double-blind comparison of urapidil and ketanserin in hypertensive patients after coronary artery surgery. *J Cardioth Vasc Anesth* 1997; 11/6: 729-36.
 24. Petry A, Wulf H, Baumgärtel M. The influence of ketanserin or urapidil on haemodynamics, stress response and kidney function during operations for myocardial revascularisation. *Anaesthesia* 1995; 50/4: 312-6.
 25. Schreiber W, Woisetschläger C, Binder M, et al. The nitura study--effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema. *Intens care Med* 1998; 24/6: 557-63.
 26. Gasparovic V, Vrhovac B, Ivanovic D, et al. Urapidil vs. Diazoxide in Patients with Malignant Hypertension or Hypertensive Crisis. *Acta Pharm Jugosl* 1989; 39/3: 219-23.
 27. Hirschl MM, Binder M, Bur A, et al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. *Intens care Med* 1997; 23/8: 885(81995): 312-6.

Поступила 20/06-2011

Возможности коррекции гиперурикемии лозартаном при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии

С.В. Недогода, Е.В. Чумачок, А.А. Ледяева, В.В. Цома

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Losartan therapy and hyperuricemia correction in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

S.V. Nedogoda, E.V. Chumachok, A.A. Ledyeva, V.V. Tsoma

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

Цель. Оценить возможности коррекции гиперурикемии (ГУ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС) при назначении блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана.

Материалы и методы. В открытое, рандомизируемое, контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах (лозартан vs традиционной терапии на протяжении 12 нед.) были включены 60 больных АГ с МС и ГУ.

Результаты. Общей закономерностью, выявленной на всех сроках лечения, оказалось то, что достоверных различий между группами лозартана и традиционной терапии по антигипертензивной активности выявлено не было. В группе лозартана было отмечено значительно большее снижение уровня мочевой кислоты (МК) — 34,7 % vs 7,8 % в группе традиционной терапии ($p < 0,05$); также имело место достоверное улучшение эластичности сосудов мышечного и эластического типов, что проявилось снижением СПВ на соответствующих режимах терапии: каротидно-фemorальный — на 27,8 % vs 8,1 % ($p < 0,05$) и каротидно-радиальной — на 30,2 % и 12,6 % ($p < 0,05$).

Заключение. Большее снижение уровня МК у пациентов с АГ, МС и ГУ, что приводит к достоверно большему улучшению эластичности сосудов.

Ключевые слова: гиперурикемия, артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, лозартан.

Aim. To assess the potential of the angiotensin II receptor antagonist losartan for the correction of hyperuricemia (HU) in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. This open, randomised, controlled comparative study in parallel groups included 60 AH patients with MS and HU. The patients received losartan or standard therapy for 12 weeks.

Results. Throughout the follow-up period, no significant difference in antihypertensive effect was observed between the losartan and standard therapy groups. Losartan group patients demonstrated a more pronounced decrease in uric acid levels (-34,7 % vs. -7,8 % in the standard therapy group; $p < 0,05$). In addition, losartan therapy, compared to the standard treatment, was associated with improved vascular elasticity, as manifested by the pulse wave velocity decrease (-27,8 % vs. -8,1 % for carotid-femoral index, and -30,2 % vs. -12,6 % for carotid-radial index, respectively; both $p < 0,05$).

Key words: Hyperuricemia, arterial hypertension, pulse wave velocity, losartan.

Проблема взаимоотношений гиперурикемии (ГУ), артериальной гипертензии (АГ) [24-26], метаболического синдрома (МС) [28-30] становится все более актуальной в связи с тем, что такое сочетание патологий часто встречается в условиях реальной клинической практики [2,4,13,42,43]. Распространенность ГУ среди взрослого населения варьирует от 2 % до 20 % [30]. В России она составляет 14,2 % — 19,3 % [47,51] среди лиц с повышением артериального давления (АД).

Нарушение почечной экскреции уратов является ключевым моментом развития ГУ и подагры, которые часто встречаются у лиц с МС [32] и АГ [6].

В течение последнего десятилетия появились многочисленные, убедительные данные и публикации [5,46,48-51] о тесной взаимосвязи между повышением уровня мочевой кислоты (МК) и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при АГ, МС, сахарном диабете 2 типа (СД-2),

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: nedogodasv@rnbler.ru
Тел.: 8-902-364-32-26

[Недогода С.В. (*контактное лицо) — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии, Чумачок Е.В. — аспирант кафедры, Ледяева А.А. — аспирант кафедры, Цома В.В. — ассистент кафедры].

ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности (СН) и снижении функции почек [16-19,34].

Ряд крупных исследований: SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), WORKSITE Study, PIUMA Study (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale Study), у пациентов с АГ показал, что более высокий уровень МК ассоциируется с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий (ССС) [14,27,44]. По данным PIUMA Study наличие ГУ повышает риск кардиоваскулярных осложнений в 1,73 раза, а риск смерти в 1,96 раза.

Было показано, что у пациентов с АГ повышение уровня МК на 59,5 мкмоль/л увеличивает риск ССО на 10 %, что эквивалентно повышению систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. или повышению уровня холестерина (ХС) на 0,52 ммоль/л. В New York study (n=7978 с АГ) ГУ повышала риск развития ССО в 1,53 раза, превосходя риск от курения (1,22) и ожирения (Ож) (1,09). Известно, что сочетание ГУ и АГ повышает риск развития ССО в ~ 5 раз. Было показано, что ГУ (повышение содержания МК ≥ 370 мкмоль/л у мужчин и ≥ 274 мкмоль/л у женщин) является независимым предиктором повышения риска сердечно-сосудистой заболеваемости — 1,73; 95 % доверительный интервал (ДИ), 1,02-3,79, и смертности от любых причин (ОС) — 1,63; 95 % ДИ, 1,02-2,57, у пациентов с нелеченой АГ [44].

В настоящее время основным механизмом развития ГУ при СД-2, Ож и МС принято считать уменьшение канальцевой секреции МК на фоне повышения канальцевой реабсорбции натрия вследствие гиперинсулинемии (ГИ) и инсулинорезистентности (ИР) [20,21,41].

Результаты последних исследований [51] свидетельствуют о том, что распространенность ГУ при сочетании АГ и МС составляет 37,8 %, а при его отсутствии — 22 %. При этом длительность заболеваний не влияет на частоту ГУ. При этом авторы исследования показали, что у пациентов с уровнем МК > 300 мкмоль/л более выражены метаболические факторы риска (ФР), которые находятся в прямой зависимости от степени (ст.) ГУ.

Урикозурические препараты корректируют ГУ за счет увеличения экскреции МК с мочой. Они используются при бессимптомной ГУ и подагрическом хроническом тубулоинтерстициальном нефрите. Классические урикозурические препараты, в отличие от лозартана, противопоказаны при гиперурикозурии, уратном нефролитиазе и хронической почечной недостаточности (ХПН).

В последние годы стало очевидным, что влияние антигипертензивных препаратов (АГП) на уровень МК является важным фактором их дифференцированного применения, особенно у “проблемных” пациентов с АГ (МС, Ож и ГУ). Понятно, что

АГП с урикозурическим действием может обеспечить дополнительные благоприятные эффекты при АГ [33].

У пациентов с АГ и ГУ антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА) лозартан со своим неактивным предшественником позволяет блокировать реабсорбцию секретированной МК в проксимальных канальцах почки, значительно снижая уровень МК [15].

Очень важно, что лозартан обладает умеренной урикозурической активностью, что позволяет избежать ряда проблем типичных для “классических” урикозурических средств [35,36].

Показано, что урикозурической активностью обладает сам лозартан, а не его активный метаболит Е-3174 [1]. Следовательно, она обусловлена особенностями молекулы, а не блокадой АТ₁-рецептора, что принципиально важно при анализе класс-специфических эффектов этой группы АГП.

Урикозурическая активность лозартана у здоровых людей носит дозозависимый характер, начинается через 4 ч и сохраняется на протяжении 1 нед. после приема препарата. Лозартан увеличивает экскрецию МК в ~ 3 раза, но при этом абсолютное выделение уратов остается небольшим [23,37].

Лозартан блокирует 2 основные транспортные системы эпителиоцитов дистальных канальцев, участвующих в реабсорбции уратов (урат/лактат и урат/хлорид) и защищает структуры почечного тубулоинтерстиция от повреждающего действия уратов. При применении лозартана экскреторный пул МК увеличивается только за счет торможения реабсорбции уратов без увеличения фильтрации, что принципиально отличает его от классических урикозурических средств при применении которых фильтрация уратов возрастает и повышается риск развития нефролитиаза.

При изучении урикозурического эффекта лозартана у пациентов с АГ [7] было показано, что лозартан (в дозах 50 мг/сут. и 100 мг/сут.) увеличивает экскрецию МК и уменьшает ее уровень в плазме. Увеличение экскреции МК наблюдалось уже через 1 ч и достигало максимального уровня через 2-3 ч после приема препарата. Увеличение рН мочи началось через 1 ч и сохранялось на протяжении 6 ч. Уровень МК в крови снижался через 6 ч после приема препарата. Все эти эффекты были более выраженными при использовании более высокой дозы лозартана. Необходимо акцентировать внимание врачей на том, что увеличение рН при приеме препарата может предотвращать выпадение МК в осадок с образованием конкрементов, и, что урикозурическое действие длится не более 6 ч в отличие от его более продолжительного антигипертензивного эффекта.

Лозартан вызывает зависимое от времени снижение содержания МК — от 5,9+/-0,9 до 5,2+/-1,0 мг/дл с максимальной экскрецией уратов через



Рис. 1 Схема исследования.

2 ч. После приема лозартана отмечается повышение уровня гипоксантина (максимально через 4 ч) и снижение его почечного клиренса, при этом экскреция МК с мочой выше, чем экскреция оксипуринов. Препарат сравнения в этом исследовании эналаприл подобными эффектами не обладал [23].

Таким образом, благоприятное влияние лозартана на обмен МК может быть целенаправленно использовано при ведении пациентов с АГ и ГУ.

В этой связи представлялось целесообразным и важным для реальной клинической практики оценить возможность коррекции ГУ у пациентов с АГ и МС при назначении АРА лозартана.

Материал и методы

В открытое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах (гр.) (рисунок 1) были включены 60 больных ГУ.

Критерии включения в исследование:

- Возраст 18-65 лет
- Повышение уровня МК у мужчин ≥ 420 ммоль/л и у женщин ≥ 350 ммоль/л и/или увеличение суточной экскреции МК в норме >750 мг/ 24 ч.
- Повышение АД $> 140/90$ мм рт.ст.
- Наличие МС (согласно Российским рекомендациям)
- Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании

Критерии исключения из исследования:

- Прием диуретиков
- Прием аллопуринола и других, средств, влияющих на пуриновый обмен
- Постоянный прием нестероидных противовоспалительных средств
- Заболевания печени в активной стадии или повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2 раза выше верхних границ нормы (ВГН)

- ПН — уровень креатинина (Кр) >300 ммоль/л
- Острые состояния: инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства
- Злоупотребление алкоголем
- Гиперчувствительность к сартанам в анамнезе
- Беременность и лактация
- Онкологические заболевания
- Неспособность пациента понять суть программы исследования

Длительность наблюдения больного в исследовании составляла 12 нед. В качестве препарата использовался лозартан (Блоктран, Фармстандарт, Россия).

Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест χ^2 , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. По основным показателям сравниваемые гр. достоверно не различались между собой, а особенностью АГ были высокая частота гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и микроальбуминурии (МАУ). В гр. пациентов на “традиционной терапии” все пациенты получали антигипертензивную монотерапию (АГМТ): 9 — эналаприл, 6 — рамиприл, 7 — эпрозартан, 5 — метопролол, 3 — моксонидин.

В таблице 2 представлена динамика изменений САД и диастолического АД (ДАД) по данным суточного мониторирования АД (СМАД) на различных вариантах лечения. Общей закономерностью, выяв-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых гр.

Показатель	Блоктран 100 мг	Традиционная терапия
Число пациентов (n)	30	30
Возраст, годы	52,6 \pm 13,8	54,4 \pm 10,6
Длительность АГ	5,6 \pm 3,2	5,9 \pm 4,1
Мужчины/женщины (n)	24/6	25/5
ИМТ, кг/м ²	28,9 \pm 5,8	29,12 \pm 3,1
МАУ (n)	13	17
ГЛЖ (n)	28	26

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД при различных вариантах лечения

Показатель	Блоктран	Традиционная терапия
	Исходно/ 12 недель	Исходно/12 нед.
САДсут, мм рт.ст.	149,1+9,8//125,8+4,2	149,2+8,3/129,8+4,5
ДАДсут, мм рт.ст.	94,1 +6,1/74,5+12,2	89,3+7,9/76,4+6,6

Таблица 3

Динамика СПВ при различных вариантах лечения

Показатель	Блоктран	Традиционная терапия
	Исходно/12 нед.	Исходно/12 нед.
СПВ кф, м/с	11,5+2,7/8,3+1,3	11,1±2,5/10,2±1,8
СПВ кр, м/с	10,9+1,1//7,6+1,4	11,1±2,2//9,7±2,1

Таблица 4

Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения

Показатель	Блоктран	Традиционная терапия
	Исходно/12 нед.	Исходно/12 нед.
ОХС, ммоль/л	4,28+0,37/4,16+0,47	4,18+0,32/4,19+0,37
ТГ, ммоль/л	1,59+0,28/1,52+0,16	1,58+0,27/1,53+0,16
ЛВП, ммоль/л	1,48+0,24/1,03+0,32	1,47+0,23/1,13+0,32
ЛНП, ммоль/л	2,54+0,41/2,61+0,32	2,56+0,42/2,61+0,37
МК, ммоль/л	473,9+45,3/309,3+30,6	481,1±48,8/443,3±44,8

Примечание: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

ленной на всех сроках лечения, оказалась то, что достоверных различий между гр. лозартана (Блоктран) и традиционной терапии выявлено не было: снижение САД через 12 нед. лечения составило 15,6 % и 13,1 %, соответственно, а снижение ДАД — 20,8 % и 4,1 %, соответственно ($p < 0,05$).

В таблице 3 представлена динамика изменений скорости пульсовой волны (СПВ) при различных вариантах лечения. Общей закономерностью, выявленной на всех сроках лечения, оказалась то, что лозартан при монотерапии эффективнее, чем традиционная терапия по улучшению эластичности сосудов мышечного и эластического типов, что проявилось снижением СПВ на соответствующих режимах терапии — каротидно-фemorальной (кф) на 27,8 % vs 8,1 % ($p < 0,05$) и каротидно-радиальной (кр) на 30,2 % vs 12,6 % ($p < 0,05$).

В таблице 4 представлена динамика изменений биохимических показателей при различных вариантах лечения. Достоверные различия по влиянию лозартана и традиционной терапии на показатели липидного обмена отсутствовали. Однако по наиболее важному критерию — влиянию на уровень МК были выявлены достоверные различия. В гр. лозартана отмечено снижение ее уровня на 34,7 % vs 7,8 % в гр. традиционной терапии ($p < 0,05$).

Обсуждение

Коррекцию нарушений пуринового обмена необходимо рассматривать с двух точек зрения [9]. Во-первых, необходимо знать, как влияет применение классических средств для лечения ГУ,

на состояние “органов-мишеней” при АГ и существуют ли данные о взаимодействии этих препаратов с наиболее важными классами лекарств, применяемыми для коррекции АД и других проявлений МС [3]. Во-вторых, оценить особенности, возможности АГП и других классов лекарственных средств, применяемых при лечении МС на уровень МК.

Результаты настоящего исследования указывают, что лозартан имеет существенные преимущества по нормализации уровня МК в крови по сравнению с традиционной АГТ. Нормализация уровня МК и АД у пациентов с АГ, МС и ГУ при терапии лозартаном приводит к достоверно большему улучшению эластичности сосудов по сравнению с традиционной терапией.

Ранее было выполнено несколько исследований, продемонстрировавших положительный эффект лозартана при ГУ и подагре. У 38 пациентов с ГУ было показано, что лозартан в дозе 50 мг/сут. через 4 нед. снижал уровень МК с 7,2 (1,1) мг/дл до 6,7 (1,0) мг/дл ($p < 0,05$) и через 48 нед. содержание МК оставалось тем же 6,7 (1,1) мг/дл [7].

В клинических исследованиях было показано, что в среднем длительный прием лозартана сопровождается снижением уровня МК на 12-24 мкмоль/л, но при этом имеет место повышение рН мочи, что приводит к уменьшению образования дигидроурата и риска кристаллообразования [1].

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [8] 373 больных (185 в гр. атенолола и 188 в гр. лозартана) имели ≥ 1 атак подагры. Ежегодное повышение уровня

МК в гр. ателолола составляло 10 мкмоль/л и 6 мкмоль/л в гр. лозартана. К моменту завершения исследования 86 % больных в гр. лозартана и 85 % больных в гр. ателолола получали гидрохлортиазид (средняя доза ~ 20 мг/сут.). У тех, кто впервые стал принимать тиазидный диуретик, уровень МК повысился на 41 мкмоль/л в гр. ателолола и 12 мкмоль/л в гр. лозартана. При этом в обеих гр. было отмечено повышение Кр сыворотки. Очевидно, что комбинация лозартана и диуретика может предотвращать ГУ при лечении АГ, и это делает эту комбинацию целесообразной.

В настоящее время лозартан является одним из немногих АГП, доказавшим свое положительное влияние на обмен МК как в небольших [10-12,22,31,38-40,45], так и крупных, рандомизированных, клинических исследованиях. Исследование

LIFE, которое оценивало эффект лозартана и ателолола на ССО и смертность у больных АГ с высоким риском и с ГЛЖ, также позволило изучить связь исходного уровня МК с другими ФР и прогнозом заболевания. Оно стало первым крупномасштабным исследованием, продемонстрировавшим, что снижение уровня МК связано с положительным влиянием на частоту осложнений при лечении АГ.

Выводы

Монотерапия лозартаном, при одинаковом снижении АД в сравнении с традиционной АГТ вызывает достоверно большее снижение уровня МК у пациентов с АГ, МС и ГУ.

Нормализация уровня МК и АД у пациентов с АГ, МС и ГУ при терапии лозартаном приводит к достоверно большему улучшению эластичности сосудов по сравнению с традиционной терапией.

Литература

1. Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 3: 369-79.
2. Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:126-30.
3. Athyros VG, Elisaf M., Papageorgiou A. A. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREck Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 589-99.
4. Bairaktari ET, Kakafika AI, Pritsivelis N, Hatzidimou KG, Tsianos EV, Seferiadis KI, et al. Hypouricemia in individuals admitted to an inpatient hospital-based facility. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1225-32.
5. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenstrom J. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 1988;224:549-55.
6. Bulpitt CJ. Serum uric acid in hypertensive patients. *Br Heart J* 1975;37:1210-5.
7. Daijiro U, Hiroaki K. Long-term effects of angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid metabolism in hyperuricemic patients. *Gout and Nucleic Acid Metabolism* 2002; 26: 25-32.
8. Daskalopoulou SS. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 66 (4): 1714-5.
9. Dawson J, Quinn T, Walters M. Uric acid reduction: a new paradigm in the management of cardiovascular risk? *Curr Med Chem* 2007;14: 17: 1879-86.
10. De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, et al. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16(2): 133-40.
11. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-11.
12. Foley RJ, Weiman EJ. Urate nephropathy. Review. *Am J Med Sci* 1984; 288(5): 208-11.
13. Ford ES, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115:2526-32.
14. France LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18: 1149-54.
15. Hamada T, Hisatome I, Kinugasa Y, et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid and oxypurine metabolism in healthy subjects. *Intern Med* 2002; 41: 793-7.
16. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim Y-G, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225-34.
17. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-9.
18. Leonetti G. Comparison of metabolic and hemodynamic effects of hydrochlorothiazide in monotherapy and in association with lisinopril. An Italian multicenter study. *Minerva Cardioangiol* 1995; 43(9): 389-98.
19. Liberopoulos E, Christides D, Elisaf M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2002; 20: 347.
20. López-Suárez A, Elvira-González J, Bascuñana-Quirell A, et al. Serum urate levels and urinary uric acid excretion in subjects with metabolic syndrome. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 321-4.
21. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(6): 917-33.
22. Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, et al. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. Losartan Trial Investigators. *Clin Ther* 2000; 22: 1186-203.
23. Masako F, Toshihiro H. Mechanism of angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid metabolism. *Gout and Nucleic Acid Metabolism* 2000; 24: 31-7.
24. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F991-7.
25. Messerli FH, Frohlich E, Dreslinski GR, et al. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93(6): 817-21.
26. Milionis H, Kakafika A. Effects of Statin Treatment on Uric Acid Homeostasis in Patients With Primary Hyperlipidemia. *Am*

- Heart J 2004; 148(4): 635-40.
27. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up program, stratified by other risk factors// The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. *Prev Med* 1985; 14(3): 312-35.
 28. Nakagawa T, Tuttle K, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 80-6.
 29. Owens P, Kelly L, Nallen R, et al. Comparison of antihypertensive and metabolic effects of losartan and losartan in combination with hydrochlorothiazide — a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2000; 18: 339-45.
 30. Puig J, Martínez M. Hyperuricemia, Gout, and the Metabolic Syndrome *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(2): 187-91.
 31. Puig JG, Mateos F, Buno A, et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1033-9.
 32. Quarantino CP, Di Sci acio N, Rucci C, et al. The normal range of serum urate levels and of fractional urate excretion. *Adv Exp Med Biol* 1994; 370: 91-3
 33. Reyes AJ. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(5-6): 397-414.
 34. Ruilope LM, Garcia-Puig J. Hyperuricemia and Renal Function// *Current Hypertension Reports* 2001; 3:197-202.
 35. Shahinfar S, Simpson R, Carides A, et al. Safety of losartan in hypertensive patients with asymptomatic hyperuricemia. *JASN* 1997; 8: 322.
 36. Shahinfar S, Simpson RL, Carides AD, et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. *Kidney Int* 1999; 56: 1879-85.
 37. Sica DA, Schoolwerth AC. Part 1. Uric acid and losartan. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 475-82.
 38. Soffer BA, Wright JT, Jr, Pratt JH, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112-7.
 39. Steele TH. Hyperuricemic nephropathies. *Nephron* 1999; 81 Suppl 1: 45-9.
 40. Takahashi S, Moriwaki Y. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 572-5.
 41. Tsouli S, Liberopoulos E. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006; 10: 1293-301.
 42. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59: 364-8.
 43. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1950-3.
 44. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072-8.
 45. Würzner G. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2002; 20(2):347.
 46. Бугаева Н.В., Балкаров И.М. Артериальная гипертония и нарушение пуринового обмена. *Тер архив* 1996; 68: 36-9.
 47. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абилюдинова А.Ж., Соболев К.Э. Факторы риска у московской популяции больных с артериальной гипертонией. *РКЖ* 2002; 6: 16-23.
 48. Джанашия П.Х., Диденко В.А Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? *РКЖ* 2001; 1: 15-9.
 49. Донсков А.С., Балкаров И.М., Дадина З.М. и др. Уратное поражение почек и метаболические сдвиги у пациентов с артериальной гипертонией. *Тер архив* 1999; 6: 53-6.
 50. Дроздов В.Н. Обмен мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: Автореф дис канд мед наук. Москва 1999.
 51. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мальто А.С. Мочевая кислота — ключевой компонент кардиоренометаболического континуума. *Кардиоваск тер профил* 2008; 4: 95-106.

Поступила 16/08-2011

Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 2-3 степеней на фоне приема различных комбинаций антигипертензивных препаратов

С.Д. Маянская¹, Е.В. Малышева^{1*}, М.В. Потапова², Э.Б. Фролова², О.Ю. Михопарова², Л.И. Горнаева²

¹ГОУ ДПО “Казанская государственная медицинская академия Росздрава”. Казань, Россия;

²Клинический госпиталь МСЧ МВД по РТ. Казань, Россия

Comparison of circadian blood pressure profile in Stage 2-3 arterial hypertension patients receiving different antihypertensive combinations

S.D. Mayanskaya¹, E.V. Malysheva^{1*}, M.V. Potapova², E.B. Frolova², O.Yu. Mikhoparova², L.I. Gornaeva²

¹Kazan State Medical Academy. Kazan, Russia; ²Clinical Hospital, Tatar Republic Ministry of Internal Affairs. Kazan, Russia

Цель. Сравнительный анализ изменений различных показателей суточного профиля артериального давления (СП АД) и оценка критериев выбора двух комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) первой линии: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) + тиазидный диуретик (ТД) и блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) + антагонисты кальция (АК) у больных умеренной и тяжелой артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В рамках рандомизированного исследования обследованы 66 мужчин в возрасте 35-60 лет с АГ 2-3 степеней (ст.). I группа (гр.) (n=37) получала комбинацию эналаприл+гидрохлортиазид (Энп+Гхт) в дозе 20/12,5 мг/сут., II (n=29) — комбинацию валсартан+S-амлодипин (Вал+S-Амд) в дозе 160/5 мг/сут., однократно, ежедневно. Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) при поступлении и через 12 нед. лечения. Анализировали средние значения, вариабельность (Var), индекс времени, индекс площади нормированной систолического и диастолического АД (САД и ДАД) за сут., дневное и ночное время; величину и скорость утреннего подъема (УП) САД и ДАД, а также степень ночного снижения (СНС) АД.

Результаты. Ежедневное использование комбинаций при умеренной и тяжелой АГ через 12 нед. достоверно снижало средний уровень САД и ДАД независимо от времени суток, уменьшало Var АД преимущественно днем. Прием комбинации Энп+Гхт более существенно сглаживал величину и скорость УП САД, а комбинация Вал+S-Амд — преимущественно влияла на ДАД. Комбинация Вал + S-Амд достоверно более эффективно влияла на СНС АД.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке схемы комбинированной АГТ у пациентов с АГ 2-3 ст., у которых регистрируется ночной ритм АД по типу “non-dippers”, “night-peakers” и “over-dippers”.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, комбинированная антигипертензивная терапия, эналаприл, гидрохлортиазид, валсартан, амлодипин.

Aim. To compare the dynamics of various parameters of circadian blood pressure profile (BP CP) and to assess the selection criteria for two combinations of the first-choice antihypertensive agents (AHA): angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor plus thiazide diuretic (TD) or angiotensin II receptor antagonist (ARA) and calcium antagonist (CA) in patients with moderate to severe arterial hypertension (AH).

Material and methods. This randomised study included 66 men aged 35-60 years with Stage 2-3 AH. Group I (n=37) received the combination of enalapril and hydrochlorothiazide (ENP + HCT; 20/12,5 mg/d), while Group II (n=29) was administered the combination of valsartan and S-amlodipine (VAL + S-AMD; 160/5 mg/d). All medications were taken daily, once a day. At baseline and after 12 weeks of the treatment, all participants underwent 24-hour blood pressure monitoring (BPM). The analysed parameters included: mean values and variability of

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

[¹Маянская С.Д. — заведующая кафедрой кардиологии и ангиологии, ¹Малышева Е.В. (*контактное лицо) — аспирант кафедры, ²Потапова М.В. — начальник МСЧ, ³Фролова Э.Б. — заместитель главного врача по лечебной работе, ²Михопарова О.Ю. — заведующая отделением функциональной диагностики, ²Горнаева Л.И. — заведующая кардиологическим отделением].

systolic and diastolic BP (SBP, DBP), time index and pressure load index for SBP and DBP over 24 hours, day- and night-time, magnitude and velocity of SBP and DBP morning surge (MS), and diurnal/nocturnal BP ratio.

Results. Twelve-week therapy with combinations significantly reduced mean SBP and DBP levels in patients with moderate to severe AH, regardless of the time of the day/night. It was also associated with reduced BP variability, mostly during the day-time. The ENP+HCT combination was more effective in terms of SBP MS reduction, while the VAL+S-AMD combination effect was more pronounced for DBP MS prevention. The VAL+S-AMD combination significantly improved diurnal/nocturnal BP ratio.

Conclusion. The results obtained should be considered in the design of the antihypertensive combination therapy for Stage 2-3 AH patients with “non-dipper”, “night-peaker”, and “over-dipper” types of the two-phase BP CP.

Key words: Arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, antihypertensive combination therapy, enalapril, hydrochlorothiazide, valsartan, amlodipine.

Течение артериальной гипертензии (АГ) 2-3 степени (ст.) нередко приобретает резистентный характер к монотерапии антигипертензивными препаратами (АГП), которые не способны достаточно эффективно стабилизировать артериальное давление (АД). Поскольку АГ имеет многофакторный этиопатогенез, успех в снижении АД до целевого уровня у профильных больных определяется рационально подобранной комбинацией антигипертензивной терапией (КАГТ) [4,7]. Комбинированная схема введения низкодозовых АГП с различными механизмами влияния на АД и возможным потенцированием их действия обеспечивает более длительный антигипертензивный эффект, необходимую органопroteкцию, что существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по сравнению с монотерапией [2,5].

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (ВНОК, 2010), одними из рациональных при АГ высокого и очень высокого риска следует считать комбинации АГП первой линии: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) + тиазидные диуретики (ТД) и блокаторы РААС + антагонисты кальция (АК), которые, кроме стойкого антигипертензивного действия, характеризуются низкими побочными эффектами (ПЭ) и хорошей переносимостью [8]. В качестве блокаторов РААС, как известно, успешно используются как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), так и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Ценность этих комбинаций в терапии умеренной и тяжелой АГ, положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность доказаны в ряде многоцентровых, проспективных исследований [1,3,6].

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ характера изменений различных показателей суточного профиля (СП) АД и оценка критериев выбора двух комбинаций АГП первой линии ИАПФ + ТД и БРА + АК у больных умеренной и тяжелой АГ.

Материал и методы

В госпитале МСЧ МВД по РТ под наблюдением находилось 66 мужчин в возрасте 35-60 лет с умеренной и тяжелой АГ. Общая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Критериями включения служили АГ 2-3 ст. без сопутствующей патологии; АГ 2-3 ст. с сопут-

ствующей патологией: ишемическая болезнь сердца (ИБС) — стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), аритмии без гемодинамических нарушений; сахарный диабет (СД) в стадии компенсации; дислипидемии (ДЛП). Критериями исключения являлись: острый инфаркт миокарда (ОИМ), симптоматические АГ, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), СД в стадии декомпенсации, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (ФВ<40 %), острая и хроническая почечная недостаточность II-III ст., дисциркуляторная энцефалопатия, хронический алкоголизм и психические расстройства, болезни соединительной ткани, опухоли различного генеза.

До исследования 34 пациента не принимали АГП, 20 пациентов принимали ИАПФ, 8 — БРА, 12 — β -адреноблокаторы (β -АБ), 4 — индапамид в разных дозах и различных фирм-производителей. Применяемые АГП до назначения КАГТ отменяли. После стратификационной рандомизации пациентов в 2 группы (гр.), I гр. (n=37) получала наиболее распространенную комбинацию эналаприл + гидрохлортиазид (Энп+Гхт) в дозе 20/12,5 мг/сут., II гр. (n=29) — комбинацию валсартан (Валз, АКТАВИС) + S-амлодипин (ЭсКорди Кор, АКТАВИС) (Вал+S-Амд) в дозе 160/5 мг/сут., однократно, ежедневно, в течение 12 нед. До назначения КАГТ применяемые ранее АГП отменяли. Продолжительность периода “отмывания” составляла 5-7 дней.

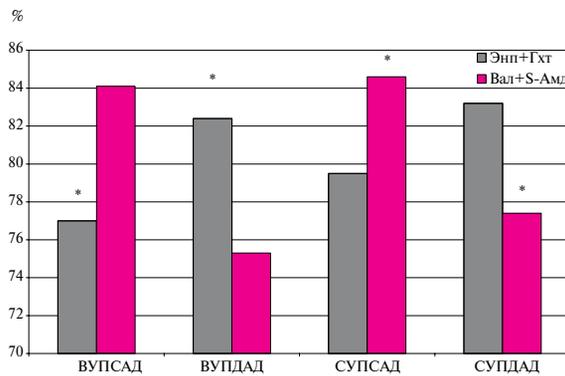
Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на мониторе Schiller MT-300 (Швейцария) при поступлении и через 12 нед. повторно. Определяли среднее систолическое и диастолическое АД за сутки (срСАД₂₄, срДАД₂₄), дневное (срСАДд, срДАДд), ночное (срСАДн, срДАДн) время; вариабельность (Var) САД за сут. (варСАД₂₄, варДАД₂₄), дневное (варСАДд, варДАДд), ночное (варСАДн, варДАДн) время; величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД (ВУП САД, ВУП ДАД; СУП САД, СУП ДАД); индекс времени САД и ДАД за сут. (ИВСАД₂₄, ИВДАД₂₄); дневное (ИВСАДд, ИВДАДд); ночное (ИВСАДн, ИВДАДн) время; индекс площади нормированной САД и ДАД за сут. (ИПНСАД₂₄, ИПНДАД₂₄), дневное (ИПНСАДд, ИПНДАДд), ночное (ИПНСАДн, ИПНДАДн) время, а также степень ночного снижения АД (СНСАД, СНДАД), отражающую ночной ритм изменения АД по типу “dippers”, “non-dippers”, “night-peakers”, “over-dippers”.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа — STATISTICA (версия 6,0). В случае нормального распределения данные представлены в форме среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). Достоверность различий между гр. по количественным признакам оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (в случае нормального распределения) и критерия Вилкоксона-

Клинико-anamнестические данные пациентов

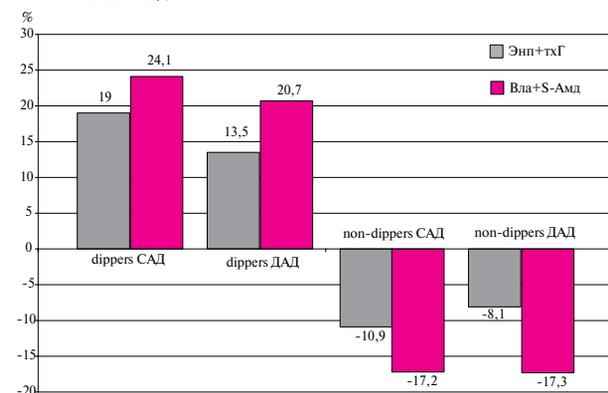
Показатель	I гр. (n=37)	II гр. (n=29)
Возраст (лет) (M+m)	44±1,2	41±1,2
Начальный уровень САД (мм рт.ст.) (M+m)	166±1,2	164±1,2 *
Начальный уровень ДАД (мм рт.ст.) (M+m)	101±1,3	104±1,2 *
АГ 2 ст. (абс./%)	23/62,2 %	16/55,2 %
АГ 3 ст. (абс./%)	14/37,8 %	13/44,8 %
Длительность АГ (лет) (M+m)	12,7±1,7	12,1±1,6
ДЛП (абс./%):	18/48,6 %	14/48,3 %
ОХС (ммоль/л) (M+m)	5,76 ±0,5	5,33±0,7
ХС ЛВП (ммоль/л) (M+m)	0,81 ±0,05	0,84±0,04
ХС ЛНП (ммоль/л) (M+m)	3,55±0,33	3,94±0,37
ХС ЛОНП (ммоль/л) (M+m)	1,39±0,07	0,87±0,06 *
ТГ (ммоль/л) (M+m)	2,84±0,14	2,27±0,17 *
МАУ (мг/мин) (M+m)	101,3 ±7,3	100,8±6,9
Ож I ст. (абс./%)	12/32,4 %	9/31 %
Ож II ст. (абс./%)	7/18,9 %	5/17,2 %
СД 2 типа (абс./%)	8/21,6 %	6/20,7 %
Курение (абс./%)	15/40,5 %	13/44,8 %
Стенокардия напряжения II ФК (абс./%)	12/32,4 %	10/34,5 %
ПИКС (абс./%)	4/10,8 %	3/10,3 %
ХСН I ст. ФК II (ФВ >50 %) (абс./%)	12/32,4 %	10/34,5 %

Примечание: * достоверность различий между гр. больных, p<0,05; ОХС — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ТГ — триглицериды, МАУ — микроальбуминурия, Ож — ожирение, ФК — функциональный класс.



Примечание: достоверные отличия показателей между гр. пациентов; * - p<0,05, ** - p<0,001.

Рис. 1 Влияние комбинированной АГТ на показатели утренней динамики АД при АГ 2-3 ст. Показатели до лечения приняты за 100%.



Примечание: * — достоверные отличия между I и II гр; p<0,05.

Рис. 2 Динамика процентного соотношения "dippers" и "non-dippers" в процессе лечения различными комбинациями.

Манна-Уитни (в случае распределений, отличных от нормального), по качественным признакам — с использованием критерия Фишера. Различия считались достоверными при уровне значимости > 95 % (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Пациенты, принимавшие комбинацию Энп+Гхт, целевой уровень АД достигали в 84 % случаев, а при использовании комбинации Вал+S-Амд — в 90 %. Примечательно, что левовращающий изомер Амд (S-Амд) в комбинации с Вал в данном исследовании был использован впервые. При анализе показателей СП АД (таблица 2) у пациентов I гр. наблюдалось уменьшение срСАД₂₄ на 12,5 % (p<0,01) за счет срСАДд на 13,3 % (p<0,01) и срСАДн на 10,8 % (p<0,05), а у II — срСАД₂₄ снижалось на 11,9 % (p<0,001) за счет срСАДд на 10,5 % и САДн на 13,7 % (p<0,01). В I гр. пациентов срДАД₂₄ понижалось на 13,2 % (p<0,05) в основном за счет срДАДд на 13,8 % (p<0,01), а во II — на 14,6 % (p<0,01) как за счет срДАДд на 12,4 %, так и за счет срДАДн на 15,8 % (p<0,01).

Полученные результаты показали, что в I гр. пациентов индекс Вар САД и ДАД за сут. уменьшался на 13,7 % и 12,1 %, соответственно (p<0,05), а у пациентов II гр. — на 14,2 % и 13,2 % (p<0,01) по сравнению с показателями до лечения. В обеих гр. Вар понижалась, преимущественно, за счет дневных показателей.

При анализе индексов "нагрузки давлением" у пациентов I гр. ИВСАД₂₄ уменьшался за счет ИВСАДд на 22,5 % (p<0,001) и ИВСАДн на 18,9 % (p<0,01), а во II гр. — за счет ИВСАДд на 16,5 % (p<0,01) и ИВСАДн

Таблица 2

Изменения основных показателей СМ АД у пациентов с АГ 2-3 ст. в двух исследуемых гр. (M±m)

Показатели	Временной диапазон	I гр. (n=37)		II гр. (n=29)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, мм рт.ст.	Среднее				
	сутки	145,0±3,4	128,0±4,7*	149±6,8	132±7,1*
	День	149,5±4,3	130,0±4,1*	151±7,6	135±7,7*
	Ночь	131,7±6,3	118,0±8,4*	139±6,5	120±6,1*
ДАД, мм рт.ст.	Среднее				
	Сутки	96,0±6,2	83,0±5,1*	96±6,8	82±6,7*
	День	99,2±7,1	85,1±4,7*	97±7,4	85±5,4*
	Ночь	88,5±5,4	78,8±4,4	89±6,5	75±4,9*
ВАР САД, мм рт.ст.	Сутки	17,5±0,7	15,1±1,1*	16,2±1,2	13,9±0,6*
	День	14,8±0,8	12,6±0,5*	15,7±0,7	13,2±1,0*
	Ночь	16,2±1,5	14,4±1,4	16,3±1,3	14,8±1,1
ВАР ДАД, мм рт.ст.	Сутки	14,1±0,4	12,4±0,5*	14,4±0,5	12,5±0,7*
	День	14,8±0,8	12,6±1,0*	14,7±1,2	12,4±0,4*
	Ночь	13,1±1,8	11,2±1,2	12,8±1,7	11,7±0,5
ИВ САД, %	Сутки	75,3±4,4	59,0±3,2*	73±4,2	61,2±3,6*
	День	82,6±5,2	64,0±4,3*	78,7±5,7	65,7±4,5*
	Ночь	84,7±3,9	68,7±2,7*	95,2±3,9	71,1±5,1*
ИВ ДАД, %	Сутки	73,3±4,8	59,5±3,5*	85,6±5,5	72,2±4,8**
	День	74,0±4,2	58,4±2,9*	77,3±4,2	65,8±4,0**
	Ночь	78,1±5,2	64,8±3,8	95,7±6,6	71,6±5,5**
ИПН САД мм рт.ст./ч	Сутки	307±7,9	260±9,5*	344±8,3	289±7,8**
	День	313±9,8	259±10,3*	347±7,4	312±8,2**
	Ночь	173±4,2	158±5,4*	237±5,2	179±5,8**
ИПН ДАД, мм рт.ст./ч	Сутки	318±9,1	268±10,3*	304±8,7	250±7,2*
	День	324±7,7	266±12,0*	315±14,0	289±15,8
	Ночь	297±11,7	279±13,5	297±10,4	237±7,3**

Примечание: * достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри гр.; p<0,05.

— достоверность различий между I и II гр. пациентов; p<0,05.

Таблица 3

Изменение численности пациентов с разным суточным индексом на фоне приема различной комбинированной АГТ (M±m)

ночной ритм	I гр. (n=37)		II гр. (n=29)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
“dipper”, %				
САД	32,4±2,7	51,4±2,4 *	31,1±2,0	55,2±2,0 *
ДАД	29,7±3,3	43,2±2,7 *	41,4±3,2	62,1±3,1**
“non-dipper”, %				
САД	54,1±3,0	43,2±2,5 *	58,6±2,3	41,4±2,7 *
ДАД	62,2±3,4	54,1±2,8 *	55,2±3,3	37,9±2,4**
“night-peaker”, %				
САД	8,1±1,7	2,7±0,5*	6,9±0,8	3,4±0,4*
ДАД	5,4±0,8	2,7±0,3*	3,4±0,7	0
“over-dipper”, %				
САД	5,4±0,4	2,7±0,7*	3,4±0,8	0
ДАД	2,7±0,7	0	0	0

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с исходными показателями в гр.; p<0,05.

— достоверность различий между I и II гр. пациентов, принимавших КАГТ; p<0,05.

на 25,3 % (p<0,001). В гр. Энп+Гхт ИВДАД понижался преимущественно за счет ИВДАД на 21,1 % (p<0,01), а в гр. Вал+S-Амд — как за счет ИВДАД на 14,9 % (p<0,01), так и ИВДАД на 25,2 % (p<0,001). При этом ИВДАД оказался выше у пациентов II гр. (по отношению к I гр.) за сут. на 21,3 % (p<0,001), день — на 12,6 % (p<0,01) и ночь — на 10,5 % (p<0,05). Анализ изменений

ИПСАД в I гр. пациентов показал снижение его за сут. на 47 мм рт.ст./ч (-15,3 %, p<0,01), день — на 54 мм рт.ст./ч (-17,3 %, p<0,01) и ночь — на 5 мм рт.ст./ч (-8,7 %, p<0,05). При этом ИПДАД достоверно уменьшался за сут. на 50 мм рт.ст./ч (-15,7 %, p<0,01) за счет ИПДАД на 58 мм рт.ст./ч (-18 %, p<0,01). Во II гр. пациентов ИПСАД снижался за сут. на 55 мм рт.ст./ч (-16 %, p<0,01)

за счет дневного значения на 35 мм рт.ст./ч (-10,1 %) и ночного уровня — на 58 мм рт.ст./ч (-24,5 %; $p < 0,01$), а этот показатель у пациентов II гр. (по сравнению с I гр.) был выше на 11,1 % ($p < 0,05$), 20,5 % ($p < 0,01$) и 13,3 % ($p < 0,01$), соответственно. В то же время ИП ДАД за сут. снижался на 54 мм рт.ст./ч (-17,8 %; $p < 0,001$). ИП ДАД в ночное время суток уменьшался на 60 мм рт.ст./ч (-20,2 %; $p < 0,001$) с понижением этого показателя во II гр. пациентов (по сравнению с I гр.) на 15,1 % ($p < 0,01$).

Одновременно достоверно уменьшались показатели “утренней фазы” СПАД, что может привести к снижению риска развития ССО в это время суток. При использовании в лечении АГ комбинации Энп+Гхт (рисунок 1) было достигнуто снижение как ВУП, так и СУП АД. ВУП САД снизилась на 23 % ($p < 0,001$) и ДАД на 17,6 % ($p < 0,01$), а СУП САД и ДАД уменьшилась на 20,5 % ($p < 0,001$) и 16,8 % ($p < 0,01$), соответственно. При лечении Вал+S-Амд ВУП САД уменьшилось на 15,9 % ($p < 0,001$), а ДАД — на 24,7 % ($p < 0,001$), а СУП САД и ДАД на 15,4 % ($p < 0,001$) и 22,6 % ($p < 0,01$), соответственно. Таким образом, у пациентов с умеренной и высокой АГ применение комбинации Энп+Гхт способствовало уменьшению показателей “утренней фазы” СПАД, преимущественно за счет снижения ВУП и СУП САД, тогда как комбинация Вал+S-Амд в большей степени влияла на утреннее ДАД.

В I гр. до назначения КАГТ при оценке СНС АД пациенты распределялись следующим образом: ночной ритм по типу “dippers” для САД выявлен у 32,4 % пациентов, для ДАД — у 29,7 %, “non-dippers” для САД — у 54,1 %, для ДАД — у 62,2 %, “night-peakers” для САД — у 8,1 %, для ДАД — у 5,4 %, “over-dippers” для САД — 5,4 %, для ДАД — у 2,7 % пациентов. На фоне лечения комбинацией Энп+Гхт ночной ритм по типу “dippers” для САД был выявлен у 51,4 % пациентов, для ДАД — у 43,2 %; “non-dippers” для САД — у 43,2 %, для ДАД — у 54,1 %; “night-peakers” для САД — 2,7 %, для ДАД — у 2,7 %, “over-dippers” для САД — 2,7 %.

При анализе СНС АД во II гр., до приема КАГТ, нарушение суточного ритма САД и ДАД по типу “dippers” выявлено у 31,1 % и 41,4 %, соответственно, по типу “non-dippers” — у 58,6 % и 55,2 %, по типу “night-peakers”

— у 6,9 % для САД и 3,4 % для ДАД. Нарушение СИ САД по типу “over-dippers” наблюдалось для САД у 3,4 % больных. При лечении во II гр. количество “dippers” для САД и ДАД также увеличилось в среднем в 1,5 раза — 55,2 % и 62,1 %, соответственно. Количество “non-dippers” и “night-peakers” наоборот уменьшилось в 1,2-1,3 раза, а “over-dippers” перешли в гр. “dippers” как по САД, так и ДАД (таблица 3).

Таким образом, при сравнительном анализе влияния обеих комбинаций на СНС АД были выявлены аналогичные изменения со стороны САД и ДАД. Однако, во II гр. эта динамика была достоверно более заметной, как в отношении САД, так и ДАД, особенно у “dipper” и “non-dipper” (рисунок 2). Выявленный характерный профиль изменений СНС АД при АГ 2-3 ст. на фоне используемой КАГТ отражает суммарный эффект влияния ее компонентов на периферическое сосудистое сопротивление (ПСС), определяющее уровни САД и ДАД в ночное время суток у этой категории больных. Более выраженный корректирующий эффект на СНС АД во II гр. следует учитывать при регистрации нарушения двухфазного суточного ритма АД, являющегося фактором повреждения органов-мишеней и развития жизненно опасных ССО: инфаркта миокарда (ИМ), инсульта (МИ), почечной недостаточности (ПН) и др.

Заключение

Ежедневное использование комбинации Энп+Гхт (в дозе 20/12,5 мг/сут.) и Вал+S-Амд (в дозе 160/5 мг/сут.) при умеренной и тяжелой АГ через 12 нед. достоверно снижало средний уровень САД и ДАД независимо от времени сут., уменьшало Вар. АД преимущественно за счет дневных показателей. При этом в I гр. происходило более существенное сглаживание ВУП и СУП САД, а во II гр. — преимущественное влияние на ДАД. Комбинация Вал + S-Амд достоверно более эффективно влияла на СНС АД, приводя к нормализации двухфазного ритма АД за сут, более чем у половины пациентов. Это необходимо учитывать при разработке схемы КАГТ у пациентов с АГ 2-3 ст., у которых регистрируется ночной ритм АД по типу “non-dippers”, “night-peakers” и “over-dippers”

Литература

1. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 2: 131-40.
2. Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. Низкодозовая комбинированная терапия артериальной гипертензии. *РМЖ* 2008; 16: 1049-53.
3. Krzesinski JM, Cohen EP. Exforge (amlodipine/valsartan combination) in hypertension: the evidence of its therapeutic impact. *Core Evid* 2010; 4: 1-11.
4. Маколкин В.И. Совершенствование комбинированной терапии — путь к улучшению результатов лечения артериальной гипертензии. *РМЖ* 2007; 16: 1-3.
5. Morgado MP, Morgado SR, Mendes LC, et al. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis. *Am J Health Syst. Pharm* 2011; 3: 241-53.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии (итоги международной программы КЛИП-АККОРД). *Тер архив* 2009; 5: 60-4.
7. Царева В.М., Хозяинова Н.Ю. Роль комбинированной терапии в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология* 2009; 6: 15-8.
8. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) 2010 г. *Сист гиперт* 2010; 3: 16-7.

Поступила 11/07-2011

Острые сосудистые эффекты блокатора рецепторов к ангиотензину II олмесартана у здоровых лиц с нормальным уровнем артериального давления: влияние на ренин-альдостероновую систему

Л.М. Резник, Д. Катанзаро, Ж.Е. Сеалей, Дж.Х. Лараг

Центр артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний, отделение патофизиологии, Университет Корелла, Вейл медицинский Колледж, Нью-Йорк

Acute vascular effects of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan in normal subjects: relation to the renin-aldosterone system

L.M. Resnick, D. Catanzaro, J.E. Sealey, J.H. Laragh

Hypertension and Cardiovascular Centers, the Division of Cardiovascular Pathophysiology, Cornell University Weill College of Medicine, New York

Связь между клиническими эффектами блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) и активностью рениновой системы недостаточно изучена. В исследовании у 12 лиц с нормальными уровнями артериального давления (АД) и без сопутствующей медикаментозной терапии измерялось АД, определялись показатели податливости артерий крупного (С1) и мелкого калибра (С2), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), активности ренина плазмы (АРП), а также суточной экскреции натрия (ЭНа) и альдостерона с мочой. Показатели определялись исходно и через 1, 2, 4 и 24 ч после однократного приема плацебо либо 5, 20 или 40 мг БРА олмесартана медоксомила.

Исходные уровни ОПСС были обратно связаны с показателями ЭНа ($r=-0,3$; $p=0,04$). Чем выше был уровень ЭНа, тем более выраженной была вазодилатация. Оба параметра податливости сосудистой стенки были обратно связаны с исходным уровнем АРП ($r=-0,32$; $p=0,03$ для С1; $r=-0,35$; $p=0,02$ для С2). АРП служила предиктором динамики С1 ($r=0,43$; $p=0,004$) и С2 ($r=0,33$; $p=0,04$) после приема олмесартана. Чем выше была исходная АРП, тем ниже были значения С1 и С2, и тем более выраженной была положительная динамика параметров сосудистой податливости после приема олмесартана.

По результатам многофакторного дисперсионного анализа, после приема олмесартана отмечалось достоверно более выраженное снижение исходных уровней систолического и диастолического АД (САД и ДАД) ($p=0,003$ и $p<0,0001$, соответственно), по сравнению с плацебо. Исходные уровни АРП были связаны со степенью снижения АД после приема олмесартана ($r=-0,414$; $p=0,012$ для САД; $r=-0,561$; $p<0,0001$ для ДАД). В частности, чем выше была исходная АРП, тем более выраженным был антигипертензивный эффект олмесартана. Большому снижению АД соответствовало более выраженное ответное повышение АРП ($r=-0,44$; $p=0,007$). Наконец, по сравнению с приемом плацебо, прием каждой из доз олмесартана сопровождался достоверным ($p=0,05$) уменьшением экскреции альдостерона. Во-первых, обратная связь между ЭНа и ОПСС отражает роль взаимодействия объемных и вазоконстрикторных факторов в поддержании нормального уровня АД. Во-вторых, АРП следует рассматривать в качестве физиологической детерминанты податливости артериальной стенки у лиц с нормальным АД и ответа на прием БРА олмесартана. Оценка уровней АРП может быть использована для прогноза индивидуальной клинической реакции на прием БРА.

Ключевые слова: активность ренина плазмы, податливость артериальной стенки, альдостерон, роль объемных и вазоконстрикторных факторов в регуляции артериального давления.

The extent to which the clinical effects of angiotensin receptor blockers (ARB) are related to ambient renin system activity remains poorly defined. Therefore, we measured blood pressure (BP), large (C1) and small (C2) arterial compliance, systemic vascular resistance (SVR), plasma renin activity (PRA), and the 24-h urinary excretion of sodium (UNaV) and aldosterone before and 1, 2, 4, and 24 h after administration of single doses of placebo, and 5, 20, and 40 mg of the ARB olmesartan medoxomil to 12 unmedicated normotensive subjects.

In the basal state, SVR was inversely related to UNaV ($r=-0,3$, $p=0,04$); the greater the UNaV, the more vasodilated the subject. Indices of arterial compliance, both C1 ($r=-0,32$, $p=0,03$) and C2 ($r=-0,35$, $p=0,02$) were inversely

[*Адаптированный перевод из журнала АЖН 2004; 17: 203-208].

related to the basal PRA. Renin also predicted olmesartan-induced changes in C1 ($r=0,43$, $p=0,004$) and C2 ($r=0,33$, $p=0,04$). The greater the basal PRA, the less the arterial compliance, and the more compliance improved after olmesartan.

Both systolic ($p=0,003$) and diastolic ($p<0,0001$) BP fell significantly on olmesartan compared with placebo (MANOVA with time), and relations were observed between the basal PRA and olmesartan-induced changes in pressure (systolic BP: $r=-0,414$, $p=0,012$; diastolic BP: $r=-0,561$, $p<0,0001$) — the greater the initial PRA, the more olmesartan lowered BP. Furthermore, the more pressure fell, the more PRA rose reciprocally ($r=-0,44$, $p=0,007$). Finally, aldosterone excretion fell ($\text{sig}=0,05$) on each dose of olmesartan compared with placebo.

We conclude that 1) the inverse relation of UNaV and SVR illustrates the reciprocal role of volume versus constrictor factors in maintaining normal BP; and 2) PRA is a physiologic determinant of arterial compliance in normal individuals and of the response to the ARB olmesartan. Measurement of PRA may help to predict clinical ARB responses in individual subjects.

Key words: plasma renin activity, arterial compliance, aldosterone, volume-vasoconstriction analysis of blood pressure.

Большинство современных руководств по антигипертензивной терапии (АГТ) основаны на результатах крупных, клинических исследований, в которых препараты первого ряда назначаются рандомизированно, с последующим добавлением других лекарственных средств, в соответствии с протоколом. Существует ряд возражений против применения подобной схемы АГТ в условиях клинической практики [1]. В то же время, недостаточное внимание уделяется проблеме индивидуального подбора антигипертензивных препаратов (АГП), с учетом соответствия между механизмом действия АГП и патофизиологическими особенностями гипертензии (АГ) у каждого пациента. Подобный индивидуализированный подход основывается на объемно-вазоконстрикторной теории регуляции уровня артериального давления (АД) у человека [2]. Согласно этой теории, уровень АД определяется взаимодействием между вазоконстрикцией, под действием ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и факторами, регулирующими экскрецию натрия (ЭNa) и объем циркулирующей крови (ОЦК). В соответствии с этой теорией, препараты, которые обладают антагонистическим действием в отношении РАС — например, β -адреноблокаторы (β -АБ) [3] и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [4, 5], проявляют максимальный антигипертензивный эффект у лиц с повышением активности ренина плазмы (АРП). Диуретики [6] и антагонисты кальция [7, 8], напротив, наиболее эффективны у лиц со сниженной АРП [9].

Блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) представляют собой новый класс лекарственных средств, применяемых для лечения как АГ, так и застойной сердечной недостаточности (СН). В отдельных клинических группах пациентов БРА могут также оказывать органопротективное действие [10, 11]. В то же время, несмотря на хорошо изученный механизм действия этих препаратов (селективная блокада рецепторов ангиотензина II 1-го типа, AT_1), остается открытым вопрос, в какой степени выраженность антигипертензивного эффекта БРА определяется эндогенной активностью РАС. Подавление продук-

ции альдостерона, ранее продемонстрированное для ИАПФ, остается недостаточно изученным для БРА.

Цели этого пилотного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования БРА олмесартана включали в себя: (1) сравнительный анализ роли объемных и вазоконстрикторных факторов у здоровых лиц в условиях, максимально приближенных к повседневным; (2) оценку влияния АРП на выраженность эффектов БРА у человека; (3) изучение влияния приема БРА на экскрецию альдостерона. Все участники исследования — здоровые лица с нормальными уровнями АД. Оценка острых эффектов приема различных доз БРА олмесартана на показатели АД и другие параметры гемодинамики включала одновременное измерение АРП, экскреции альдостерона и электролитов с мочой. Полученные результаты поддерживают объемно-вазоконстрикторную теорию регуляции АД, подтверждают наличие связи между АРП и выраженностью острых эффектов БРА на уровне АД и иных гемодинамических параметров, а также демонстрируют уменьшение экскреции альдостерона после приема БРА. Таким образом, данные позволяют предположить клиническую эффективность олмесартана у лиц с повышением АРП.

Методы

Набор участников исследования осуществлялся на базе Hypertension Center, New York Presbyterian Hospital/Cornell Medical Center. Участники исследования ($n=12$) являлись здоровыми добровольцами, которые не страдали сопутствующими заболеваниями и не принимали какие-либо лекарственные средства. Программа скрининга включала в себя сбор анамнеза, физикальное обследование и анализ крови, для исключения сопутствующей патологии, беременности. По выполнению программы скрининга участники рандомизировались в отношении приема одного из четырех видов препаратов (таблетки А, В, С или D), однократно, один раз в нед. В состав таблеток входили плацебо, либо БРА олмесартан медоксомил (Benicar), в дозе 5, 20 или 40 мг. Прием таблеток каждого вида осуществлялся натощак, в утренние часы. Забор образцов крови, измерение АД и других гемодинамических показателей выполнялись исходно и через 1, 2, 4 и 24 ч после приема каждой таблетки. В день приема активного препарата или плацебо также осуществлялся сбор суточной мочи. Образец доставляли в клинический центр

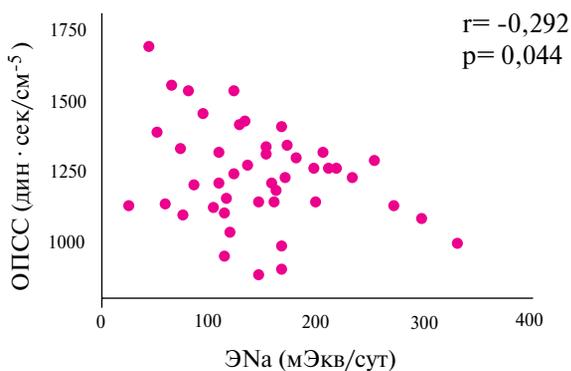


Рис. 1 Корреляция между показателями ОПСС и суточной ЭНа с мочой у лиц с нормальным АД, на фоне обычной диеты.

на следующее утро, перед измерением АД и других гемодинамических показателей через 24 ч от приема плацебо либо олмесартана.

АРП [12] и суточная экскреция альдостерона с мочой (с использованием набора антител для определения уровня альдостерона ImmunoChem, ICN Pharmaceutical Inc, Costa Mesa, CA) определялись согласно стандартным методикам радиоиммунного анализа. Уровни АД и других гемодинамических параметров (два показателя податливости артериальной стенки, С1 и С2, и общее периферическое сосудистое сопротивление, ОПСС) измерялись осциллометрическим методом либо вычислялись на основе компьютерного анализа пульсовой волны (ПВ) (метод аппланационной тонометрии, с расположением датчика в области лучевой артерии; CR-2000, Hypertension Diagnostics, Inc., Eagan, MN) [13].

По завершению слепой фазы исследования, анализ результатов выполняли с помощью статистических пакетов Statview 5.1 (Abacus Concepts, Berkeley, CA) и JMP (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Анализ включал описание средних величин в подгруппах вмешательства, однофакторный дисперсионный анализ и апостериорное выявление статистических различий между подгруппами вмешательства (плацебо либо олмесартан медоксомил в дозе 5, 20 и 40 мг) с помощью *t*-критерия Стьюдента. Динамика изучаемых показателей в течение 24 ч наблюдения изучалась с использованием методов многофакторного дисперсионного анализа. Взаимосвязь между изучаемыми параметрами оценивалась с помощью линейного регрессионного анализа и коэффициентов корреляции Пирсона.

Результаты

Демографические и клинические характеристики участников исследования (12 здоровых добровольцев) представлены в таблице 1. Большинство участников относилось к молодой возрастной группе и имело

избыточный вес. Число участников афро-американского происхождения было близко к числу белых американцев. Среди участников исследования преобладали женщины (8 vs 4 мужчин).

Общее периферическое сосудистое сопротивление

У всех участников была получена достоверная обратная корреляция между исходными уровнями суточной ЭНа с мочой и ОПСС (рисунок 1). Чем выше была суточная ЭНа, что отражало большее потребление натрия с продуктами питания, тем ниже было ОПСС ($r=-0,30$; $p=0,044$), и тем более выражена была вазодилатация. Эта зависимость оставалась статистически значимой при анализе данных в каждой из подгрупп вмешательства, включая подгруппу плацебо.

Податливость артериальной стенки

Достоверная обратная корреляция была выявлена между АРП и исходными уровнями податливости сосудистой стенки артерий крупного калибра (С1; $r=-0,315$; $p=0,03$) и мелкого калибра (С2; $r=-0,350$; $p=0,015$) (рисунки 2а и 2б). Была обнаружена прямая линейная зависимость между исходной АРП и динамикой показателей С1 и С2 через 24 ч после приема олмесартана (для $\Delta C1$ $r=0,431$; $p=0,004$; для $\Delta C2$ $r=0,327$; $p=0,035$), несмотря на то, что в целом, уровни С1 и С2 существенно не изменились (рисунки 2с и 2д). АРП также являлась предиктором динамики другого показателя сосудистой податливости, пульсового давления (ПАД), после приема олмесартана ($r=0,348$; $p=0,016$). Таким образом, чем выше была АРП, тем ниже была исходная податливость артериальной стенки, и тем более выражен был благоприятный эффект олмесартана на податливость стенок сосудов.

Артериальное давление и экскреция альдостерона с мочой

В таблице 2 представлены показатели АД, экскреции альдостерона с мочой и АРП после приема плацебо и каждой из изученных доз олмесартана. Несмотря на то, что у всех участников исследования уровни АД были в пределах нормы, после приема олмесартана наблюдалось достоверное снижение АД, по сравнению с приемом плацебо. В целом, для всех изученных доз олмесартана регистрировалось достоверное снижение исходных уровней АД (по данным многофакторного вариационного анализа $p=0,0026$). Для каждой отдельной дозы олмесартана

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики участников исследования (n=12)

Возраст (лет)	36±2
Пол (мужчины/женщины) (n)	4/8
Этническая принадлежность (белые/афро-американцы) (n)	7/5
Масса тела (фунты)	175±10
Рост (дюймы)	66±5
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,8±1
САД при скрининге (мм рт.ст.)	113±3
ДАД при скрининге (мм рт.ст.)	73±2

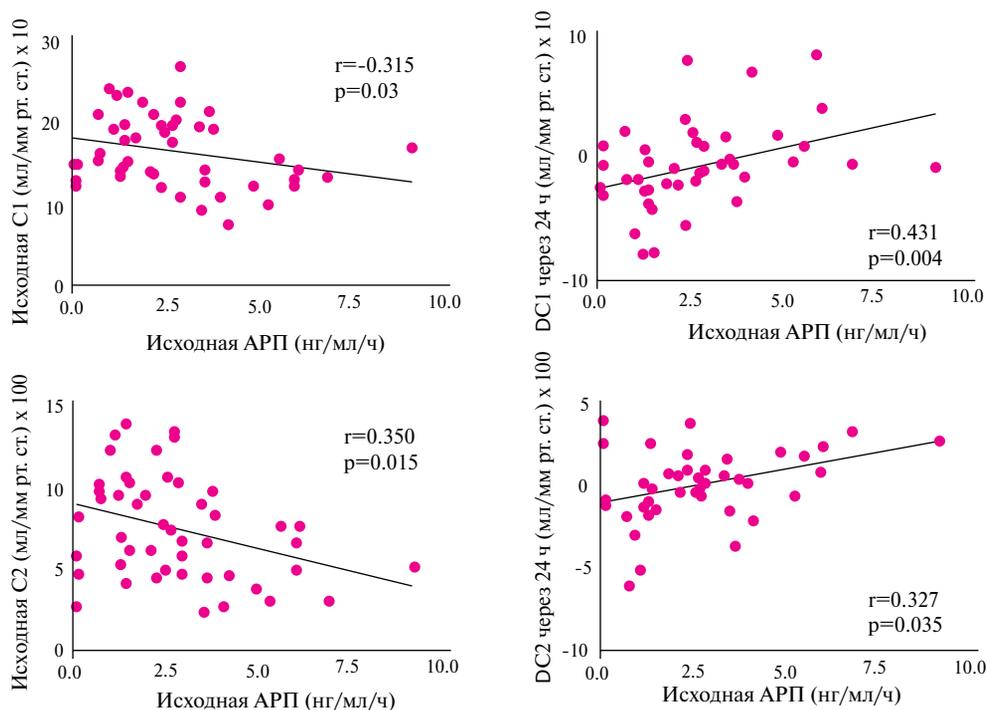


Рис. 2 Корреляция между показателями сосудистой податливости для артерий крупного (C1) и мелкого (C2) калибра и АРП. Корреляция между исходными значениями C1 и C2 и исходной АРП: левый верхний (а) и левый нижний (б) рисунки. Корреляция между динамикой C1 и C2 (Δ C1, Δ C2) через 24 ч после приема олмесартана и исходной АРП: правый верхний (с) и правый нижний (д) рисунки.

степень этого снижения не достигала статистической значимости, несмотря на достоверные различия показателей АД для доз 5 мг и 40 мг при каждом измерении (таблица 2). Максимальное снижение исходного уровня ДАД (по данным многофакторного вариационного анализа $p < 0,0001$) было сходным для всех трех изученных доз препарата (рисунок 3а). АРП повышалась после приема олмесартана, но не плацебо (рисунок 3б). Максимальные значения АРП были сопоставимыми для всех доз олмесартана. В то же время, наблюдались межгрупповые различия в динамике АРП на прием олмесартана. В частности, более продолжительное повышение АРП, сохраняющееся через 24 ч, регистрировалось для более высоких доз препарата ($p = 0,014$ для сравнения приема 40 мг и 5 мг; $p = 0,16$ для сравнения приема 20 мг и 40 мг). После приема любой из доз олмесартана уровни экскреции альдостерона были достоверно ниже, чем после приема плацебо (рисунок 3с).

Несмотря на отсутствие корреляции между АРП и исходными уровнями АД, динамика АД после приема олмесартана была достоверно связана с активностью РАС. Исходная АРП выступала в качестве предиктора снижения как САД ($r = -0,414$; $p = 0,0121$), так и ДАД ($r = -0,561$; $p < 0,0001$) после приема любой из трех доз олмесартана. Иными словами, чем выше была исходная АРП, тем в большей степени снижалось давление (рисунок 4). В то же время, чем больше снижались уровни АД после приема олмесартана, тем более значительной была степень повышения АРП ($r = -0,440$; $p = 0,0072$).

Обсуждение

Целью настоящего пилотного исследования было изучение взаимосвязи между активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и клиническим действием БРА олмесартана в условиях *in vivo* у здоровых лиц с нормальными уровнями АД. Если вазоконстрикторно-объемная теория регуляции АД адекватно отражает клинико-физиологические процессы, происходящие в организме человека, то обратная зависимость между объемными и вазоконстрикторными факторами должна наблюдаться и при анализе корреляции между потреблением соли с продуктами питания и уровнем ОПСС [14]. Оба этих параметра изучались в исследовании. Если в основе клинических эффектов БРА лежит их хорошо изученный механизм действия, то более высокой исходной АРП должно соответствовать более выраженное влияние этих препаратов на АД и другие гемодинамические параметры. Напротив, у лиц с относительно низкой АРП гемодинамический ответ на прием БРА будет менее выраженным. Связь между активностью РАС и выраженностью реакции на терапию была описана для АГП иных классов [9], однако для БРА такая ассоциация остается недостаточно изученной. Наконец, несмотря на то, что АТ II признан в качестве основного физиологического фактора, регулирующего продукцию альдостерона [15], и что снижение уровня альдостерона является одним из эффектов АПФ [16], точные механизмы влияния БРА на уровни альдостерона еще предстоит изучить. В связи с этим, также оценивалось влияние олмесартана на суточную

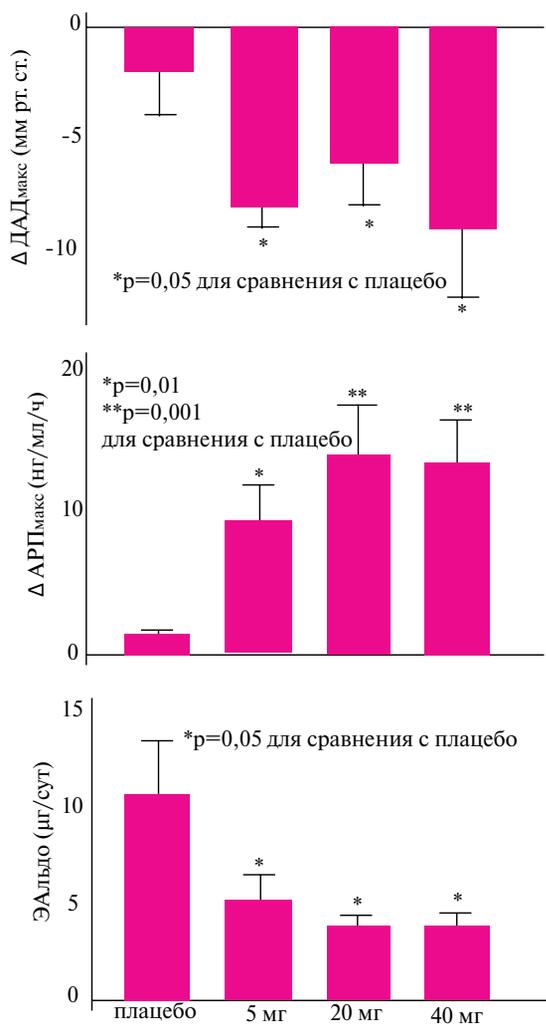


Рис. 3 Эффекты плацебо и различных доз олмесартана на максимальную динамику ДАД (Δ ДАД; верхний рисунок), максимальную динамику АРП (Δ АРП; средний рисунок) и суточную экскрецию альдостерона с мочой (ЭАльдо; нижний рисунок).

экскрецию альдостерона с мочой, как интегральный показатель синтеза альдостерона надпочечниками.

Результаты исследования согласуются с высказанными выше предположениями. Во-первых, в соответствии с физиологическим определением АД и клинической моделью регуляции АД, основанной на вазоконстрикторно-объемной теории, была обнаружена обратная корреляция между показателями ОПСС и суточной ЭНа с мочой. Следовательно, в физиологических условиях нормальный уровень АД поддерживается за счет усиления вазодилатации при увеличении потребления соли с продуктами питания. Результаты, полученные у здоровых добровольцев в максимально приближенных к повседневным условиям, без ограничения потребления соли, согласуются с результатами ранее выполненных интервенционных исследований, в которых краткосрочное изменение потребления соли у здоровых лиц не сопровождалось изменением АД [14, 17].

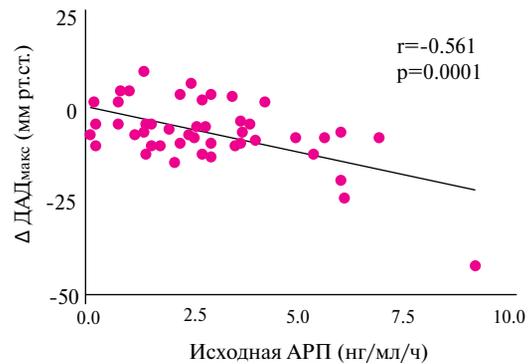


Рис. 4 Корреляция между показателями максимальной динамики ДАД (Δ ДАД) и исходной АРП.

Во-вторых, было обнаружено, что АРП является предиктором выраженности сосудистого ответа на прием БРА олмесартана. Чем выше была исходная АРП, тем значительнее было снижение АД после приема олмесартана. Такая взаимосвязь, ранее описанная для иных классов АГП [3-5] и впервые выявленная для БРА, подтверждает большую зависимость АД от функционального состояния РАС у лиц с высокой АРП. Кроме того, было показано, что исходная АРП являлась предиктором не только уровней АД, но и показателей артериальной податливости как до, так и после приема олмесартана. Чем выше была АРП, тем ниже были параметры артериальной податливости, что свидетельствовало о повышении жесткости сосудистой стенки, и тем в большей степени увеличивалась податливость артерий при блокаде АТ₁ рецепторов под действием олмесартана. Впервые описанные в настоящем исследовании клинические эффекты АРП на показатели артериальной податливости свидетельствуют о важной роли РАС в регуляции этого гемодинамического параметра. Результаты согласуются с ранее полученными данными об эффективности терапии БРА при изолированной систолической АГ (ИСАГ) [18, 19] — состоянии, при котором снижение артериальной податливости (или повышение артериальной жесткости) является ведущим патофизиологическим механизмом [20]. У участников исследования прием олмесартана вызывал ответное повышение АРП, прямо пропорциональное степени снижения АД после приема препарата: чем значительнее снижалось АД, тем сильнее повышалась АРП. При приеме больших доз олмесартана отмечалось более выраженное и более длительное увеличение АРП. Через 24 ч от приема максимальной дозы олмесартана показатели АРП продолжали быть достоверно повышенными. Это свидетельствует о долгосрочном, сохраняющемся в течение суток влиянии изучаемого препарата на АРП. Аналогичный долгосрочный эффект был ранее отмечен в отношении снижения АД у пациентов с АГ [21]. Таким образом, сходная степень максимального снижения АД для всех изученных доз олмесартана может объясняться тем, что эффект более выраженной блокады АТ₁ рецепторов при приеме больших доз препарата нивелировался за счет компенсаторного усиления

Уровни АД, АРП и ЭНа, креатинина и альдостерона с мочой у 12 участников исследования

	Плацебо	Олмесартан медоксомил		
		5 мг	20 мг	40 мг
САД (мм рт.ст.)				
t=0	123±4	122±4	120±4	121±3
t=60	126±3	121±4	120±4	120±5
t=120	124±3	115±3*	117±4	119±4
t=240	125±4	118±3	118±3	116±3*
t=24 ч	120±3	118±3	117±3	118±4
ДАД (мм рт.ст.)				
t=0	73±2	71±2	71±2	71±2
t=60	74±2	71±2	67±2*	65±3*
t=120	72±2	67±2*	67±2*	67±2*
t=240	73±2	66±2*	66±2*	65±2*
t=24 ч	72±2	67±2*	67±2*	66±2*
АРП (нг/мл/ч)				
t=0	3,4±0,5	2,1±0,4	2,9±0,6	2,9±0,4
t=60	3,1±0,5	2,8±0,4	5,4±1,2*	7,1±1,3*
t=120	3,2±0,5	6,2±1,1*	11,7±3,2*	11,8±2,5*
t=240	3,2±0,6	11,1±3,0*	13,7±4,6*	12,2±3,1*
t=24 ч	3,1±0,7	5,1±0,9*	9,2±2,2*	14,7±3,5*
Суточная ЭНа (мЭкв/сут)				
	122±19	163±19	146±19	150±19
Суточная ЭКр (г/сут)				
	1,57±0,17	1,44±0,17	1,60±0,17	1,54±0,17
Суточная ЭАльдо (мг/сут)				
	10,6±1,6	6,1±1,6†	3,7±1,6†	3,7±1,6†

Примечание: * $p=0,05$ для сравнения с исходным уровнем (t=0) и приемом плацебо. † $p=0,05$ для сравнения с приемом плацебо. ЭАльдо — экскреция альдостерона с мочой; ЭКр — экскреция креатинина с мочой; t — время в минутах (если не указано иное).

ния АРП. Напротив, ранее описанная у пациентов с повышенным АД дозозависимая ассоциация между уровнем АД и дозой олмесартана [22] может объясняться хорошо известным, характерным для АГ феноменом подавления реакции АРП на изменение уровней АД [23].

Наконец, было выявлено сопоставимое снижение экскреции альдостерона с мочой после приема каждой из изучаемых доз олмесартана. Эти данные согласуются с результатами, полученными для влияния олмесартана на уровни АД, и подтверждают роль АГ II как ключевого физиологического фактора, регулирующего продукцию альдостерона у здоровых лиц [15]. Клинические данные о влиянии БРА на синтез альдостерона надпочечниками достаточно ограничены. Ранее сообщалось о том, что менее выраженное повышение сывороточных уровней калия при приеме БРА, по сравнению с терапией ИАПФ, обусловлено меньшей степенью подавления синтеза альдостерона под действием блокаторов АТ₁ рецепторов [24, 25]. Это предположение подтверждают данные о важной роли АТ₂ рецепторов в синтезе альдостерона, на которую не влияет блокада АТ₁ рецепторов [26, 27]. Тем не менее, в настоящем исследовании было продемонстрировано, по меньшей мере, краткосрочное снижение экскреции альдостерона под действием олмесартана у здоровых лиц.

При обсуждении клинической значимости полученных результатов и возможности их экстраполяции на больных АГ, получающих олмесартан либо другие БРА, следует упомянуть ряд ограничений настоящего исследования. Во-первых, исследование было выполнено у небольшого числа здоровых добровольцев. Тем не менее, была продемонстрирована важная роль РАС в формировании клинического ответа на прием БРА, в условиях физиологической нормы. Для того чтобы определить актуальность полученных результатов в условиях клинической практики, необходимо проведение аналогичных исследований у больных АГ. Во-вторых, были изучены лишь острые эффекты олмесартана при его однократном приеме. Следовательно, в будущих исследованиях требуется изучить эффекты более продолжительного приема этого препарата. В-третьих, предстоит уточнить, обладают ли иные БРА качественно и количественно сходным действием. Это позволит ответить на вопрос, являются ли обнаруженные эффекты уникальными для олмесартана, либо характерными для всего класса БРА. Наконец, участники исследования не принимали иные лекарственные средства, помимо олмесартана. Предстоит уточнить, насколько полученные результаты применимы в условиях реальной клинической практики, у пациентов, получающих комбинированную АГТ.

Несмотря на вышеперечисленные ограничения, полученные данные могут иметь важное клиническое значение. В настоящее время при выборе АГП не учитывается необходимость соответствия между механизмом действия препаратов и индивидуальными ведущими патофизиологическими механизмами повышения АД. Это несоответствие может быть одной из причин относительно низких показателей долгосрочного контроля АД у пациентов с АГ. На основании результатов крупных клинических исследований, в которых те или иные сочетания АГП рандомизированно назначаются всем участникам, сформировалось представление о том, что все или почти все АГП сопоставимы как по антигипертензивному действию, так и по иным, долгосрочным

клиническим эффектам. Принято считать, что ведущими факторами в выборе АГП являются их стоимость и удобство в применении. Таким образом, недостаточно внимания уделяется физиологическим параметрам, которые могли бы сделать процесс выбора АГП более обоснованным и эффективным. Полученные результаты свидетельствуют о том, что определение уровней АРП может предоставить практикам важную, индивидуальную для каждого пациента информацию о вкладе различных физиологических и патофизиологических механизмов в процессы регуляции АД. Это позволит прогнозировать индивидуальную клиническую реакцию на терапию не только традиционными АГП, но и БРА олмесартаном.

Данное исследование было выполнено при грантовой поддержке компании Sankyo Pharma Inc.

Литература

1. Resnick LM Why we can't translate clinical trials into clinical practice. *Am J Hypertension* 2003; 16: 421-5.
2. Laragh JR Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 1973; 55: 261-74.
3. Buhler FR, Laragh JR, Beer L, Vaughan ED Jr HRB: Propranolol inhibition of renin secretion: a specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *N Engl J Med* 1972; 287: 1209-13.
4. Case DB, Wallace JM, Keim HJ, et al. Possible role of renin in hypertension as suggested by renin-sodium profiling and inhibition of converting enzyme. *N Eng J Moo* 1977; 296: 641;46.
5. Hiraohl MM, Binder M, Bur A, et al. Impact of the renin-angiotensin-aldosterone system on blood pressure response to intravenous enalaprilat in patients with hypertensive crises. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 177-83.
6. Vaughan ED Jr, Laragh JR, Gavras I, et al. Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone. *Am J CardioI* 1973; 32: 523-31.
7. Buhler FR, HuIthen UL, Kiowski W, Bolli P. Greater antihypertensive efficacy of the calcium channel inhibitor verapamil in older and low renin patients. *Clin Sci* 1982; 63: 439-42.
8. Resnick L, Nicholson J, Laragh J. Calcium, the renin-angiotensin system, and the hypotensive response to nifedipine. *Hypertension* 1987; 10: 254-8.
9. Laragh JR, Resnick LM. Recognizing and treating two types of long-term vasoconstriction in hypertension. *Kid Int* 1998; 34(suppl 25): S162-74.
10. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality with diabetes in the Losartan Intervention of Endpoint reduction in hypertension study AJH-March 2004-VOL. 17, NO.3 (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002: 1004-110.
11. Brunner HR, Gavras H: Angiotensin blockade for hypertension: a promise fulfilled. *Lancet* 2002; 359: 990-2.
12. Sealey IE. Plasma renin activity and plasma prorenin assay. *Clio Chem* 1991; 37:1811-9.
13. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, et al. Pulse waveform analysis of arterial compliance: relation to other techniques, age, and metabolic variables. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1243-9.
14. Sullivan JM, Ratts TE. Hemodynamic mechanisms of adaptation to chronic high sodium intake in normal humans. *Hypertension* 1983; 5: 814-20.
15. Laragh JH, Angers M, Kelly WG, Lieberman S. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA* 1960; 174: 234-40.
16. Atlas SA, Case DB, Sealey IE, et al. Interruption of the renin-angiotensin system in hypertensive patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention, and natriuresis. *Hypertension* 1979; 1: 274-80.
17. Kirkendall WM, Connor WE, Abboud F, et al. The effect of dietary sodium chloride on blood pressure, body fluids, electrolytes, renal function, and serum lipids of normotensive man. *J Lab Clin Med* 1976; 87: 418-34.
18. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-8.
19. Cushman WC, Brady WE, Gazdick LP, Zeldin RK. The effect of losartan-based treatment on isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertension* 2002; 4: 101-7.
20. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary disease risk. change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245-9.
21. Neutel, IM, Elliott WJ, Izzo JL Jr, et al. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoximil, a new angiotensin II receptor antagonist, as assessed by ambulatory blood pressure measurements. *J Clin Hypertens* 2002; 2: 325-31.
22. Puchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertension* 2001; 19(Suppl): S41-8.
23. Sealey J, Blumenfeld J, Bell M, et al. Presidential address. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 1988; 6: 763-77.
24. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. Val-K Study Group. *Kidney Int* 2000; 58: 2084-92.
25. Schmidt A, Gruber U, Bohmig G, et al. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1034-7.
26. Tanabe A, Naruse M, Arai K, et al. Gene expression and roles of angiotensin II type 1 and 2 receptors in adrenals. *Horm Metab Res* 1998; 30: 490-5.
27. Naruse M, Tanabe A, Sato A, et al. Aldosterone breakthrough during angiotensin receptor antagonist therapy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002; 40: 28-33.

Поступила 26/06-2011

Влияние фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом и валсартана в комбинации с индапамидом на функциональное состояние почек у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией

Т.В. Малых, А.П. Бабкин*

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. Воронеж, Россия

Effects of the fixed-dose combination therapy with indapamide and valsartan on renal function in patients with Type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension

T.V. Malykh, A.P. Babkin*

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy. Voronezh, Russia

Цель. Изучить влияние комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) (Нолипрелом А форте, Валсафорсом в комбинации с индапамидом) и оценить динамику функционального состояния почек у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией (СД-2 + АГ).

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов с СД-2 + АГ, которые были рандомизированы на 2 группы (гр.). Пациенты I гр. получали Нолипрел А форте, II гр. — Валсафорс в сочетании с индапамидом. Препараты назначались в течение 2 мес. Клиническая эффективность КАГТ оценивалась с помощью суточного мониторинга артериального давления (СМ АД), биохимических показателей крови, показателей функционального состояния почек до и через 8 нед. лечения.

Результаты. Терапия этими препаратами отличалась значительным снижением АД, улучшением циркадных профилей АД, метаболической нейтральностью. Лечение Нолипрелом А форте привело к существенному улучшению циркадных профилей АД, достоверному улучшению показателей функционального состояния почек по микроальбуминурии, пробе Реберга-Тареева на 11 мл/мин \pm 0,56, по формуле Кокрофта-Гаулта на 12 мл/мин \pm 0,36, по формуле MDRD на 10 мл/мин/1,73 м² \pm 0,16.

Заключение. У больных СД-2 + АГ прием Нолипрела А форте достоверно улучшает функциональное состояние почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Aim. To study the effects of the fixed-dose combination antihypertensive therapy (noliprel A forte, valsartan, and indapamide) and the renal function dynamics in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 40 patients with DM-2 and AH were randomised into two groups: Group I received noliprel A forte, and Group II received valsartan and indapamide for two months. The clinical effectiveness of the fixed-dose combination antihypertensive therapy was assessed by 24-hour blood pressure monitoring (BPM), blood biochemistry, and renal function parameters measured at baseline and 8 weeks after the start of the treatment.

Results. The treatment was associated with a substantial reduction in BP levels, improved circadian BP profiles, and metabolic neutrality. The therapy with noliprel A forte resulted in markedly improved circadian BP profiles and renal function, as demonstrated by the microalbuminuria dynamics (Rehberg-Tareev test: by 11 \pm 0,56 ml/min; Cockcroft-Gault formula: by 12 \pm 0,36 ml/min; MDRD formula: by 10 \pm 0,16 ml/min/1,73 m²).

Conclusion. In patients with DM-2 and AH, the therapy with noliprel A forte significantly improved renal function parameters.

Key words: Arterial hypertension, Type 2 diabetes mellitus, ACE inhibitors.

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: babkinap@mail.ru

Тел./факс: 8 4732 273 41 82

[Малых Т.В. — аспирант кафедры, Бабкин А.П. (*контактное лицо) — заведующий кафедрой поликлинической терапии].

Сахарный диабет 2 типа (СД-2) является самым распространенным заболеванием эндокринной системы. Неблагоприятный прогноз у больных СД-2 определяется главным образом развитием макро- и микрососудистых осложнений [1-4]. Причиной развития макрососудистых осложнений является атеросклеротическое поражение основных артериальных бассейнов, приводящее к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, церебро-vasкулярной болезни (ЦВБ) и облитерирующего поражения артерий нижних конечностей. В основе развития микрососудистых осложнений лежит специфическое для СД поражение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), связанное с утолщением базальных мембран капилляров. Важнейшими клиническими проявлениями микроангиопатии являются диабетическая нефропатия и ретинопатия.

Наибольшую угрозу для жизни больных СД представляет диабетическое поражение почек, которое длительное время остается незамеченным и приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [5-8]. Происходящий "каскад" патофизиологических явлений в почках при СД-2 — внутриклубочковая гипертензия, гиперфильтрация, МАУ, обусловлен, прежде всего, длительным воздействием гипергликемии. Доказано, что именно гипергликемия является пусковым фактором, инициирующим функциональные нарушения почек и структурные изменения почечной ткани на ранних стадиях диабетической нефропатии [11-13]. МАУ — маркер эндотелиальной дисфункции (ЭД), является ранним, сильным и независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования ХПН, в т.ч. у больных СД-2.

Коррекция артериального давления (АД) у больных СД — не менее важная задача, чем компенсация метаболических нарушений, и должна проводиться одновременно с ней. В соответствии с результатами многоцентровых рандомизированных исследований: HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), UKPDS 36 (UK Prospective Diabetes Study), UKPDS 38, целевой уровень АД у больных СД-2 должен быть $\leq 130/80$ мм рт. ст. [7,11,12]. Более низкое снижение АД показано больным СД с высоким риском макроангиопатий, включая ССЗ и ЦВЗ, а также при патологии периферических сосудов. Одним из основных факторов риска (ФР) развития АГ является избыточное потребление с пищей поваренной соли. В ряде работ показано, что избыточное потребление поваренной соли может быть связано со снижением вкусовой чувствительности рецепторов языка к хлориду натрия, что вызывает непроизвольное увеличение его потребления. Результатом этого служит повышение чувствительности гладкомышечных клеток (ГМК) артериол к действию прессорных факторов, главным образом к норадреналину, ангиотензину II и повышению АД. Рекомендации по снижению суточного потребления поваренной соли зачастую оказываются малоэффек-

тивными ввиду повышенного порога вкусовой чувствительности к NaCl у значительной части больных СД. Открытыми остаются вопросы оценки эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) и качества жизни (КЖ) у больных СД с различной вкусовой чувствительностью к поваренной соли [9,10].

Необходимым требованием к антигипертензивным препаратам (АГП), которые выбраны для лечения больных СД, является их патогенетическая направленность на снижение или устранение признаков поражения органов-мишеней (ПОМ).

К таким препаратам относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), и, в меньшей степени, антагонисты кальция (АК). В качестве препарата, оказывающего антигипертензивный эффект рассматривается применение у больных с такой патологией индапамида.

Большинству больных для достижения целевого АД необходимо назначение комбинированной АГТ (КАГТ) с участием диуретика (Д).

Цель исследования — изучение влияния КАГТ Нолипрелом® А форте, Валсаторсом в комбинации с индапамидом и оценка динамики функционального состояния почек у больных СД-2 в сочетании с АГ (СД-2 + АГ).

Материал и методы

Обследованы 40 пациентов с СД-2 + АГ 1-2 степени (ст.). Средний возраст пациентов — $63,2 \pm 1,2$ лет, длительность СД-2 — $7,0 \pm 0,69$ лет. Для коррекции углеводного обмена 24 (60 %) больных принимали Диабетон МВ в дозе 30 мг/сут., 8 (20 %) — манинил в дозе 3,5 мг/сут., и 8 (20 %) — глидиаб в дозе 80 мг/сут. Лечение СД в процессе исследования не менялось.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы (гр.) (по $n=20$ в каждой), сопоставимые по возрасту, полу, длительности заболевания. Пациенты I гр. получили фиксированную комбинацию 2 препаратов — периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг (Нолипрел® А форте, Лаборатории Сервье, Франция), пациенты II гр. — комбинацию валсартана 160 мг/сут. (Валсаторс) и индапамида 1,5 мг/сут. Препараты назначались в течение 2 мес. Больные за 2 нед. до включения в исследование прекращали регулярный прием АГП, включая тиазидные Д (тД), за исключением ситуационного сублингвального приема нифедипина в дозе 5 мг/сут. или каптоприла 5 мг/сут. при чрезмерном повышении АД.

Всем больным дважды выполняли суточное мониторирование (СМ) АД на аппарате АВРМ-04 (Венгрия) по общепринятой методике (Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, 1999). В динамике (до и через 2 мес. лечения) проводились биохимические исследования крови с определением уровней липидного, углеводного, пуринового обменов и свертывающей системы крови. Определяли МАУ количественным методом. Функциональное состояние почек оценивалось по показателям скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по пробе Реберга-Тареева, формулам Кокрофта-Гаулта, MDRD (Modification of Diet in all Disease Study) 2002. Также производился расчет реабсорбции с учетом показателей минутного диуреза.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых гр.

Признаки	Гр I (Нолипрел® А форте) M±m	Гр. II (Валсаторс и индапамид) M±m
Возраст (лет)	63,2±1,22	63,1±1,20
Мужчин, n (%)	3 (15 %)	2 (10 %)
Женщин, n (%)	17 (85 %)	18 (90 %)
Рост (см)	163,9±1,09	163,7±1,08
Вес (кг)	84,85±1,19	84,7±1,13
ИМТ (кг/м ²)	31,3±0,57	31,1±0,57
Длительность АГ, лет	7,4±0,96	7,7±0,69
Длительность СД, лет	7,7±0,96	8,05±0,69

Таблица 2

Динамика СМАД и показателей функции почек у больных СД-2 + АГ при лечении Нолипрелом® А форте и Валсаторсом с индапамидом.

Показатели	I гр.		II гр.	
	до лечения M±m	после лечения M±m	до лечения M±m	после лечения M±m
СрСАД, мм рт.ст.	152,75±1,5	128,4±0,9**	153,2±2,3	133,7±0,9**
СрДАД, мм рт.ст.	88,95±1,9	75,45±0,7**	89,15±1,1	77,85±0,6**
СрСАДАП, мм рт.ст.	156,9±1,7	123,0±1,1**	161,1±2,2	137,0±0,9**
СрДАДАП, мм рт.ст.	91,65±1,6	79,4±0,8**	101,6±1,1	83,95±2,6**
СрСАДПП, мм рт.ст.	144,65±2,0	120,3±0,9**	160,0±3,3	125,7±1,0**
СрДАДПП, мм рт.ст.	82,9±2,7	68,45±0,9**	99,6±2,1	73,65±0,5**
СИ САД, мм рт.ст.	7,76±1,0	10,0±0,6*	7,7±1,0	8,18±0,7
СИ ДАД, мм рт.ст.	9,98±1,9	13,3±0,8*	9,99±1,9	9,87±0,8

Примечание: достоверность различий показателей в сравниваемых гр. до и после лечения: * - p<0,05, ** - p<0,01.

Таблица 3

Динамика ЦП АД в гр. лечения

Характер ЦП	I гр.		II гр.	
	до лечения n (%)	после лечения n (%)	до лечения n (%)	после лечения n (%)
Dipper	4 (20 %)	15 (75 %)	4 (20 %)	8 (40 %)
Non-dipper	10 (50 %)	5 (25 %)	11 (55 %)	9 (45 %)
Over-dipper	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Night-peaker	6 (30 %)	0 (0 %)	5 (25 %)	3 (15 %)

Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) определяется по методу Henkin R. путем нанесения раствора хлорида натрия в возрастающей концентрации на передне-боковую поверхность языка. Для тестирования использовали набор из 12 разведений NaCl от 0,02 % до 2,54 % с двукратным увеличением концентрации в каждой последующей пробе. За ПВЧПС принимают наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущает вкус соли. Низкому ПВЧПС соответствуют значения < 0,16 %, среднему — 0,16 %, высокому ПВЧПС ≥ 0,32 %.

Выполнена статистическая обработка результатов исследования. Использовали пакет программ Statistica 6,0. Достоверность различий между выборками оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, при необходимости — критерия Манна-Уитни. Результаты были представлены в виде M±m. Различия считали достоверными при p<0,05. При анализе данных применялся коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Результаты лечения Нолипрелом® А форте и Валсаторсом с индапамидом у больных СД-2 + АГ приведены в таблице 2.

Оба препарата обладают достаточным антигипертензивным эффектом, при этом в I гр. больных САД ср. уменьшилось со 152,75 до 128,4 мм рт.ст. (p<0,01), ДАД ср. уменьшилось с 88,95 до 75,45 мм рт.ст. (p<0,05); во II гр. со 153,2 до 133,7 мм рт.ст. (p<0,05) и с 89,15 до 77,85 мм рт.ст. (p<0,05), соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что все больные имели исходно неблагоприятные циркадные профили (ЦП) АД (преобладали “non-dipper”). В ходе лечения отмечена благоприятная тенденция, про-

Таблица 4

Динамика показателей у больных СД-2 + АГ при лечении Нолипрелом® А форте и Валсафорсом с индапамидом

Показатели	I гр.		II гр.	
	до лечения M±m	после лечения M±m	до лечения M±m	после лечения M±m
Мочевая кислота, мкмоль/л	312,4±13,3	303,2±13,25	321,8±23,9	296,75±18,6
Холестерин, ммоль/л	5,74±0,2	5,57±0,2	5,97±0,2	5,65±0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,1	1,61±0,1	1,5±0,1	1,41±0,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,54±0,1	1,66±0,1	1,56±0,1	1,5±0,1
ХС ЛНП, ммоль/л	3,43±0,1	3,15±0,1	3,84±0,2	3,36±0,1
КА	2,78±0,1	2,41±0,1*	3,23±0,1	2,82±0,1*
Глюкоза, ммоль/л	8,0±0,5	7,34±0,3	6,86±0,1	6,65±0,1
Фибриноген, г/л	2,52±0,1	2,51±0,1	2,2±0,2	2,43±0,1
Кр сыворотки крови, мкмоль/л	96,4±2,7	84,8±2,7**	98,8±1,9	89,35±1,0*
Кр мочи, ммоль/л	5095,0±567,7	5560±213,7	4650,0±307,0	5540,0±430,7
Реберг-Тареев	105,49±9,7	116,72±5,0	103,72±8,9	114,34±2,8
Кокрофт-Гаулт	71,45±3,41	83,05±4,7*	68,05±2,3	74,55±2,0
MDRD	60,55±2,57	70,4±3,1*	53,05±1,3	59,45±0,9
МАУ	25,7±0,64	20,4±1,0**	25,3±0,6	22,1±0,8*
Минутный диурез	2,16±0,1	1,76±0,1**	2,20±0,1	1,85±0,1*
Реабсорбция	97,54±0,2	98,32±0,1*	97,72±0,1	98,24±0,5

Примечание: достоверность различий показателей в сравниваемых группах до и после лечения: *- p<0,05, ** - p<0,01; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 5

Динамика показателей функционального состояния почек (СКФ) по пробе Реберга-Тареева

СКФ	I гр.		II гр.	
	до лечения n (%)	после лечения n (%)	до лечения n (%)	после лечения n (%)
Гиперфильтрация	9 (45 %)	4 (20 %)	9 (45 %)	7 (35 %)
Нормофильтрация	1 (5 %)	14 (70 %)	2 (5 %)	7 (35 %)
Гипофильтрация	10 (50 %)	2 (10 %)	9 (45 %)	4 (30 %)

явившаяся в улучшении ЦП АД в представленных гр. больных (таблица 3).

В ходе лечения отмечено явное улучшение функционального состояния почек (таблица 4).

За период лечения в гр. Нолипрела® А форте наблюдалось достоверное уменьшение уровня креатинина (Кр) крови с 96,4±2,7 до 84,8±2,7 мкмоль/л (p<0,05), уменьшилась МАУ с 25,7±0,64 мг/сут. до 20,4±1,0 мг/сут. Отмечалось значительное улучшение фильтрационной способности почек по пробе Реберга-Тареева на 11,0 мл/мин ± 0,56, по формуле Кокрофта-Гаулта на 12 мл/мин ± 0,36, по формуле MDRD на 10 мл/мин/1,73 м² ± 0,16, что свидетельствует о явном улучшении функционального состояния почек. Соответственно отмечено улучшение процесса реабсорбции в указанной гр. больных. В гр. Валсафорса отмечена тенденция к нормализации фильтрационной способности почек (p>0,05) (таблица 5).

В I гр. пациентов и, в меньшей степени, у больных во II гр. отмечено снижение ПВЧПС, что может косвенно свидетельствовать об уменьшении потребления поваренной соли в процессе лечения.

Показатели обмена веществ — липидного, углеводного, пуринового, и свертывающей системы крови, не выявили неблагоприятных метаболических эффектов препаратов.

Обсуждение

В настоящее время закончено много многоцентровых исследований, целью которых была оценка клинической эффективности комбинированной терапии различных АГП [11-15].

Было показано, что у больных СД-2 + АГ не всегда удается достичь целевого уровня АД — 130/80 мм рт.ст. [4,8]. В большинстве работ не удалось продемонстрировать значимой нефропротекции, что является важнейшей проблемой современной клинической медицины.

В настоящей работе было показано, что Нолипрел® А форте оказал сопоставимое с комбинацией Валсафорса с индапамидом антигипертензивное действие, но продемонстрировал значительно более выраженное положительное влияние на функциональное состояние почек. В многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контроли-

Динамика показателей ПВЧПС у больных СД-2 + АГ

ПВЧПС	I гр.		II гр.	
	до лечения n (%)	после лечения n (%)	до лечения n (%)	после лечения n (%)
< 0,16	3 (15 %)	4 (20 %)	2 (10 %)	3 (5 %)
0,16	3 (15 %)	10 (50 %)	4 (20 %)	7 (35 %)
> 0,16	14 (70 %)	6 (30 %)	14 (70 %)	10 (50 %)

руемом исследовании было подтверждено, что фиксированная комбинация периндоприла и индапамида (Нолипрел® А форте) не только позволяет достичь целевого АД у больных СД-2, но и способна замедлять прогрессирование почечного поражения, что, вероятно, связано с уменьшением внутривенного давления [7-9]. В исследовании был продемонстрирован более выраженный нефропротективный эффект Нолипрела® А форте по сравнению с другими комбинациями препаратов.

Также обнаружен положительный эффект — преимущественно у больных, получавших Нолипрел®, который направлен на нормализацию ЦП АД, и, прежде всего, уменьшения числа больных с отсутствием снижения АД в ночное время, что, как известно, способствует прогрессированию ПОМ и прежде всего почек.

КАГТ Нолипрелом® и Валсаторсом с индапамидом привела к понижению ПВЧПС. В ряде работ показано — что высокий ПВЧПС ассоциируется

с более высоким потреблением поваренной соли, что снижает эффективность АГТ [9,10].

Предложенный комплекс методов исследования функционального состояния почек позволяет, не прибегая к дорогостоящим и поэтому малодоступным методам обследования, мониторировать состояние почек в процессе лечения АГ.

Выводы

Проведенные исследования показали, что Валсаторс в комбинации с индапамидом и Нолипрел® А форте оказали выраженный антигипертензивный эффект, проявляющийся не только в снижении средних показателей СМАД, но и в улучшении ЦП АД.

В гр. больных, получающих Нолипрел® А форте выявлено достоверное улучшение показателей фильтрационной способности почек.

КАГТ привела к улучшению ВЧПС и, вероятно, уменьшению потребления натрия с пищей, что может рассматриваться в качестве потенциального критерия эффективности проводимой терапии.

Литература

- Аметов А.С., Балаболкин М.И., Моисеев В.С. Сахарный диабет II типа: метаболический аспект и сосудистые осложнения. *Клин фармакол тер* 2006; 3: 64-5.
- Громнацкий Н.И., Мельчинская Е.Н. Состояние липидного обмена у больных сахарным диабетом с сопутствующей гипертонической болезнью. Диагностика, первичная и вторичная профилактика ИБС и гипертонической болезни: (клинико-экспериментальное исследование). *Курск* 2008; 35-7.
- Демидова Т.Ю. Особенности патогенеза артериальной гипертонии и применения ингибиторов АКФ у больных с различными клиническими формами сахарного диабета II типа. Автореф дис канд мед наук. Москва 2007.
- Джонссон Д., Деркс Ф. Гипертензия и диабет. *Диабетогрфия* 2007; 2: 4-6.
- Зимин Ю.В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор). *Тер архив* 2008; 10:15-20.
- Ослопов В.Н., Талантов В.В., Хасанов Э.Н. Взаимосвязь артериальной гипертензии и сахарного диабета с позиций нарушения транспорта ионов через мембрану клетки. *Акт. вопросы клинич. диабетологии. Научные труды. Казань* 2006; 3: 22-7.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Артериальная гипертензия при сахарном диабете. *РМЖ* 2009; 340-4.
- Шестакова М.В. Артериальная гипертония и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения. *Сахарный диабет* 2003; 3: 19-23.
- Пат. № 2296502. Способ определения порога чувствительности артериального давления к солевой нагрузке. А.П.Бабкин, В.Н.Старов, В.В.Гладких, Е.В.Игнатова. М. 2007; опубл.15.02.2006.
- Бабкин А.П., Игнатова Е.В. Оценка эффективности антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом с различной вкусовой чувствительностью к поваренной соли. 13 Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": сб материалов конгресса. М 2006; 356.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. Под ред. В.С.Моисеева, Р.С. Карпова. М: Реафарм 2004; 384.
- Alessandrini P, McRae J, Feman S, FitzGerald GA. Thromboxane biosynthesis and platelet function in Type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 319: 208-12.
- Andersen AR, Sandahl Christiansen J, Andersen JK, et al. Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent diabetes): an epidemiological study. *Diabetologia* 2007; 37: 1499-504.
- Anderson S, Brenner BM. Experimental diabetes and hypertensive vascular disease. In: *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Ed. by Laragh J.H., Brenner B.M. New York: Raven Press 2009; 1677-87.
- Barkis GL. Pathogenesis of hypertension in diabetes. *Diabetes Rev* 2010; 3: 460-76.

Поступила 11/05-2011

Оценка эффективности фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования

Б.Г. Искендеров*, О.Н. Сисина, О.А. Каменева

ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей. Пенза, Россия

Effectiveness of the fixed-dose combination therapy with perindopril and amlodipine in coronary heart disease patients after coronary artery bypass graft surgery

B.G. Iskenderov*, O.N. Sisina, O.A. Kameneva

Penza Institute of Post-diploma Medical Education. Penza, Russia

Цель. Изучить эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина (Престанс 5/5 мг/сут.) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Материал и методы. В клиническое исследование были включены 65 больных (37 мужчин и 28 женщин) в возрасте 45–68 лет (средний возраст $56,3 \pm 3,5$), перенесших АКШ. Больные были рандомизированы на 2 группы (гр.): контрольная гр. — ГК (n=35) и основная гр. — ОГ (n=30). Больные обеих гр. получали дезагреганты и статины, в ОГ дополнительно назначался Престанс 5/5 мг/сут. Престанс назначали через 3–4 нед. после АКШ и в течение 4 мес. Больным проводили суточное мониторирование (СМ) ЭКГ и АД, доплер-эхокардиографию, доплеровское исследование плечевой и общей сонной артерий.

Результаты. Престанс 5/5 мг/сут. по сравнению с ГК достоверно уменьшает количество эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, максимальную депрессию сегмента ST и ее суммарную продолжительность, увеличивает частотный порог возникновения ишемии. Престанс улучшает систолическую и диастолическую функции сердца, достоверно увеличивает величину эндотелий-зависимой вазодилатации. На фоне нормального АД он не вызывает нагрузки гипотензией, но снижает избыточную вариабельность (Var) АД. В ОГ острый коронарный синдром возник у 1 (3,3 %) больного, в ГК — у 4 (11,4 %) и в 3 случаях проводилось стентирование коронарных артерий.

Заключение. Лечение Престансом 5/5 мг/сут., начатое в ближайшем послеоперационном периоде АКШ, у больных с нормальным АД оказывает выраженный противоишемический, кардио- и вазопротективный эффекты, предупреждает высокую суточную Var АД.

Ключевые слова: Престанс, периндоприл, амлодипин, аортокоронарное шунтирование, фиксированные комбинации лекарств.

Aim. To study the effectiveness of the fixed-dose combination therapy with perindopril and amlodipine (Prestance 5/5 mg/d) in coronary heart disease (CHD) patients after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Material and methods. The clinical trial included 65 patients (37 men, 28 women aged 45–68 years; mean age $56,3 \pm 3,5$ years) after CABG. All patients were randomised into two groups: the control group (CG; n=35) and the main group (MG; n=30). Both groups received antiplatelet agents and statins, while the MG patients additionally received Prestance (5/5 mg/d). Prestance therapy started three-four weeks after CABG and lasted for four months. All participants underwent 24-hour monitoring of ECG and blood pressure (BP), Doppler echocardiography, and Doppler ultrasound of brachial and common carotid arteries.

Results. Compared to the CG, the MG demonstrated decreased incidence of pain and painless ischemia episodes,

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: iskenderovbg@mail.ru
Тел.: 906-399-56-72

[Искендеров Б.Г. (*контактное лицо) — профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Сисина О.Н. — заведующая кафедрой нефрологии, Каменева О.А. — врач-кардиолог отделения кардиологии № 3 Пензенской городской клинической больницы скорой медицинской помощи]

reduced maximal ST segment depression and its total duration, and increased rate threshold of myocardial ischemia. In addition, Prestance therapy was associated with improved systolic and diastolic heart function and significantly improved endothelium-dependent vasodilatation. In patients with normal BP, Prestance (5/5 mg/d) did not cause hypotension, but reduced excessive BP variability. In the MG, acute coronary syndrome (ACS) was registered in 1 individual (3,3 %), while in the CG, it was registered in 4 patients (11.4 %), and in 3 cases, coronary artery stenting was performed.

Conclusion. In patients with normal BP, Prestance (5/5 mg/d) therapy in the early post-CABG period had a pronounced anti-ischemic, cardio- and vasoprotective effects, and also prevented excessive BP variability.

Key words: Prestance, perindopril, amlodipine, coronary artery bypass graft surgery, fixed-dose combination therapy.

Хирургическое вмешательство у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца (ИБС): поражение ствола левой коронарной артерии (КА), нестабильная стенокардия (НС), низкая сократительная функция миокарда, обусловленная его ишемией и рубцовой деструкцией, нарушение геометрии камер сердца вследствие постинфарктных аневризм, разрыва межжелудочковой перегородки (МЖП) и митральной недостаточности, служит единственно эффективным средством улучшения прогноза таких больных [3]. При этом важно отметить, что лечение не должно останавливаться на получении первичных, даже самых обнадеживающих результатов, поскольку хирургическая реваскуляризация не оказывает непосредственного влияния на атеросклероз в целом, а только обеспечивает надежную профилактику осложнений ИБС.

Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) устраняет первый барьер, т. е. сужение или окклюзию КА для восстановления кровоснабжения поврежденных отделов миокарда, однако, как правило, после реваскуляризации миокарда в результате комплекса причин восстановление функции и регресс признаков повреждения замедляются [3,5]. Причинами этого могут быть реперфузионное повреждение кардиомиоцитов (КМЦ), развитие острой или прогрессирующей сердечной недостаточности (СН) после устранения постинфарктных аневризм левого желудочка (ЛЖ). Коагуляционные нарушения и повреждение стенки трансплантата в ходе операции создают предпосылки для развития пери- и послеоперационного инфаркта миокарда (ИМ) [3]. Известно, что первые 2-3 нед. после АКШ, несмотря на отсутствие типичных ангинозных приступов, может регистрироваться ишемическая депрессия сегмента ST до 1,5 мм. У больных, перенесших АКШ, и с пониженной пороговой мощностью физической нагрузки (ФН) и фракцией выброса (ФВ) в 70 % случаев присутствует низкий коронарный резерв [5]. Все это подчеркивает важность и необходимость проведения реабилитации больных, перенесших АКШ, включая рациональное медикаментозное лечение, позволяющее обеспечить максимально возможный терапевтический эффект и наилучший прогноз.

В связи с этим представляется актуальным выбор лекарственных препаратов (ЛП), имеющих

серьезную доказательную базу в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. У больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ИБС (АГ + ИБС) в многоцентровых, рандомизированных, клинических исследованиях доказана высокая эффективность антагонистов кальция (АК) [1,9] и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

В клинических исследованиях CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) и PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism) у больных со стабильной ИБС и нормальным артериальным давлением (АД) получены убедительные доказательства того, что амлодипин значительно замедляет прогрессирование коронарного атеросклероза и, тем самым, достоверно снижает риск развития ССО, сердечной смертности и частоту выполнения хирургической реваскуляризации [19,20]. В рандомизированных, клинических исследованиях ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) и PERSPECTIVE (PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation) у больных ИБС, по данным коронароангиографии (КАГ), установлено антиатеросклеротическое действие периндоприла, снижение частоты коронарных событий, СН, реваскуляризации миокарда и кардиальной смертности [7,10,21].

В многоцентровых, клинических исследованиях STRONG (Strength TRaining ONGoing study), EUROPA и ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) доказана высокая терапевтическая эффективность комбинации дигидропиридиновых АК (ДАК) и ИАПФ у больных АГ + ИБС [2,6,15,22]. В рекомендациях по диагностике и лечению АГ комбинации АК и ИАПФ рассматривают как рациональные, рекомендуемые двухкомпонентные схемы лечения, что определяется их синергическими и взаимодополняющими терапевтическими эффектами, а также частичной нейтрализацией побочных эффектов (ПЭ) [4,17,23].

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в сравниваемых гр. (n/%)

Показатели	ГК (n=35)	ОГ (n=30)
Мужчины / женщины (n)	20 / 15	17 / 13
ИМ в анамнезе	20 / 57,1	18 / 60,0
САД, мм рт.ст. (M±SD)	132,4 ± 6,6	133,5 ± 7,2
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	87,8 ± 3,1	88,3 ± 3,4
ХСН I-II ФК	11 / 31,4	10 / 33,3
ДЛП	16 / 45,7	12 / 40,0
СД-2	10 / 28,6	8 / 26,7
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	12 / 34,3	11 / 36,7
Курильщики	25 / 71,4	23 / 76,7
Данные КАГ		
монофокальное поражение	4 / 11,4	3 / 10,0
бифокальное поражение	10 / 28,6	8 / 26,7
полифокальное поражение	21 / 60,0	19 / 63,3
Количество шунтов (M ± SD)	2,83 ± 0,12	2,86 ± 0,13
Аневризмэктомия или пластика аневризмы ЛЖ	7 / 20,0	7 / 23,3

В настоящее время, исходя из общепринятой стратегии комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ), приоритетным считают создание фиксированных комбинаций препаратов [4,23], одним из которых является фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина бесилата (Престанс, Лаборатории Сервье, Франция). Широкий выбор сочетаний доз периндоприла и амлодипина (5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг) упрощает тактику лечения, а также создает прекрасную возможность для лечения стабильной ИБС у больных с нормальным АД [2,6,17].

Целью исследования явилась оценка противоишемического эффекта Престанса в дозе 5/5 мг/сут., его влияния на структурно-функциональное ремоделирование сердца, вазомоторную функцию пле-

чевой артерии и суточный профиль (СП) АД у больных, перенесших операцию АКШ.

Материал и методы

В открытое, клиническое, рандомизированное, сравнительное исследование были включены 65 больных (37 мужчин и 28 женщин) в возрасте 45-68 лет (средний возраст 56,3±3,5), перенесших АКШ в сочетании с созданием маммарно-коронарного анастомоза. У 14 (21,5 %) больных одновременно проводилась аневризмэктомия или пластика аневризмы ЛЖ (n=11) и МЖП (n=3). Из 65 больных у 38 (58,5 %) в анамнезе был ИМ, в т.ч. Q-ИМ — у 29 больных. После операции АКШ прекратилось ангинозные приступы или значительно сократилось их количество, а также повысилась толерантность к физическим нагрузкам (ТФН). Больные в исходном состоянии были рандомизированы на 2 сопоставимые группы (гр.) по основным изучаемым признакам (таблица 1): конт-

Таблица 2

Противоишемическая эффективность лечения в сравниваемых гр., по данным ХМ ЭКГ (M±SD)

Показатели	ГК (n=35)		ОГ (n=30)	
	До лечения	Лечение	До лечения	Лечение
Количество эпизодов ишемии миокарда за сутки, n				
- болевой ишемии	0,74 ± 0,07	0,67 ± 0,05	0,79 ± 0,06	0,56 ± 0,07**†
- безболевой ишемии	2,54 ± 0,14	2,36 ± 0,13	2,48 ± 0,16	1,73 ± 0,12***††
Максимальная депрессия сегмента ST, мм				
- болевой ишемии	1,86 ± 0,12	1,79 ± 0,10	1,81 ± 0,13	1,43 ± 0,11***††
- безболевой ишемии	1,75 ± 0,10	1,67 ± 0,13	1,72 ± 0,11	1,37 ± 0,09***††
Продолжительность депрессии ST при болевой ишемии миокарда, мин				
- за эпизод	1,74 ± 0,11	1,56 ± 0,09*	1,78 ± 0,12	1,25 ± 0,08***††
- за сутки	2,35 ± 0,14	2,21 ± 0,16	2,29 ± 0,15	1,65 ± 0,10***††
Продолжительность депрессии ST при безболевой ишемии миокарда, мин				
- за эпизод	2,09 ± 0,14	1,85 ± 0,12*	2,14 ± 0,13	1,55 ± 0,09***††
- за сутки	5,27 ± 0,32	4,42 ± 0,28**	5,34 ± 0,29	2,61 ± 0,18***†††
ЧСС во время ишемии миокарда, уд/мин				
- болевой ишемии	112,2 ± 10,5	114,0 ± 13,1	113,0 ± 9,8	127,5 ± 10,6*†
- безболевой ишемии	96,4 ± 8,2	99,3 ± 10,2	95,0 ± 7,7	112,9 ± 8,4*†

Примечание. * — достоверность различий (p) показателей до и после лечения в группах: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001. (†) — достоверность различий (p) показателей после лечения в группах: † — p<0,05; †† — p<0,01; ††† — p<0,001.

Динамика показателей ЭхоКГ на фоне лечения в сравниваемых гр. (M±SD)

Показатели	ГК (n = 35)		ОГ (n = 30)	
	До лечения	Лечение	До лечения	Лечение
ЧСС, уд/мин	74,3 ± 4,5	73,2 ± 4,9	73,9 ± 4,7	74,1 ± 4,3
КДО ЛЖ, мл	143,2 ± 8,3	138,3 ± 7,8	144,5 ± 7,9	136,3 ± 7,0
КСО ЛЖ, мл	56,1 ± 3,6	53,6 ± 3,2	55,4 ± 3,3	48,0 ± 2,9*
ФВ, %	56,3 ± 3,0	58,2 ± 3,5	55,4 ± 2,8	62,3 ± 3,2*
СИ, л/мин/м ²	3,19 ± 0,21	3,28 ± 0,24	3,24 ± 0,26	3,66 ± 0,23*†
ОПСС, дин • с • см ⁵	1497,2 ± 73,4	1406,1 ± 67,4	1518,2 ± 70,4	1259,7 ± 63,1**
ИММЛЖ, г/м ²	116,2 ± 6,3	112,4 ± 5,8	117,5 ± 6,6	108,6 ± 6,4
Ve, см/с	92,0 ± 4,6	95,3 ± 5,2	90,7 ± 4,4	98,3 ± 2,7*
Va, см/с	95,2 ± 5,3	90,4 ± 4,5	94,2 ± 5,6	79,1 ± 3,4*†
Ve/Va	0,95 ± 0,06	1,05 ± 0,07*	0,96 ± 0,05	1,24 ± 0,08***††
IVRT, с	0,117 ± 0,008	0,114 ± 0,011	0,119 ± 0,007	0,102 ± 0,009**†
DT, с	0,215 ± 0,013	0,209 ± 0,015	0,213 ± 0,014	0,198 ± 0,013

Примечание. * — достоверность различий (p) показателей до и после лечения в группах: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001. (†) — достоверность различий (p) показателей после лечения в группах: † — p<0,05; †† — p<0,01; ††† — p<0,001.

рольная группа (ГК) (n=35) и основная гр. (ОГ) (n=30). В обеих гр. больным назначали дезагреганты и статины, в ОГ — дополнительно Престанс 5/5 мг/сут. Лечение Престансом проводили через 3-4 нед. после АКШ и в течение 4 мес. в условиях амбулаторно-поликлинической реабилитации.

Исследование проводили в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной ассоциации врачей (1989); протокол исследования был одобрен этическим комитетом института. Критерием включения в исследование больных являлось наличие эпизодов ишемии миокарда, выявляемой по результатам суточного мониторирования (СМ) ЭКГ. Критериями исключения из исследования являлись: АГ; ХСН > II ФК; клапанные пороки сердца; нарушения внутрисердечной проводимости; противопоказания и плохая переносимость амлодипина и периндоприла; острая фаза мозгового инсульта (МИ); аритмии и блокады сердца, требующие антиаритмической терапии.

Допплер-эхокардиографию (Д-ЭхоКГ) выполняли на аппарате ALOKA 1700 SSD (Япония), оснащенном фазированным электронным датчиком, в режиме В-и М-сканирования по стандартной методике. Определяли размеры полости ЛЖ — конечный систолический и конечный диастолический объемы (КСО ЛЖ, КДО ЛЖ) по формуле Teicholz L, et al., толщину МЖП и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), ФВ, сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле Devereux R, et al. Критерием гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) считали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) > 125 г/м² у мужчин и > 110 г/м² у женщин. Диастолическую функцию ЛЖ изучали методом Д-ЭхоКГ в импульсном режиме и по данным трансмитрального диастолического потока (ТМДП). Рассчитывали максимальную скорость быстрого и медленного диастолического наполнения (Ve, Va), их соотношение (Ve/Va), время изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ (IVRT) и время замедления потока в фазу раннего диастолического наполнения (DT).

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) изучали путем создания реактивной гиперемии после 5-минутной механической компрессии плечевой артерии

(ПА) по методу Celemajer D S, et al. [8]. Величину эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) определяли после сублингвального приема 1 таб. нитроглицерина. Также вычисляли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) и диаметр просвета общей сонной артерии (ОСА), соотношение ТКИМ к диаметру просвета ОСА — относительную толщину стенки (ОТС) и пиковую систолическую скорость кровотока (Vmax).

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ проводили с помощью аппарата Astracard® (Россия) в условиях максимально приближенных к повседневной жизни больного. В 3-х отведениях ЭКГ анализировали характер ишемической депрессии сегмента ST (болевая и безболевого ишемия), определяли количество эпизодов ишемии миокарда, максимальную величину депрессии сегмента ST и ее суммарную продолжительность за сут., а также частоту сердечных сокращений (ЧСС) во время ишемии миокарда, т. е. частотный порог возникновения ишемии. Критерием ишемии миокарда на ЭКГ считали наличие эпизодов горизонтальной или нисходящей депрессии сегмента ST на 0,1 мВ длительностью 80 мс от точки J, длящаяся 1 мин (Kodama Y., 1995).

СМАД проводили на аппарате LabBP® (ООО “Петр Телегин”, Россия) и с целью исключить из исследования больных с транзиторной АГ и “гипертонией белого халата”, а также для определения циркадного ритма АД и выявления эпизодов гипотензии. Измерения АД проводили с интервалами 30 мин днем (д) и 60 мин ночью (н) (22.00-7.00 ч.). Рассчитывали следующие показатели СМАД: среднесуточные показатели систолического и диастолического АД (САД, ДАД); степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; вариабельность САД и ДАД (VarСАД, VarДАД); индексы времени нагрузки давлением (ИВ САД, ИВ ДАД); суточный индекс (СИ); величина утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД.

При количественной обработке результатов использовали статистическую программу Statistica версии 6.0. В зависимости от распределения на нормальность проводили вычисления, применяя параметрические критерии (t-критерий Стьюдента) и непараметрические критерии (U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни). Данные представлены в виде M±SD. Различие считали достоверным при p<0,05.

Таблица 4

Динамика структурно-функциональных показателей ОСА и вазомоторной функции плечевой артерии на фоне лечения в сравниваемых гр. (M ± SD)

Показатели	ГК (n=35)		ОГ (n=30)	
	До лечения	Лечение	До лечения	Лечение
Диаметр ОСА, мм	4,34 ± 0,31	4,37 ± 0,34	4,28 ± 0,29	4,46 ± 0,32
КИМ, мм	1,03 ± 0,06	0,98 ± 0,09	1,05 ± 0,07	0,97 ± 0,08
ОТС	0,234 ± 0,026	0,226 ± 0,035	0,237 ± 0,028	0,215 ± 0,034*
V _{max} , м/с	0,77 ± 0,06	0,72 ± 0,07	0,74 ± 0,08	0,60 ± 0,05***††
ЭЗВД, %	6,68 ± 0,47	7,04 ± 0,56	6,59 ± 0,43	8,34 ± 0,61***††
ЭНЗВД, %	17,23 ± 1,62	17,31 ± 2,06	17,15 ± 1,49	19,12 ± 1,58*†

Примечание. * — достоверность различий (p) показателей до и после лечения в группах: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001. (†) — достоверность различий (p) показателей после лечения в группах: † — p<0,05; †† — p<0,01; ††† — p<0,001.

Таблица 5

Динамика среднесуточных показателей СП АД на фоне лечения в сравниваемых гр. (M ± SD)

Показатели	ГК (n=35)		ОГ (n=30)	
	До лечения	Лечение	До лечения	Лечение
САД, мм рт.ст.	128,2 ± 8,3	124,0 ± 7,8	130,4 ± 8,1	123,5 ± 9,3
ДАД, мм рт.ст.	86,1 ± 6,5	87,4 ± 5,6	87,4 ± 6,0	85,7 ± 5,3
СНС САД, %	17,6 ± 2,5	19,1 ± 3,3	16,9 ± 2,8	20,4 ± 3,1
СНС ДАД, %	16,3 ± 2,9	17,4 ± 3,2	17,5 ± 2,6	21,4 ± 3,4
ИВ САД, %	24,0 ± 3,5	23,8 ± 3,3	25,1 ± 3,2	20,4 ± 2,9
ИВ ДАД, %	21,2 ± 2,3	20,2 ± 3,0	20,8 ± 2,7	18,1 ± 3,4
Вар САД, мм рт.ст.	15,3 ± 1,5	14,7 ± 1,6	15,6 ± 1,4	12,6 ± 1,5***†
Вар ДАД, мм рт.ст.	12,4 ± 2,3	12,0 ± 1,9	13,1 ± 2,2	11,4 ± 2,5
ВУП САД, мм рт.ст.	37,5 ± 3,4	36,1 ± 3,2	36,8 ± 2,9	30,5 ± 2,4*†
ВУП ДАД, мм рт.ст.	20,8 ± 2,3	19,2 ± 1,6	19,5 ± 2,1	15,7 ± 1,8*†

Примечание. * — достоверность различий (p) показателей до и после лечения в группах: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001. (†) — достоверность различий (p) показателей после лечения в группах: † — p<0,05; †† — p<0,01; ††† — p<0,001.

Результаты

Согласно данным ХМ ЭКГ, выявлено достоверное различие противоишемической эффективности терапии Престансом по сравнению с ГК (таблица 2). Величины максимальной депрессии сегмента ST болевой и безболевой ишемии миокарда на фоне лечения Престансом оказались достоверно меньше, чем в ГК: в среднем 18,0 % и 16,7 %, соответственно (p<0,01). Лечение Престансом увеличивает пороговую частоту возникновения болевой и безболевой ишемии миокарда по сравнению с плацебо — в среднем на 11,8 % и 13,7 %, соответственно (p<0,05), что свидетельствует о повышении коронарного резерва и улучшении ТФН.

Изучение эффективности терапии Престансом по сравнению с ГК показало значительное улучшение структурно-функциональных показателей сердца (таблица 3). Показатель КСО ЛЖ достоверно уменьшился в среднем на 13,4 % (p<0,05) и по сравнению с ГК оказался меньше на 11,4 % (p<0,05). Снижение ОПСС в ОГ в среднем на 17,0 % (p<0,01), в т.ч. по сравнению с ГК в среднем на 10,4 % (p<0,05) способствовало улучшению сократительной и насосной функции сердца. На фоне терапии Престансом 5/5 мг/сут. достоверно увеличились показатели ФВ и СИ: в среднем 12,5 % и 13,0 %, соответственно (p<0,05). Увеличение СИ в ОГ было

достоверно больше, чем в ГК: в среднем на 11,6 % (p<0,05). В ОГ отмечены наиболее выраженные изменения показателей ТМДП, свидетельствующие о достоверном улучшении активной релаксации миокарда ЛЖ. По сравнению с ГК также достоверно уменьшились показатели V_a и IVRT в среднем на 12,5 % и 10,5 %, соответственно (p<0,05) и, наоборот, увеличился показатель V_e/V_a в среднем на 18,1 % (p<0,01).

Для определения прогноза ССО и эффективности АГТ важно изучение функции эндотелия сосудистой стенки и коррекция ее нарушений [8,18]. Оценка влияния терапии Престансом 5/5 мг/сут. на структурно-функциональные показатели сосудистой стенки выявило достоверное уменьшение ОТС и V_{max} в среднем на 9,3 % (p<0,05) и 18,9 % (p<0,01), соответственно (таблица 4). Также достоверно увеличились показатели ЭЗВД в среднем на 26,6 % (p<0,001) и ЭНЗВД на 11,5 % (p<0,05), в т.ч. по сравнению с ГК: в среднем на 18,5 % (p<0,01) и 10,5 % (p<0,05). Показатели диаметра ОСА и ТКИМ в ОГ имели лишь тенденцию к уменьшению (p>0,05).

Принципиально важным является изучение влияния Престанса на показатели СП АД, особенно у больных с исходно нормальными цифрами АД. Показано, что на фоне терапии Престансом 5/5 мг/сут. у больных с типом “dipper” сохранялся нормаль-

ный циркадный ритм АД, а у больных с типами “non-dipper” и “night peaker” отмечалось увеличение СНС АД (таблица 5). Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению ($p > 0,05$) среднесуточных показателей САД и ДАД, ИВ САД и ДАД, особенно выраженная динамика выявлена в ОГ. Достоверным оказалось уменьшение Вар САД на фоне терапии Престансом в среднем на 19,2 % ($p < 0,01$) и по сравнению с ГК в среднем на 14,3 % ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что Престанс в дозе 5/5 мг/сут. надежно контролирует АД в течение суток, особенно предупреждает подъем АД в ранние утренние часы. Показатели ВУП САД и ВУП ДАД достоверно уменьшились в среднем на 17,1 % и 19,5 %, соответственно ($p < 0,05$), в т.ч. по сравнению с ГК: в среднем на 15,5 % и 18,2 %, соответственно ($p < 0,05$).

Важно отметить, что в ГК за период наблюдения у 4 (11,4 %) больных возник острый коронарный синдром (ОКС). В 3 случаях проводилась первичная чрескожная коронарная ангиопластика — стентирование, в 1 случае по поводу тромбоза шунта осуществлялась тромболитическая терапия (ТЛТ). В ОГ лишь у одного больного возник ОКС без подъема сегмента ST, который успешно купирован медикаментозно. В ГК больных, которым выполняли АКШ в сочетании с аневризмомозктомией или пластикой аневризмы стенки ЛЖ, в ближайшие 2-3 мес. после операции в 5 случаях из 7 наблюдалось прогрессирование СН. В ОГ ни у одного аналогичного больного развитие и/или нарастание симптомов СН отсутствовали. В послеоперационном периоде у больных обеих гр., по данным ХМ ЭКГ, выявлялись одиночные желудочковые экстрасистолы в количестве 15-60 в сут.

Необходимо отметить, что к концу периода реабилитации и в результате послеоперационной реадaptации сердечно-сосудистой системы, а также в связи с тенденцией АД к увеличению до 150 мм рт.ст. 6 больным было рекомендовано лечение Престансом 5/10 мг/сут. Это также продиктовано необходимостью добиться максимально возможного терапевтического эффекта при использовании переносимых доз препаратов, что возможно благодаря широкому спектру дозировок компонентов Престанса, облегчающему выбор оптимального режима терапии.

Обсуждение

Общепринятая тактика ведения больных после операции АКШ предусматривает применение лишь патогенетически обоснованных кардиотропных ЛП (статины, дезагреганты), поскольку для большинства ЛП после реваскуляризации миокарда отсутствует терапевтическая мишень их фармакологического действия [3]. Однако выявляемая в послеоперационный период желудочковая эктопия, тенденция к артериальной гипотензии и/или относительно низкий показатель ФВ может свидетельствовать о неадекватности реваскуляризации

миокарда и/или об отсутствии должного терапевтического эффекта особенно первые месяцы после АКШ.

Показано, что у больных, перенесших операцию АКШ, наиболее характерно возникновение эпизодов безболевого ишемии миокарда. При этом эпизоды безболевого ишемии, как до лечения, так и после лечения оказались длиннее эпизодов болевой ишемии. Болевая и безболевого ишемия миокарда, выявляемые при ХМ ЭКГ, даже первые мес. после АКШ, не исключает риск развития острых сердечно-сосудистых событий (ССС). Показано, что после АКШ не полностью восстанавливается коронарный резерв, что подтверждается результатами ХМ ЭКГ. Лечение Престансом благодаря синергическим эффектам периндоприла и амлодипина улучшает эндотелий-зависимую коронарную дилатацию и диастолическую функцию ЛЖ, и тем самым, повышает коронарный резерв.

Обнаружено, что лечение Престансом 5/5 мг/сут., начатое в ближайший послеоперационный период, особенно после АКШ в сочетании с аневризмомозктомией, положительно влияет на процессы ремоделирования ЛЖ, улучшает систолическую и/или диастолическую функции, что объясняется увеличением коронарного кровоснабжения в зонах гибернирующего (“спящего”) миокарда после хирургической реваскуляризации.

Как известно, восстановление нарушенной сократимости ишемизированного миокарда во многом зависит от соотношения зон фиброза и зон “спящего” миокарда. Гибернирующий миокард — материальный субстрат хронической дисфункции ЛЖ, возникающий в результате длительной гипоперфузии миокарда, при которой КМЦ остаются живыми, но функция их значительно снижается [14]. “Засыпание” представляет собой регуляторный механизм, позволяющий в ответ на хроническую и глубокую ишемию использовать минимальный коронарный резерв исключительно для поддержания жизнеспособности и структурной целостности миокарда. Считается, что только “спящий” миокард восстанавливает свою функцию после нормализации нарушенного миокардиального кровотока [3]. В случаях “оглушенного” миокарда компенсаторные механизмы защиты КМЦ от ишемии не могут достаточно полно сохранить их структуру, и поэтому в реваскуляризированной области функция миокарда не восстанавливается неопределенно длительный период времени [5].

Проведенное исследование показало, что Престанс в дозе 5/5 мг/сут. даже при нормальном и повышенном нормальном АД снижает избыточную Вар АД, эффективно предупреждает резкие подъемы АД в ранние утренние часы и не вызывает артериальной гипотензии. Это подтверждается результатами недавно проведенного дополнительного анализа в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-

Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm), которое показало, что у больных АГ комбинация амлодипина и периндоприла была более эффективной в снижении Вар САД, чем комбинация β -адреноблокатора (β -АБ) и тиазидного Д [10]. Известно, что избыточная Вар АД является предиктором развития МИ и коронарных событий, поскольку вызывает повреждение артерий и их структурное ремоделирование, повышает сопротивление периферических сосудов [10]. Более выраженное снижение Вар АД объясняет различия по частоте МИ и коронарных событий между гр. амлодипина/периндоприла и β -АБ/Д.

Необходимо отметить, что оба компонента комбинированного препарата Престанс — периндоприл и амлодипин обладают вазопротективным и антиатеросклеротическим действием, которое доказано также у больных, перенесших чрескожную коронарную ангиопластику [11,12,16]. В рандомизированном, клиническом исследовании PERTINENT (Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) терапия периндоприлом в дозе 8 мг/сут. в течение 2 лет по сравнению с плацебо достоверно снижает уровень биомаркеров атеротромбоза: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, фактора некроза опухоли α и d-димера и в результате уменьшается первичная конечная точка — сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и успешная реанимация [24]. В рандомизированном, клиническом исследовании CAPARES (Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study) показано, что амлодипин достоверно снижает частоту рестенозов, нефатального ИМ и внезапной смерти (ВС), а также

почти в 3 раза число повторных коронарных ангиопластик и операций АКШ [16,25].

Роль периндоприла у больных, перенесших АКШ, особенно после вмешательств по поводу постинфарктных аневризм ЛЖ, недооценима в профилактике прогрессирования СН [13]. Поэтому комбинированный препарат Престанс обладает широким спектром терапевтических эффектов, имеющих важное прогностическое значение у больных ИБС, перенесших операцию АКШ. По мере восстановления адаптационно-компенсаторных механизмов кровообращения после операции АКШ возможен переход в режим дозирования с использованием Престанса 5/10 и 10/10 мг/сут, что может служить наиболее эффективным способом кардиопротекции, а также в профилактике рестенозов и улучшении отдаленного прогноза.

Заключение

Таким образом, фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина бесилата — Престанса 5/5 мг/сут. у больных стабильной ИБС и нормальным АД, перенесших операцию АКШ, обладает выраженным противоишемическим эффектом. Это обусловлено улучшением ЭЗВД, диастолической функции ЛЖ и сократительной способности миокарда. Престанс поддерживает нормальный циркадный ритм АД, снижает избыточную Вар АД и не вызывает эпизодов нагрузки гипотензией. Престанс 5/5 мг/сут. как стартовая терапия является эффективным и безопасным препаратом в профилактике ОКС и/или ИМ, а также прогрессирующей СН в ближайшие мес. после АКШ.

Литература

1. Добровольский А.В. Место производных дигидропиридина в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (современное состояние проблемы). РМЖ 2008; 16(11): 1599-608.
2. Карпов Ю.А. Оптимальное лечение артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца: аргументы в пользу комбинации периндоприла аргинина и амлодипина. Cons Med 2010; 5: 51-6.
3. Ключев В.М., Ардашев В.Н., Брюховецкий А.Г., Михеев А.А. Ишемическая болезнь сердца. М.: Медицина 2004; 202-29.
4. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Сист гиперт 2010; 3: 5-26.
5. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., Белевитин А.Б. и др. Особенности кровоснабжения миокарда после аортокоронарного шунтирования в раннем послеоперационном периоде. — В кн.: Тезисы докладов IV Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. М. 1998; 71.
6. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. Results from the STRONG Prospective Observational Multicentre Study. Am J Cardiovasc Drugs 2009; 9 (3): 136-42.
7. Bertrand M, Sever P. Synergistic effect of perindopril and calcium channel blockers in prevention of cardiac events and death in coronary artery disease patients: analysis from the EUROPA study (abstract 3267). Congress of the European Society of Cardiology (ESC). Munich, 2008.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
9. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients. Hypertens 2009; 27: 1136-51.
10. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
11. Dens J, Desmet W, Piessens J. An updated meta-analysis of calcium-channel blockers in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Am Heart J 2003; 145 (3): 404-8.
12. Doggrell SA. Has the controversy over the use of calcium channel blockers in coronary artery disease been resolved? Expert Opin. Pharmacotherapy 2005; 6 (5): 831-4.
13. Ferrari R. for the PREAMI investigators. Effects of ACE inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome. Arch Intern Med 2006; 166: 659-66.

14. Gunning M, Chua T, Harrington D, et al. Hibernating myocardium: clinical and functional response to revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 1105-12.
15. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al. On behalf of the ACCOMPLISH investigators Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
16. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *JACC* 2000; 35(3): 592-9.
17. Ker J. Combination treatment for hypertension. *SA Fam Pract* 2010; 52 (5): 417-21.
18. Koh KK, Han SH, Ahn JY, et al. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *Int J Cardiol* 2009; 133 (1): 23-31.
19. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217-25.
20. Pitt B, Bryington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
21. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, et al. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation (PERSPECTIVE) Study. *Am J Cardiol* 2007; 100: 159-63.
22. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362; 782-8.
23. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the EUROPEAN Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
24. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and biomarkers of atherosclerosis and thrombosis: Results from the PERTINENT study. *Atherosclerosis* 2009; 204: 273-5.
25. Недогода С.В. Применение антагонистов кальция для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при операциях на сердце. *РФК* 2006; 3: 56-64.

Поступила 27/05-2011

Влияние диуретической терапии на показатели сигнал-усредненной ЭКГ предсердного комплекса и наджелудочковые аритмии у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью

Х.Х. Шугушев*, А.А. Гаева

Кабардино-Балкарский государственный университет им Х.М.Бербекова

Diuretic therapy effects on the signal-averaged ECG parameters of atrial complex and supraventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

Kh.Kh. Shugushev*, A.A. Gaeva

Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkar State University

Цель. Изучить показатели сигнал-усредненной (СУ) ЭКГ предсердного комплекса и частоты наджелудочковых аритмий (НЖА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне терапии диуретиками (Д) торасемидом и фуросемидом.

Материал и методы. Обследованы 107 больных ИБС с ХСН. Всем больным проводили 24-часовое мониторирование ЭКГ и регистрацию СУ ЭКГ предсердного комплекса в динамике. 52 больных в качестве терапии Д получали фуросемид, 55 — торасемид.

Результаты. На фоне терапии Д в обеих группах (гр.) отмечено некоторое увеличение длительности фильтрованного Р и LAS5, а также снижение значения RMS20. Указанные изменения были максимально выраженными у пациентов, лечившихся фуросемидом. Сравнение динамики различных НЖА при терапии Д демонстрирует менее выраженное негативное влияние торасемида: в этой гр. отмечено снижение количества одиночных, парных и групповых наджелудочковых экстрасистол.

Заключение. Больные ИБС с ХСН характеризуются нарушением процессов деполаризации предсердий, которые проявляются неблагоприятными изменениями показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса. Терапия торасемидом оказывает менее выраженное отрицательное влияние на показатели СУ ЭКГ предсердного комплекса и сопровождается снижением частоты НЖА, что делает этот препарат более предпочтительным для лечения таких больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, диуретическая терапия, сигнал-усредненная ЭКГ.

Aim. To study the signal-averaged ECG (SA-ECG) parameters of atrial complex and supraventricular arrhythmias (SVA) in patients with coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF), treated with diuretics (D) torasemide and furosemide.

Material and methods. The study included 107 patients with CHD and CHF. All participants underwent 24-hour ECG monitoring and the registration of SA-ECG atrial complex parameters. In total, 52 patients received furosemide, and 55 were administered torasemide.

Results. In both groups, D therapy was associated with some increase in the duration of filtered P and LAS5, as well as a decrease in RMS20. These changes were more pronounced in the furosemide-treated patients. Torasemide demonstrated better effects on the SVA dynamics, which manifested in the decreased numbers of single, paired, and grouped SV extrasystoles.

Conclusion. In CHD and CHF patients, the disturbed atrial depolarisation was manifested in negative dynamics of SA-ECG atrial complex parameters. Torasemide therapy did not affect the atrial complex parameters and also reduced SVA incidence, which made torasemide a medication of choice for patients with CHD and CHF.

Key words: Coronary heart disease, chronic heart failure, diuretic therapy, signal-averaged ECG.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail goster@kbsu.ru

[Шугушев Х.Х. (*контактное лицо) — заведующий кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, Гаева А.А. — аспирант кафедры].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — широко распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы (ССС). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одно из частых и прогностически неблагоприятных осложнений ИБС. Основным клиническим проявлением ХСН является отечный синдром, в связи с чем диуретическая терапия — важное звено в лечении больных с ХСН. При этом лечение диуретиками (Д) связано с нарушением электролитного баланса, неблагоприятным влиянием на нейрогормональные системы. Клиническими проявлениями таких нарушений может стать усиление электрической нестабильности миокарда, различные аритмии и внезапная сердечная смерть (ВСС) [1,2]. В то же время неинвазивная оценка электрической нестабильности миокарда широко применяется в настоящее время. Впервые, используя сигнал-усредненную электрокардиограмму (СУ ЭКГ), было выявлено нарушение деполяризации предсердий у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий (ФП) [3]. По данным литературы, поздние потенциалы предсердий (ППП) регистрируют у 63–93 % больных с ФП. Наличие ППП считают маркером высокого риска развития наджелудочковых аритмий (НЖА) и ФП [4–6]. В настоящее время отсутствует единый подход к определению ППП, а клиническая оценка показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса неоднозначна. Влияние же лекарственной терапии, в частности, Д, на эти показатели и их взаимосвязь с НЖА практически не изучено.

Цель работы — изучение показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса и частоты НЖА у больных ИБС с ХСН на фоне терапии Д — торасемидом и фуросемидом.

Материал и методы

В исследование были включены 107 пациентов: 69 мужчин (средний возраст $59 \pm 2,8$ года) и 38 женщин (средний возраст $65 \pm 4,3$ года), находившихся на лечении в ГУЗ “Кардиологический центр” Кабардино-Балкарской Республики. У 26 больных диагностирована стабильная стенокардия III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, у 23 — IV ФК, 58 пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ), у 66 регистрировалась артериальная гипертония (АГ). У 60 больных диагностирована IIА стадия (стд.) ХСН, у 47 больных — IIБ стд. До начала терапии Д 84 пациента имели III ФК, 23 — IV ФК ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА).

Больных с острым коронарным синдромом (ОКС), эндокринными, инфекционными и нервно-психическими заболеваниями в исследование не включали. Для сравнения исходных показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса и НЖА использовалась контрольная группа (ГК), которую составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых с группой (гр.) больных — основная группа (ОГ), по возрастному и половому признакам.

Всем больным проводили клиническое обследование с оценкой жалоб, объективного состояния, результатов

лабораторных и инструментальных исследований: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), тест 6-минутной ходьбы (т6мх), 24-часовое мониторирование (СМ) ЭКГ до и через 10 сут. после начала терапии Д. СУ ЭКГ регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа KARDi (МКС, Россия) по описанной ранее общепринятой методике [7]. Критериями обнаружения ППП считали продолжительность фильтрованного $P > 125$ мс, продолжительность $LAS5 > 20$ мс, амплитуда $RMS20 < 3,5$ мкВ [8].

Больные с ХСН были рандомизированы методом случайных чисел на 2 гр.: 52 пациента I гр. в качестве петлевого Д (пД) получали фуросемид в дозе 20–60 мг/сут., 55 пациентов II гр. — торасемид (Диувер, TEVA, Израиль) в дозе 5–20 мг/сут. Увеличение дозы Д проводили ежедневно (фуросемид на 20 мг, торасемид на 5 мг) до достижения адекватного диуреза.

Все больные получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторами (β -АБ). В гр. фуросемида 27 (51,9 %) больных получали бисопролол (2,5–5 мг/сут.), 20 (38,5 %) больных — карведилол (12,5–25 мг/сут.), 5 (9,6 %) больных — небиволол (2,5–5 мг/сут.). В гр. торасемида аналогичные β -АБ получали 28 (50,9 %), 19 (34,5 %) и 8 (14,5 %) больных, соответственно. В гр. фуросемида 15 (28,8 %) больных получали квинаприл (10–20 мг/сут.), 18 (34,6 %) больных — зофеноприл (15–30 мг/сут.), 19 (36,5 %) больных — периндоприл (2,5–10 мг/сут.). В гр. торасемида аналогичные ИАПФ получали 20 (36,4 %), 15 (27,3 %) и 20 (36,4 %) больных, соответственно. Таким образом, обследуемые гр. больных не отличались по фоновой терапии.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. Пациенты, участвующие в исследовании, были ознакомлены с целью и дизайном исследования и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки значений параметров использовали средние значения и их стандартные ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий средних значений между гр. оценивалась с помощью непарного t -критерия Стьюдента, достоверность динамики средних значений в гр. — с помощью парного t -критерия Стьюдента. Достоверность различий в частоте выявления клинических признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Длительность фильтрованного P , низкоамплитудных сигналов $LAS5$, среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс фильтрованного сигнала QRS_{RMS20} , а также доля пациентов с наличием ППП в обследованных гр. до начала терапии Д достоверно не различались. При этом отмечается их существенные отличия от аналогичных показателей ГК (таблица 1).

В литературе есть работы, посвященные изучению показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса у больных различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Параметры СУ ЭКГ предсердного комплекса максимально изменены у больных ИБС, достоверно отличаясь от таковых у лиц ГК [9]. На фоне 10-суточной терапии Д отмечена практически одинаковая положительная динамика клини-

Таблица 1

Динамика показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса больных ИБС с ХСН на фоне лечения фуросемидом и торасемидом

Показатели	ГК (n=30)	Гр. фуросемида (n=52)		Гр. торасемида (n=55)	
		До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
Pf, мс	85,4±4,8	111,3±1,33~	121,8 ±2,0~*	112,3±1,19~	114,0±1,27~^
LAS5, мс	12,7±2,7	15,2 ±0,68	17,4 ±1,4*	15,6±0,93	15,9±0,81
RMS20, мкв	37,8±4,1	5,4 ±0,42~	3,59 ±0,43~*	5,6±0,7~	4,2±0,8~
ППП, n (%)	1 (3 %)	9 (17,3 %)	15 (28,8 %)	10 (18,2 %)	9 (16,4 %)

Примечание: ~ — p<0,05 по сравнению с ГК; * — p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем до лечения; ^ — p<0,05 по сравнению с гр. фуросемида.

Таблица 2

Количество НЖА у больных с ХСН на фоне терапии фуросемидом и торасемидом

Показатель	ГК (n=30)	Фуросемид (n=52)		Торасемид (n=55)	
		Исходные данные	После лечения	Исходные данные	После лечения
Одиночная НЖЭ, в сут.	138,9±42,4	1083,6±826,5~	1089,9±744,1	1078,7±957,3~	277,8±193,6*^
Парная НЖЭ, в сут.	1,7±1,3	101,6±6,26~	103,9±50,6	184,1±179,2~	36,0±34,7*^
Групповая НЖЭ, в сут.		0,76±0,41	12,4±6,6*	44,1±43,5	5,4±4,1*^
НЖТ, в сут.		0,3±0,23	1,1±0,6	0,2±0,1	0,2±0,2

Примечание: ~ — p<0,05 по сравнению с ГК; * — p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем до лечения; ^ — p<0,05 по сравнению с гр. фуросемида.

Таблица 3

Коррелятивные связи различных НЖА и показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса

Показатели	Pf	LAS5	RMS20
Одиночные НЖЭ	0,25 p=0,065	0,15 p=0,27	-0,16 p=0,24
Парные НЖЭ	0,13 p=0,35	0,10 p=0,47	-0,20 p=0,15
Групповые НЖЭ	0,12 p=0,37	0,05 p=0,73	-0,17 p=0,02
Пароксизмы НЖТ	0,43 p=0,001	0,05 p=0,73	-0,31 p=0,02

ческих показателей в обеих гр. Уменьшение одышки наблюдалось у 50 (91 %) больных в гр. торасемида и у 48 (92 %) больных в гр. фуросемида; уменьшение отеков нижних конечностей — у 26 (47 %) и 25 (48 %) больных; застойных явлений в малом круге кровообращения — у 35 (64 %) и 34 (65 %); уменьшение размеров печени — у 20 (36 %) и 18 (35 %) больных, соответственно.

На фоне терапии Д в обеих гр. отмечено некоторое увеличение длительности фильтрованного Р и LAS5, а также снижение значения RMS20. Указанные изменения были максимально выраженными у пациентов, получавших фуросемид: произошло достоверное увеличение длительности фильтрованного Р, низкоамплитудных сигналов LAS5 и снижение квадрата амплитуды RMS20. При этом количество пациентов с критериями наличия ППП увеличилось до 28,8 %. У пациентов, принимавших торасемид, неблагоприятные изменения показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса были минимально выражены, а их изменение — статистически недостоверно. В то же время количество больных с ППП несколько сократилось, составив 16,4 %.

Выявленные различия значений Р, LAS5 и RMS20 на фоне терапии свидетельствуют об отсутствии выраженного неблагоприятного влияния торасемида на показатели ЭКГ высокого разрешения предсердного комплекса.

В таблице 2 представлена динамика частоты НЖА сердца по результатам 24-часового мониторинга ЭКГ.

Исходная частота нарушений ритма сердца у больных с ХСН отличалась от ГК. У пациентов с ХСН отмечена более высокая частота обнаружения различных НЖА, в т.ч., пароксизмов наджелудочковой тахикардии (НЖТ). Сравнение динамики различных НЖА при терапии Д демонстрирует менее выраженное негативное влияние на них торасемида: в этой гр. отмечено снижение количества одиночных, парных и групповых наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ).

Указанную динамику частоты НЖА у пациентов, получавших фуросемид, можно объяснить как возможными электролитными нарушениями, так и негативным влиянием на вегетативную регуляцию ритма сердца. Уменьшение количества НЖА у пациентов, получавших торасемид, может быть связано

с отсутствием его неблагоприятного влияния на электролитный состав, а также с улучшением показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса.

При количественной оценке степени взаимосвязи между показателями СУ ЭКГ предсердного комплекса и НЖА обнаружены сильные коррелятивные связи между частотой пароксизмальной НЖТ и длительностью фильтрованного Р ($r=0,44$, $p<0,001$), а также квадратом амплитуды RMS20 ($r=-0,31$, $p<0,05$).

Значения длительности фильтрованного Р >145 мс и квадрата амплитуды RMS20 < 3 мкВ являются наиболее мощными маркерами высокого риска возникновения НЖА и пароксизмов ФП [10,11]. Существование взаимосвязи показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса и НЖА, а также возможность влияния бронхолитической терапии на эти параметры у больных хроническими обструктивными болезнями легких была отмечена ранее [7].

Полученные данные впервые демонстрируют, что препараты одного класса фуросемид и торасемид, являясь эффективными Д, оказывают неодинаковое влияние на показатели СУ ЭКГ предсердного комплекса и НЖА. В отличие от фуросемида,

терапия торасемидом, не ухудшая существенно параметры СУ ЭКГ предсердного комплекса, сопровождалась снижением частоты НЖА. В многочисленных исследованиях показаны антиальдостероновые эффекты торасемида, сопровождающиеся достоверным уменьшением фиброза миокарда, параллельным улучшением его диастолических свойств и поддержанием электролитного баланса. Этими свойствами объясняется способность торасемида снижать сердечно-сосудистую смертность по сравнению с фуросемидом, что было достоверно доказано в исследовании TORIC (Torasemide In Chronic heart failure) [12].

Выводы

Гр. больных ИБС с ХСН характеризуется выраженными нарушениями процессов деполяризации предсердий, которые проявляются неблагоприятными изменениями показателей СУ ЭКГ предсердного комплекса.

Терапия торасемидом оказывает менее выраженное отрицательное влияние на показатели СУ ЭКГ предсердного комплекса и сопровождается снижением частоты НЖА, что делает этот препарат более предпочтительным для лечения больных.

Литература

1. Беленков Ю.А., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2006; 432 с.
2. Bratter DC. Diuretic therapy. N Engl Med 1998; 339(6): 387-95.
3. Leier CV, Meachem JA, Schaal SF. Prolonged atrial conduction. A major predisposing factor for the development of atrial flutter. Circulation 1978; 57: 213-6.
4. Жарова Е.А., Охлопкова Т.Г., Иванов Г.Г. Параметры поздних потенциалов предсердий в динамике длительного наблюдения у больных с различными формами мерцательной аритмии. Вестн аритмологии 1998; 3: 73-5.
5. Ogawa H, Fukusaki H, Ohnishi Y. Problems on evaluating signal-averaged P wave as a predictor of atrial fibrillation or flutter the importance of frequency range of the filter and the influence of left atrial overload. Jap Circ J 1989; 21: 534-8.
6. Иванов Г.Г., Елеуов А.У., Дворников В.Е., Моисеенко Н.И. Поздние потенциалы предсердий: электрокардиографическая основа, методы регистрации, клиническое значение. Вестник РУДН 1998; 1: 77-86.
7. Шугушев Х.Х., Гурижева М.В., Василенко В.М. Наджелудочковые аритмии и ЭКГ высокого разрешения у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне бронхолитической терапии. РКЖ 2010; 6: 40-5.
8. Abe Y, Fukunami M, Shimonagata T. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. Circulation 1997; 29: 2612-6.
9. Сычев О.С., Заяц М.А., Романова Е.Н. и др. Выявляемость поздних потенциалов предсердий у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий. Укра н кардіологічний ж 2005; 2: 35-8.
10. Abe Y, Fulouiami M, Yamada T. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation by signal-averaged electrocardiography: a prospective study. Circulation 1997; 27: 405-13.
11. Abe Y, Nishida T, Yamashita K, et al. Clinical study of the predicting for paroxysmal atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. Am J Cardiology 1999; 84: 270-7.
12. Cosin J, Diez J, TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart failure 2002; 4 (4): 507-13.

Поступила 30/05-2011

Клиническая эффективность тромболитической терапии препаратом алтеплаза и двойной антитромбоцитарной терапии при остром инфаркте миокарда

Д.Н. Кузнецов^{1*}, В.В. Трусов², И.А. Казакова²

¹МУЗ МСЧ “Ижмаш”; ²ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, Российская Федерация

Clinical effectiveness of thrombolytic therapy with alteplase and double antiplatelet therapy in acute myocardial infarction

D.N. Kuznetsov^{1*}, V.V. Trusov², I.A. Kazakova²

¹Izhmash Medical Centre; ²Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, Russian Federation

Цель. Оценить клиническую эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) препаратом алтеплаза у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В исследовании включены 54 пациента с ОИМ. Больные были разделены на 2 группы (гр.): в I гр. вошли пациенты с ОИМ, которым была выполнена ТЛТ (n=26), препаратом алтеплаза по ускоренной схеме введения во II гр. (n=28) включены пациенты с ОИМ, которым ТЛТ не проводилась из-за наличия противопоказаний. Гр. были сопоставимы по полу и возрасту. У всех пациентов оценивалась активности ферментов некроза миокарда, параметры эхокардиографии (ЭхоКГ).

Результаты. Успешный тромболитизис выполнен у 19 (73 %) больных. Время “симптом-игла” составило 3,7±0,6 ч. При анализе результатов ЭКГ было определено, что при ТЛТ препаратом алтеплаза смещение сегмента ST на изолинию через 180 мин на 50 % наблюдалось у 34,6 % пациентов, во II гр. не наблюдалось ни у одного пациента. Это сопровождалось уменьшением количества пациентов с жалобами на общую слабость, одышку и рецидивы приступов стенокардии в I гр. Во II гр. уровень кардиоспецифических маркеров некроза миокарда был выше, чем в первой. По ЭхоКГ на 10 сут. госпитализации среди пациентов I гр. минутный объем был выше на 28,8 %, фракция выброса в 1,3 раза больше и конечный диастолический размер на 23,8 % меньше.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности госпитальной ТЛТ препаратом алтеплаза по ускоренной схеме введения; наблюдается клинико-морфологическая сохранность миокарда после перенесенного ОИМ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, алтеплаза, Актилизе.

Aim. To assess the clinical effectiveness of thrombolytic therapy (TLL) with alteplase in patients with acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. The study included 54 AMI patients, divided into two groups: Group I (n=26), which underwent TLL, and Group II (n=28), which had contraindications to TLL. The TLL method was an accelerated alteplase infusion. Both groups were comparable by age and sex. In all patients, AMI biomarker levels and echocardiography (EchoCG) parameters were measured.

Results. Successful thrombolysis was performed in 19 patients (73 %). The mean “symptom-to-needle” time was 3,7±0,6 hours. In Groups I and II, the 50 % reduction in the ST segment deviation from isoelectric line at 180 minutes was observed in 34,6 % and 0 % of the patients, respectively. In addition, in Group I, there was a reduction in the number of patients complaining of general weakness, dyspnoea, and recurrent angina attacks. The levels of cardio-specific AMI biomarkers were higher in Group II. According to the EchoCG results at 10 days after admission, the Group I patients demonstrated higher minute volume (by 28,8 %), higher ejection fraction (by 30 %), and higher end-diastolic dimension (by 23,8 %).

Conclusion. The results obtained confirm high effectiveness of the in-hospital TLL with accelerated alteplase infusion. Alteplase therapy was associated with clinical and morphological myocardial salvage in AMI patients.

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: 8-(3412)-21-93-33,

8-909-05-00-285.

E-mail: oedima5@udm.ru

[¹Кузнецов Д.Н. (*контактное лицо) — врач анестезиолог-реаниматолог, кардиолог кардиологического отделения для больных с острым коронарным синдромом, заочный аспирант, ²Трусов В.В. — заведующий кафедрой внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии, ³Казакова И.А. — профессор кафедры].

Key words: Acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, alteplase, Actilyse.

Острый коронарный синдром (ОКС) с элевацией сегмента ST (ОКС \uparrow ST) и последующим формированием инфаркта миокарда (ИМ) с зубцом Q (Q-ИМ) остается ведущей причиной смертности населения всех индустриально развитых стран мира. В европейском эпидемиологическом исследовании Euro Heart Survey [3] летальность при ОКС \uparrow ST в течение 1 мес. составила 8,4 %. Лечение ОКС непрерывно совершенствуется, идет поиск доказательств наиболее эффективных и безопасных методов.

В период 2001-2004 гг. в Западной Европе произошло принципиальное изменение соотношения частоты выполнения транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) и тромболитической терапии (ТЛТ) при ОКС \uparrow ST в пользу ТЛТ. Реперфузионная терапия при ОКС \uparrow ST выполнялась в 70 % случаев, из них: ТБКА — в 43 %, ТЛТ в машинах скорой помощи — в 23 %, ТЛТ в стационарах — в 4 % случаев. В России по оценочным данным в 2007г реперфузионная терапия осуществлялась лишь у 20 % больных с ОКС \uparrow ST, при этом: ТБКА — в 5 %, ТЛТ в машинах скорой помощи — в 5 %, ТЛТ в стационарах — в 10 % случаев [2]. Общая доля реперфузионной терапии в России у больных с ОКС \uparrow ST (ТЛТ + ТБКА) по данным Регистра ОКС в 2009г составила 40 %. По данным мониторинга число больных ИМ, получивших ТЛТ в 2009г за год возросло на 94 %, (2853 человека). ТЛТ проведена у 35,1% больных с ОКС \uparrow ST, ЧКВ — 22,3 %, ТБКА — в 19,8 % случаев. Весьма позитивным является тот факт, что в 22,7 % случаев ТЛТ проводилась на догоспитальном этапе [1].

Поскольку основным преимуществом всех методов реперфузии является быстрота открытия ИМ-зависимой коронарной артерии (КА), то изменение всех схем ТЛТ направлено на ускорение режима введения препаратов и достижение максимально ранних сроков госпитализации больных.

В связи с выходом в 2007г новых рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ОКС \uparrow ST 2008г [4], проведением больших, многоцентровых, клинических исследований по сравнительной оценке эффективности и безопасности фармакологических и механических методов реперфузионной терапии при ИМ, актуальным является анализ полученных данных для внедрения их в Удмуртской Республике с учетом реальных возможностей системы здравоохранения и населения в целом.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность ТЛТ препаратом алтеплаза (Актилизе, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ, Австрия) у больных острым ИМ (ОИМ) в условиях кардиологического отделения для больных с ОКС МУЗ МСЧ “Ижмаш” г. Ижевска.

Материал и методы

В исследование включены 54 пациента с ОИМ, поступившие в кардиологическое отделение для больных с ОКС первичного сосудистого центра МУЗ МСЧ “Ижмаш” г. Ижевска.

Пациенты были разделены на 2 группы (гр.): в I гр. (n=26) вошли больные ОИМ, которым была проведена ТЛТ, во II (n=28) — пациенты с ОИМ, которым ТЛТ не проводилась из-за наличия противопоказаний (нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии в анамнезе, плохо контролируемая артериальная гипертония (АГ) в анамнезе, отсутствие периферического венозного доступа, потребовавшее пункции подключичной вены на догоспитальном этапе или в стационаре, обострение язвенной болезни в последние 7-14 сут. до момента поступления). Распределение по полу и возрасту, клиническая характеристика пациентов при поступлении представлена в таблице 1.

Локализация ИМ у пациентов представлена в таблице 2.

По тяжести и степени выраженности острой сердечной недостаточности (ОСН) пациенты, получавшие тромболитические препараты, разделены следующим образом: Killip I — 11 (42,3 %) чел., Killip II — 8 (30,7 %) чел., Killip III — 5 (19,2 %) чел., Killip IV — 2 (7,8 %) чел. Пациенты II гр. разделены следующим образом: Killip I — 15 (53,5 %) чел., Killip II — 7 (25 %) чел., Killip III — 4 (14,2 %) чел., Killip IV — 2 (7,3 %) чел.

В первые 24 и 48 ч оценивалась активность ферментов МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), качественное определение суммарной фракции тропонинов (Тр) Т и I, ферментов общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Всем пациентам выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате Philips HD7XE (2010г) линейным датчиком 12-5 МГц и секторальным 4-2 МГц на 2 и 10 сут. госпитализации.

ТЛТ проводили препаратом Актилизе по схеме: 15 мг препарата внутривенно (в/в) болюсом, затем по 0,75 мг/кг в течение 1 ч в/в за 30 мин, далее 0,5 мг/кг в течение 1 ч; общая доза составляла до 100 мг. Параллельно вводили гепарин в/в через инфузомат со скоростью 1 тыс. Ед/час в течение 48 ч под контролем активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ). До начала тромболитической терапии все пациенты получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг и ацетилсалициловой кислоты (АСК) 0,5 г. Время “симптом-игла” составило $3,7 \pm 0,6$ ч.

Об эффективности проводимой терапии судили по динамике сегмента ST через 90 и 180 мин от начала ТЛТ. Снижение сегмента ST > 50 % от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 3 ч от начала ТЛТ, свидетельствовало о реперфузии. Отслеживали другие косвенные признаки реперфузии: прекращение ангинозной боли, реперфузионные аритмии, динамику биохимических маркеров некроза миокарда.

После проведения ТЛТ пациенты получали лечение согласно рекомендациям ВНОК (2009): антикоагулянты, антиагреганты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), нитраты по потребности, статины, метаболическую терапию.

Таблица 1

Характеристика больных обследуемых групп

Показатели	Гр. I	Гр. II
Мужчины, абс (%)	15 (57,7)	17 (60,7)
Женщины, абс (%)	11 (42,3)	11 (39,3)
Возраст, годы	62,6±3,4	65,6±3,1
Средний возраст мужчин, годы	53±2,6	56±2,5
Средний возраст женщин, годы	69±3,1	66±2,2
Сопутствующая АГ, абс (%)	26 (100)	28 (100)
Время от начала заболевания (час)	3,7±0,6	4,05±1,2
САД (мм рт.ст.)	131,6±16,6	145,7±11,5
ДАД (мм рт.ст.)	71,8±10,8	85,3±7,8

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

Таблица 2

Локализация инфаркта миокарда

Локализация	Гр. I	Гр. II
предне-перегородочно-верхушечный	9 пациентов (34,6 %)	10 пациентов (35,7 %)
передне-перегородочный	7 пациентов (26,9 %)	5 пациента (17,9 %)
задне-диафрагмальный	6 пациентов (23 %)	7 пациентов (25 %)
задне-базальный	4 пациентов (15,5 %)	6 пациентов (21,4 %)

Таблица 3

Биохимические показатели маркеров некроза миокарда на вторые сутки госпитализации

Маркеры	Гр. I	Гр. II
АСТ	59,2±3,8 Ед/л	63,9±3,5 Ед/л
АЛТ	41,5±6,1 Ед/л	58±4,2 Ед/л *
ЛДГ общая фракция	948±52,4 Ед/л	745±25,3 Ед/л *
КФК-МВ	54,1±5,4 Ед/л	75,3 ±3,8 Ед/л *
суммарная фракция Тр Т и I (положит.)	25 %	40 % *

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ у пациентов с ОИМ

Показатель	I гр.		II гр.	
	2 сут.	10 сут.	2 сут.	10 сут.
КСР (см.)	4,2±0,62	3,7±0,86	3,8±0,41	3,9±0,4
КДР (см.)	4,5±0,84	4,2±0,9*	5,6±0,8	5,2±0,65
КДО (мл.)	131±8,4	127±7,5	141±8,6	139±12
УО (мл.)	65±5,6	62±7,1	61±3,4	57±5,4
МО (л/мин)	4,9±0,4	5,8±0,3*	5,1±0,42	4,5±0,56
ФВ (%)	59±6,4	67±9,3*	61±8,6	48±11,2

Примечание: * — p < 0,05 (при сравнении показателей ЭхоКГ между гр. на 10 сут. госпитализации); УО — ударный объем.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета “Statistica 6,0”. При нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, разницу между показателями считали статистически значимой при p<0,05.

Результаты

Были проанализированы динамика болей за грудиной, являющихся приступами ранней постинфарктной стенокардии и клинические

симптомы СН: жалобы на одышку и общую слабость среди пациентов в гр I и II (рисунки 1, 2).

Среди больных, получавших ТЛТ, боли за грудиной и симптомы СН купировались быстрее. На 3 сут госпитализации боли за грудиной в I гр. сохранялись у 5 (19,2 %) пациентов, во II у 12 (42,8 %) пациентов, одышка и общая слабость в I гр. выявлялась у 8 (30,7 %), во II у 21 (75 %) пациента.

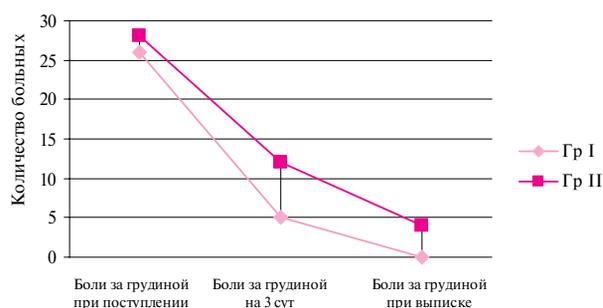


Рис. 1 Динамика приступов ранней постинфарктной стенокардии.

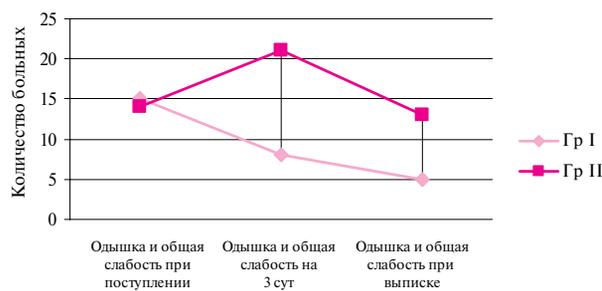


Рис. 2 Динамика жалоб на одышку и общую слабость.

Биохимические показатели крови на 2 сут пребывания в стационаре представлены в таблице 3.

В исследовании получен высокий уровень кардиоспецифических маркеров некроза миокарда в обеих гр. Во II гр. уровень кардиоспецифических маркеров некроза миокарда (суммарной фракции Тр Т и I, КФК-МВ), был достоверно выше, что свидетельствовало о развитии в данной гр. ИМ с увеличенным участком некроза.

По данным электрокардиограммы (ЭКГ) в I гр. смещение сегмента ST на изолинию через 180 мин на 50 % наблюдалось у 9 (34,6 %) пациентов, во II гр. не наблюдалось ни у одного пациента; на 1 сут. у 19 (73 %) пациентов в I гр. и у 11 (39,2 %) больных во II гр., на 3-4 сут. в I гр. — у 25 (96 %), во II гр. — у 17 (60,7 %) пациентов (рисунок 3).

Успешный тромболитический выполнен у 19 (73 %) пациентов по данным ЭКГ (снижение сегмента ST в отведениях, которых он был повышен, и формирование отрицательных “коронарных” зубцов T) и динамики болей; у 7 (26,9 %) пациентов ТЛТ была менее эффективной.

В таблице 4 представлены показатели ЭхоКГ на 2 и 10 сут. госпитализации.

Получена статистически достоверная разница показателей конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), минутного объема (МО) и фракции выброса (ФВ) на 10 сут. госпитализации между пациентами I и II гр. В I гр. МО на 10 сут. госпитализации был выше

на 28,8 %, ФВ в 1,3 раза больше, КДР на 23,8 % ниже, что указывало на морфологическую сохранность миокарда и замедление процессов ремоделирования в I гр. пациентов.

Ранние и поздние осложнения ИМ среди пациентов I и II гр. представлены в таблицах 5 и 6.

Количество ранних и поздних осложнений преобладало среди пациентов II гр; отмечались жизнеугрожающие осложнения ИМ: атриовентрикулярная (АВ)-блокада II-III ст., синдром Фредерика, рецидив ИМ. Для лечения осложнений, возникающих в стационаре, применялась стандартная медикаментозная терапия.

В I гр. среднее время нахождения в реанимации/палате интенсивной терапии (ПИТ) составило $4,2 \pm 0,4$ сут., во II гр. — $6,7 \pm 0,6$ сут. ($p < 0,05$). В I гр. среднее время госпитализации — $24,7 \pm 5,1$ сут., во II гр. — $25,6 \pm 4,5$ сут. ($p > 0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании выявлено выраженное клиническое улучшение состояния пациентов с ОИМ при раннем проведении ТЛТ препаратом алтеплаза: уменьшение болевого синдрома и симптомов СН. Ни в одном случае не было отмечено развитие клинических проявлений ОСН. ЭКГ-критерии эффективности реперфузии отмечены в 73 % случаев. У пациентов с ОИМ и ТЛТ наблюдался быстрый регресс подъема сегмента ST и менее выраженное повышение маркеров некроза миокарда. У пациентов I гр. за время наблюдения выявлено меньшее количество осложнений ОИМ. Нарушения ритма и проводимости у пациентов I гр. на 2 сут. после ТЛТ расценивалось, как проявление реперфузионного синдрома, а не как осложнение. Высокая эффективность препарата обусловлена большей вероятностью достижения реперфузии на фоне ускоренной схемы введения препарата алтеплаза и его сочетания с двойной антитромбоцитарной терапией (клопидогрел + АСК); клинически значимый некроз миокарда не развивается, по данным ЭхоКГ наблюдается клинико-морфологическая сохранность миокарда. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высо-

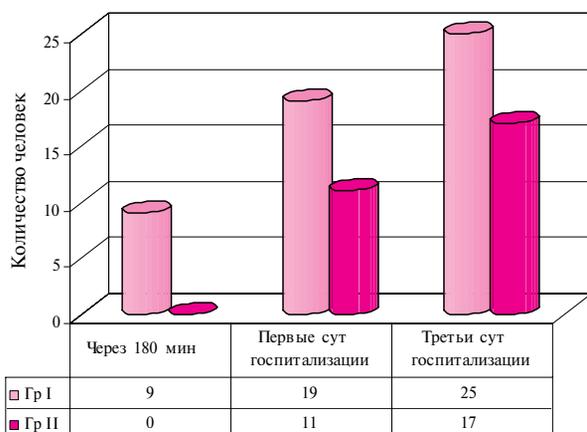


Рис. 3 Смещение сегмента ST на изолинию.

Таблица 5

Ранние осложнения ИМ		
Осложнение	Гр. I	Гр. II
Всего, абс (%)	15 (57,7 %)	20 (71,4 %)
экстрасистолия, абс (%)	7 (26,9 %)	8 (28,5 %)
повышение температуры, абс (%) тела	4 (15,4 %)	4 (14,2 %)
АВ-блокада I ст., абс (%)	4 (15,4 %)*	-
АВ-блокада II-III ст., абс (%)	-	6 (21,4 %)*
ФП, абс (%)	2 (7,6 %)	3 (10,7 %)
синдром Фредерика, абс (%)	-	2 (7,1 %)
рецидив ИМ	-	2 (7,1 %)

Примечание: * — $p < 0,05$; ст. — степень; ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 6

Поздние осложнения ИМ		
Осложнение	Гр. I	Гр. II
Всего, абс (%)	5 (19,2 %)	15 (53,6 %)*
перикардит	1 (3,8 %)	4 (14,3 %)
пневмония	1 (3,8 %)	3 (10,7 %)
синдром Дресслера	1 (3,8 %)	2 (7,1 %)
блокада ножек пучка Гиса	1 (3,8 %)	4 (14,3 %)
АВ-блокада II ст.	1 (3,8 %)	-
Стенокардия при выписке	-	4 (14,3 %)*

Примечание: * — $p < 0,05$.

кой эффективности госпитальной ТЛТ препаратом алтеплаза по ускоренной схеме введения.

Выводы

ТЛТ в раннем периоде улучшает клиническое течение ИМ: способствует скорейшему купированию симптомов ИМ и СН.

Литература

1. Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В. и др. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включённых в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС за период с 01.01.2009 по 31.01.2009.
2. Руда М.Я. Организация помощи больным с ОКС на догоспитальном и госпитальном этапах. Доклад на Всероссийской конференции "Прогресс кардиологии и снижение сердечно-сосудистой смертности". Москва, 3 июня 2008 г.
3. Hasai D, Begar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of acute coronary syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 15: 1190-201.
4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909-45.

Динамика показателей биохимических маркеров ИМ более выражена при ТЛТ, чем при традиционной терапии.

При ТЛТ имеет место более быстрая положительная динамика сегмента ST на ЭКГ.

ТЛТ сокращает сроки нахождения пациента в ПИТ и реанимации.

Поступила 28/02-2011

Ассоциации между С-реактивным белком и социально-демографическими показателями у москвичей 55 лет и старше

С.А. Шальнова^{1,2*}, В.А. Жукова², В.А. Метельская², А.Д. Деев², М.Б. Худяков²,
А.Л. Александри², Ю.А. Баланова², А.В. Капустина², В.В. Константинов²,
С.К. Кукушкин², И.Н. Лельчук², Е.В. Платонова², М.А. Школьникова³

¹ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России; ²ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России; ³ФГУ Научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

C-reactive protein and sociodemographic parameters in Moscow residents aged 55 years and older

S.A. Shalnova^{1,2*}, V.A. Zhukova², V.A. Metelskaya², A.D. Deev², M.B. Khudyakov²,
A.L. Aleksandri², Yu.A. Balanova², A.V. Kapustina², V.V. Konstantinov², S.K. Kukushkin²,
I.N. Lel'chuk², E.V. Platonova², M.A. Shkolnikova³

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²State Research Centre for Preventive Medicine; ³Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery. Moscow, Russia

Цель. Высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) рассматривается в настоящее время как значимый маркер риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Впервые оценить популяционные характеристики вчСРБ в выборке москвичей возрастной категории ≥ 55 лет.

Материал и методы. В анализ включены 1851 человек, с откликом 65 %, которые были обследованы в рамках проекта "Стресс, Старение и Здоровье в России".

Результаты. Распределение СРБ в популяции мужчин и женщин практически одинаково и смещено в сторону высоких значений. Размах значений СРБ от минимального до максимального составляет у мужчин: 0,5-69,5 мг/дл, для женщин: 0,5-75 мг/л, медиана равна 1,5 мг/л. Средние уровни СРБ у мужчин несколько выше, чем у женщин, и составляют $3,4 \pm 0,19$ и $3,1 \pm 0,15$ соответственно ($p=0,36$). В целом в выборке не отмечено возрастной динамики средних уровней СРБ у мужчин и женщин. Распространенность высокого СРБ (>3 мг/л) с возрастом увеличивается от 31,2 % в наиболее молодой возрастной группе до 36,2 % у тех, кому уже ≥ 75 лет, не достигая статистической значимости. Острое воспаление (СРБ >10 мг/л) наблюдались у 85 человек (4,5 %), т. е. у 42 мужчин и 43 женщин. Отмечаются достоверные обратные ассоциации между статусом образования и СРБ. После стандартизации на пол и возраст низкий уровень образования остается значимым индикатором повышенного СРБ.

Заключение. В исследовании не получены ассоциации между СРБ полом и возрастом, однако лица с высоким и средним образовательным цензом имеют достоверно более низкий уровень этого показателя по сравнению с теми, у кого образовательный статус ниже среднего.

Ключевые слова: С-реактивный белок, распределение, пожилые, пол, возраст, образование.

Aim. High-sensitive C-reactive protein (hsCRP) is currently regarded as an important marker of cardiovascular disease (CVD). The aim of the study was to assess the population characteristics of hsCRP in the sample of Moscow residents aged 55 years and older.

Material and methods. The analysis included 1851 people (response rate 65 %), who participated in the SAHR (Stress, Aging, and Health in Russia) study.

Results. The hsCRP levels were similar in men and women, with the right-skewed distribution. The hsCRP values ranged from 0,5 to 69,5 mg/dl in men (median 1,5 mg/l), and from 0,5 to 75 mg/l in women (median 1,5 mg/l). The mean hsCRP levels were slightly higher in men than in women ($3,4 \pm 0,19$ vs. $3,1 \pm 0,15$, respectively; $p=0,36$).

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

[^{1,2}Шальнова С.А. (*контактное лицо) — ¹руководитель отдела планирования и координации научных исследований, ²в.н.с., ³Жукова В.А. — аспирант, ⁴Метельская В.А. — руководитель отдела, Ученый секретарь, ⁵Деев А.Д. — руководитель лаборатории биостатистики, ⁶Худяков М.Б. — ведущий инженер, ⁷Александри А.Л. — с.н.с., ⁸Баланова Ю.А. — с.н.с., ⁹Капустина А.В. — с.н.с., ¹⁰Константинов В.В. — в.н.с., ¹¹Кукушкин С.К. — в.н.с., ¹²Лельчук И.Н. — н.с., ¹³Платонова Е.В. — н.с., ¹⁴Школьникова М.А. — руководитель Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма].

Overall, there was no marked age-related dynamics of hsCRP levels in men or women. The prevalence of high hsCRP levels (>3 mg/l) non-significantly increased from 31,2 % in the youngest age group to 36,2 % in those aged 75 years and older. Acute inflammation (hsCRP levels >10 mg/l) was registered in 85 participants (4,5 %), including 42 men and 43 women. After adjustment for age and gender, the lower education level remained a significant predictor of hsCRP elevation.

Conclusion. No clear associations between hsCRP and age or gender were observed. However, participants with university and secondary education had significantly lower hsCRP concentrations, compared to their peers with education level lower than secondary.

Key words: C-reactive protein, distribution, elderly people, gender, age, education.

Уровень смертности в России остается одним из самых высоких среди населения развитых стран мира [1]. При этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют более половины (57 %) в структуре смертности от всех причин (ОС). Несмотря на некоторое снижение смертности, наблюдаемое в последние несколько лет, это соотношение сохраняется, делая ССЗ важнейшей проблемой не только для медицинского сообщества, но и для государства в целом [2].

Известно, что в основе большинства ССЗ чаще всего лежит атеросклероз, который протекает бессимптомно в течение многих лет и, как правило, достаточно выражен к моменту появления клинических симптомов. После известных работ Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова в начале прошлого века о роли холестерина (ХС) в развитии атеросклероза, теория развития атеросклероза много раз переживала взлеты и разочарования.

Начиная с 70-х годов прошлого столетия, независимо друг от друга стали появляться первые исследования, показывающие взаимосвязь между вялотекущим хроническим воспалением и прогрессированием атеросклероза. С появлением высокочувствительного (вч) метода определения С-реактивного белка (СРБ), стало возможным выявлять низкие значения показателя, отражающие субклиническое воспаление. Как следствие этого появилось большое количество исследований о взаимосвязи вчСРБ с ССЗ. В 1999г была высказана гипотеза, что атеросклероз представляет собой последовательность клеточных и молекулярных реакций, свидетельствующих о его воспалительной природе, от появления липидных пятен, до разрушения атеросклеротической бляшки (АБ) и развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3].

Большинство этих осложнений появляется в возрасте > 60 лет, поскольку этот возраст традиционно ассоциируется с увеличивающимся бременем атеросклероза [4].

Следует отметить, что в настоящее время во всех странах наблюдается увеличение доли пожилого населения. В 2009г число пожилых людей составило 21,6 % от населения России, а доля лиц пенсионного возраста в смертности от ССЗ — 84 % [2]. Поэтому проблема выявления состояний высокого риска среди этой части популяции весьма актуальна.

Целью настоящей работы было изучение распределения вчСРБ в случайной выборке москвичей в воз-

расте ≥ 55 лет и его зависимость от пола, возраста и статуса образования.

Материал и методы

В работе представлены результаты одномоментного исследования, которое является частью проспективного популяционного исследования “Стресс, Старение и Здоровье в России” SAHR (The Stress, Aging and Health Study in Russia) [5]. Представительная выборка формировалась из числа лиц, обследованных в разные годы на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦПМ). В анализ включили 1851 человека с откликом 65 %.

Все обследованные опрашивались по стандартной анкете, включающей, в т.ч. социально-демографические характеристики — пол, возраст, уровень образования. По уровню образования обследованных относили к одной из 3 групп (гр.): ниже среднего, среднее, выше среднего. Уровень вчСРБ в образцах замороженной плазмы пациентов определяли высокочувствительным иммунотурбометрическим методом ELISA. Кровь пациенты сдавали однократно, утром натощак. Более подробно протокол исследования был опубликован ранее [5].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГУ ГНИЦПМ Минздравсоцразвития России. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

При статистической обработке данных использовали систему статистического анализа и извлечения информации — SAS (версия 6.12) и статистический пакет SPSS. Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, и т. д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ), логистическая регрессия.

Результаты

Средний возраст участников составил $69,8 \pm 8$ лет. Мужчины более равномерно представлены в каждой возрастной группе: 32,2 %, 36,1 %, 31,6 %, соответственно (таблица 1). Примерно треть женщин относятся к возрастной категории 55-64 года, однако в возрасте ≥ 75 женщин зарегистрировано почти в 3 раза меньше, чем в предыдущем возрастном диапазоне (65-74 лет). Обследованная популяция москвичей характеризуется довольно высоким социальным статусом, о чем свидетельствует уровень образования. Больше половины мужчин и женщин имели высшее

Некоторые социально-демографические характеристики обследованной выборки

Показатель	Мужчины	Женщины	Всего
Число включенных в анализ, n (%)	887 (47,9)	964 (52,1)	1851
Возрастные гр, n (%)			
55-64 лет	286 (32,2)	345 (35,8)	631 (34,1)
65-74 лет	321 (36,2)	460 (47,7)	781 (42,2)
75+ лет	280 (31,5)	159 (16,5)	439 (23,7)
Образование, n (%)			
Ниже среднего	114 (12,9)	84 (8,7)	198 (10,7)
Среднее	306 (34,5)	338 (35,1)	644 (34,8)
Выше среднего	467 (52,6)	542 (56,2)	1009 (54,5)

образование – 52,7 % и 56,2 %, соответственно, немного более трети мужчин и женщин имели среднее образование – 34,5 % и 35,6 %, соответственно. Женщин с образовательным статусом ниже среднего было несколько меньше, чем мужчин. В целом в выборке женщины более образованы.

На рисунках 1 и 2 показано, что распределение популяции мужчин и женщин по уровню вчСРБ практически одинаково и смещено вправо, в сторону высоких значений. Размах значений вчСРБ от минимального до максимального составляет у мужчин: 0,5–69,5 мг/дл, у женщин: 0,5–75 мг/л, медиана равна 1,5 мг/л (таблица 2). Средние уровни вчСРБ у мужчин чуть выше, чем у женщин и составляют $3,4 \pm 0,19$ и $3,1 \pm 0,15$ соответственно. Однако различия между полами статистически недостоверны ($p=0,36$).

Средние уровни вчСРБ несколько увеличиваются с возрастом у мужчин, и не изменяются у женщин. В целом в выборке не отмечено возрастной динамики средних уровней СРБ (таблица 3). В то же время отмечаются достоверные обратные ассоциации между образованием и вчСРБ: снижение средних уровней вчСРБ при увеличении образовательного статуса мужчин ($p=0,001$) и женщин ($p=0,015$).

Распространенность вчСРБ (>3 мг/л) с возрастом увеличивается от 31,2 % в наиболее молодой возрастной гр. до 36,2 % у тех, кому уже ≥ 75 лет, также не достигая статистической значимости между возрастными гр. В гр. 65–74 лет наблюдается снижение

этого показателя до 28,4 %. Ассоциации этого показателя с возрастом у мужчин и женщин, представленные на рисунке 3, статистически недостоверны.

В то же время частота повышенного уровня вчСРБ была достоверно ниже у мужчин и женщин с высшим образованием – 24,6 % и 29,0 % соответственно, в сравнении с лицами, имеющими низкий образовательный статус – 40,4 % и 42,9 % соответственно (рисунок 4).

Для оценки зависимости изучаемых показателей и вчСРБ использовался логистический регрессионный анализ, куда вчСРБ > 3 мг/л включали в качестве зависимой переменной. В таблице 4 показано отсутствие значимых ассоциаций с полом и возрастом. В то же время после стандартизации по полу и возрасту снижение уровня образования остается значимым индикатором повышения вчСРБ. У лиц с низким образовательным цензом на 40 % выше вероятность выявления повышенного уровня вчСРБ по сравнению с теми, кто имел среднее образование ($p=0,003$), и на 80 % выше, чем у тех, кто закончил институт ($p=0,0004$).

Распределение обследованных в гр. сердечно-сосудистого риска (ССР), согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца и Центра по контролю за заболеваниями [6], показало практически одинаковую частоту гр риска у мужчин и женщин (таблица 5). Примерно каждый четвертый обследованный относится к гр. высокого риска. Острое воспа-

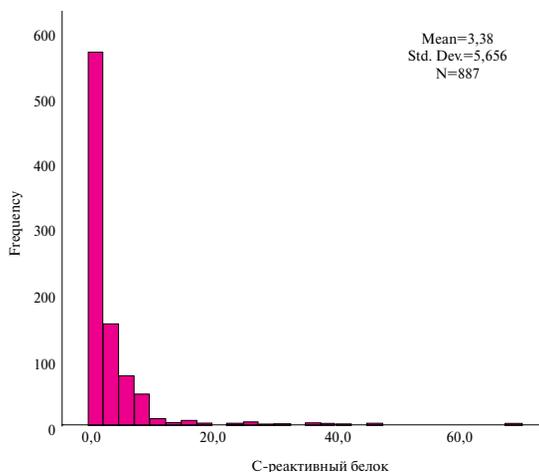


Рис. 1 Частотное распределение СРБ у мужчин

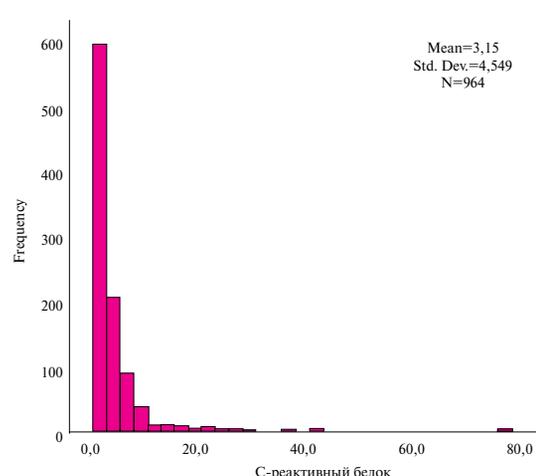


Рис. 2 Частотное распределение СРБ у женщин.

Таблица 2

Характеристика показателей распределения СРБ в популяции мужчин и женщин в возрасте ≥ 55 лет

Пол	N	Me	M	Std	SE	Min	5 %	95 %	Max
Мужчины	887	1,5	3,4	5,65	0,19	0,5	0,5	9,5	69,5
Женщины	964	1,5	3,1	4,56	0,15	0,5	0,5	9,0	75,0

Примечание: N — число наблюдений; Me — медиана; M — среднее; Std — стандартное отклонение; SE — стандартная ошибка; Min — минимальное значения; Max — максимальное значение.

Таблица 3

Средние уровни СРБ (мг/дл) в зависимости от пола, возраста и образования

Показатели	Мужчины	Женщины	Всего
Возраст			
55-64 лет	3,5 ± 0,3	3,4 ± 0,24	3,5 ± 0,20
65-74 лет	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,2	2,9 ± 0,19
75+ лет	3,9 ± 0,3	2,9 ± 0,4	3,4 ± 0,25
Образование			
Ниже среднего	4,1 ± 0,5	3,8 ± 0,5	4,0 ± 0,41
Среднее	3,9 ± 0,3	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,23
Выше среднего	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,2	2,8 ± 0,40

ление (вчСРБ >10 мг/л) наблюдалось у 85 (4,5 %) человек с одинаковой частотой среди мужчин (n=42) и женщин (n=43).

Обсуждение

Смертность от ССЗ в российской популяции в несколько раз выше, чем в странах Европы и США. Эти различия не полностью объясняются распространенностью традиционных факторов риска (ФР), поэтому поиски новых показателей, независимо влияющих на сердечно-сосудистое здоровье, всегда актуальны. ВчСРБ рассматривается в настоящее время как значимый маркер риска ССЗ [7-10], хотя это утверждение все еще не бесспорно [11,12].

Детальное описание популяционных распределений вчСРБ в России до сих пор не было представлено в литературе, хотя выявление особенностей распределения может быть полезным для понимания влияния вчСРБ на возможное снижение ССР. В частности, результаты исследования JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) показали, что при профилактическом лечении розувастатином можно достичь

существенного снижения риска ССО (47 %) у лиц > 50 лет, с низким уровнем ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и повышенным содержанием СРБ [13]. Следует отметить, что в исследовании JUPITER в качестве порогового значения использовался уровень вчСРБ > 2 мг/л, что ниже популяционного показателя среди пожилых москвичей.

В настоящей работе впервые представлены характеристики вчСРБ в популяции пожилого российского населения. Распределение этого показателя смещено вправо, и кривая распределения одинакова у мужчин и женщин. Медиана составила 1,5 мг/л у лиц обоего пола. Аналогичный сдвиг распределения СРБ был показан и в других исследованиях. Известно, что 55-80 % распределения относились к уровню СРБ < 2 мг/л, который при рутинном определении СРБ используется для наблюдения активного воспаления, инфекции или повреждения тканей [14]. Интересные результаты приводят [15] при одновременном анализе данных, полученных в Глазго и Аугсбурге. Распределение СРБ было одинаковым у мужчин и женщин в популяциях Глазго и Аугсбурге, хотя в Глазго концентрации СРБ были несколько

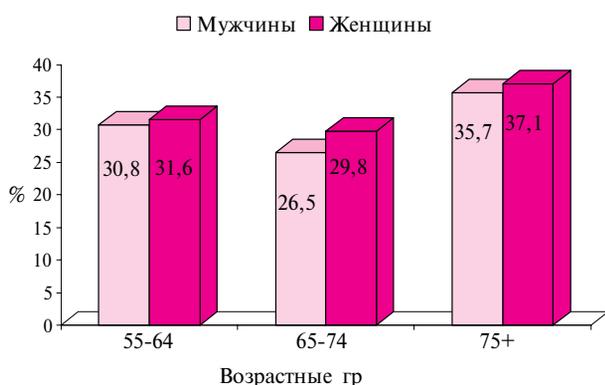


Рис. 3 Распространенность высокого СРБ (>3 мг/л) в зависимости от возраста.

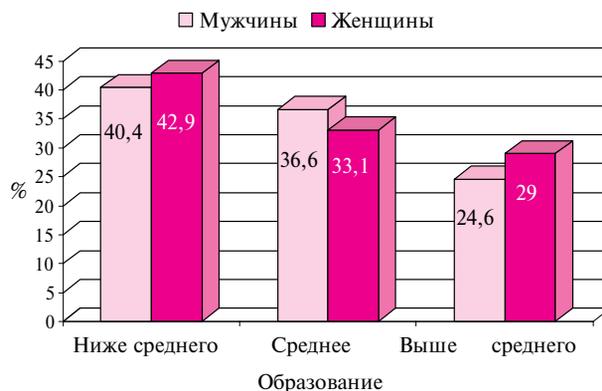


Рис. 4 Распространенность высокого СРБ (>3 мг/л) в зависимости от уровня образования.

Таблица 4

Ассоциации высокого СРБ (>3 мг/л) с полом, возрастом и образованием
(логистический регрессионный анализ)

Независимые переменные	ОШ	95 % ДИ	P
Пол			
Женщины	1		
Мужчины	1,119	0,912; 1,373	0,28
Возраст			
55-64	1		
65-74	0,917	0,725; 1,158	0,47
75+	1,239	0,941; 1,630	0,13
Образование			
Выше среднего	1		
Среднее	1,400	1,124; 1,744	0,003
Ниже среднего	1,795	1,298; 2,486	0,0004

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

Таблица 5

Распределение популяции по гр риска СРБ

Показатели риска СРБ (мг/л)	Мужчины		Женщины		Вся выборка	
	n	%	n	%	n	%
Низкий ≤ 1	308	34,7	284	29,5	592	32
Умеренный >1 и ≤3	299	33,7	362	37,6	661	35,7
Высокий >3 и ≤10	238	26,8	275	24,4	513	26,7
Острое воспаление >10	45	4,7	43	4,5	85	4,6

выше, чем в Аугсбурге. По-видимому, следует считать такую смещенную форму кривой распределения СРБ естественной, и можно обсуждать лишь, насколько выражено смещение и протяженность плато высоких значений. В частности, японская популяция характеризуется более выраженным смещением, с медианой 0,12 мг/л 94 % популяции находится ниже уровня СРБ 2 мг/л [16]; а медиана распределения СРБ в популяции австралийских аборигенов составляла 3,0 г/л. Причем, в анализ включали и данные детского населения в возрасте > 5 лет, у которых значения медианы варьировали от 1,1 мг/л до 2, мг/л [17].

В литературе приводятся противоречивые данные, касающиеся ассоциаций между СРБ и полом. В уже упомянутом исследовании [16] мужчины имели более высокий уровень СРБ по сравнению с женщинами (0,83 мг/л vs 0,59 мг/л). Авторы полагают, что это может отражать большую насыщенность мужской популяции ФР. С другой стороны, в одномоментном исследовании 400 мужчин и женщин в возрасте ≥65 лет показано, что мужчины и женщины имели аналогичные уровни СРБ [18], тогда как другие исследователи отметили более высокий уровень СРБ у женщин, чем у мужчин [19,20]. Причины этих различий не ясны. Однако обсуждается вовлеченность гормон-заместительной терапии, менопаузы и ожирения у женщин и большая распространенность курения у мужчин. Низкий уровень СРБ в японском исследовании отражает более низкую частоту коронарной болезни сердца (КБС) у жителей Японии.

В московской популяции в возрастной категории ≥ 55 лет средний уровень вчСРБ составил 3,1 мг/л

у мужчин и 3,4 мг/л у женщин, что сопоставимо с данными, полученными в выборке пожилых американцев (средний возраст 74,3±2,7 лет), 3,26±5,3 мг/л и 3,26±5,11 соответственно [21]. При анализе ряда исследований мужчин и женщин среднего возраста оказалось, что у них содержание СРБ ниже, чем у пожилых и колеблется от 1,5 до 2,0 мг/л [13,22]. Иначе говоря, преобладание хронических болезней в старшем возрасте может быть связано с более высоким СРБ. Высокий уровень СРБ, обнаруженный у обследованных SAHR, также может быть результатом соматической патологии, связанной с воспалением у пожилых пациентов.

В представленном исследовании не было получено ассоциаций между возрастом и вчСРБ в отличие от большинства зарубежных работ. При анализе результатов British Heart Study [22] наблюдалось увеличение медианы СРБ с 1,27 мг/л у мужчин 60-64 лет до 1,99 мг/л в возрасте 75-79 лет. Одновременно не было найдено достоверных различий между СРБ и возрастом [23].

Наиболее согласованная позиция отмечается при анализе связи содержания вчСРБ и образовательного ценза.

Большинство исследователей считает, что имеется обратная ассоциация между СРБ и образовательным статусом, причем это справедливо и для мужчин, и для женщин. При анализе [24] 11 исследований, в которых оценивалась взаимосвязь образования и уровня СРБ, в 10 была найдена обратная зависимость. Следует отметить, что добавление других факторов в модель (курение, ожирение, употребле-

ние алкоголя) зачастую ослабляет эту зависимость, делая ее недостоверной. Было обнаружено, что мужчины с низким образовательным цензом имели более высокое содержание СРБ, чем высокообразованные мужчины, однако эти ассоциации становились недостоверными после стандартизации по курению, ожирению и алкоголю [25]. Аналогично, лица с высоким и средним образованием имели меньший уровень СРБ, но при стандартизации на индекс массы тела (ИМТ), курение и физическую активность достоверность исчезала [26]. В настоящем исследовании обратная зависимость между вЧСРБ и образованием после стандартизации по полу и возрасту сохранялась.

Литература

1. The World Health Report 2002: Reducing risks Promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. Демографический ежегодник России. Стат. сб./ Росстат. Москва 2010; 525 с.
3. Ross R. Atherosclerosis an Inflammatory disease *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 115-26.
4. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Prevalence and incidence of cardiovascular disease in 1160 older men and 2464 older women in a long-term health care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M45-6.
5. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov V. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR) *BMC Public Health* 2009; 9: 293.
6. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
7. Ridker PM, Bassuk SS, Toth PP. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease: evidence and clinical application. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 341-9.
8. Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2-4.
9. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003; 107: 370-1.
10. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
11. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
12. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med* 2004; 350: 1450-2.
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al for the JUPITER Study Group Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
14. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
15. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 934-8.
16. Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, et al. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population: Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1183-90.
17. Wang Zh, Hoy WE. Population distribution of high sensitivity C-reactive protein values in Aboriginal Australians: a comparison with other populations. *Clin Biochem* 2006; 39: 277-81.
18. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2167-76.
19. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
20. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971-7.
21. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM et al. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and the Calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003; 108: 161-5.
22. Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG, et al. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. *J Thromb Haemost* 2006; 4(5): 982-7.
23. Rafai N, Ridker P. Population distribution of C-reactive protein in apparently healthy men and woman in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem* 2003; 49: 666-9.
24. Dhingra R, Gona Ph, Byung-Ho Nam. C-Reactive Protein, Inflammatory Conditions and Cardiovascular Disease Risk. *Am J Med* 2007; 120(12): 1054-62.
25. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Mannino DM. Population Distribution of High-Sensitivity C-reactive Protein among US Men: Findings from National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Clin Chem* 2003; 49: 686-90.
26. Bo S, Gentile L, Ciccone G, et al. The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 515-24.

Заключение

Распределение уровня вЧСРБ в популяции москвичей в возрасте ≥ 55 лет смещено в сторону высоких значений и практически идентично у мужчин и женщин; гендерные различия отсутствуют. Анализ продемонстрировал отсутствие связи с возрастом. В то же время даже после стандартизации по полу и возрасту отмечаются обратные ассоциации вЧСРБ и образовательного статуса. Высокий уровень образования сопряжен с низким уровнем хронического воспаления, которое характерно для активного атерогенеза.

Благодарности: Исследование выполнялось по гранту Biodemography of Disease and Death in Moscow, grant # R01 AG026786, NIA, 2006/09-2011/08.

Новые возможности триметазида МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового, рандомизированного исследования ПЕРСПЕКТИВА (часть II)

М.Г. Бубнова^{1*}, Д.М. Аронов¹, Р.Г. Оганов Р.Г.¹, О.Г. Рудоманов² (от имени участников исследования)**

¹ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздрава России, г. Москва. ²ПАО «Лаборатории Сервье»

New potential of Trimetazidine MB for coronary heart disease treatment in the real-world clinical practice: results of the Russian multi-centre randomised study PERSPECTIVE (Part II)

M.G. Bubnova^{1*}, D.M. Aronov¹, R.G. Oganov¹, O.G. Rudomanov² (on behalf of the Study Group)**

¹- State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow; ²- Servier Laboratories

Цель. В рамках клинической части Российского многоцентрового, рандомизированного исследования оценить пользу и безопасность включения триметазида МВ в традиционную схему ведения больных стабильной стенокардией (СтСт) для оптимизации лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе и повышения приверженности лечению.

Материал и методы. В исследование был включен 981 больной СтСт II и III функционального класса (ФК) в сочетании с сопутствующими заболеваниями и синдромами — хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом 2 типа (СД-2), хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) курильщика. Всех больных распределяли в две группы: I группа (n=838) — больные, получавшие триметазидин МВ в дозе 70 мг/сут, разделенной на два приема, дополнительно к стандартной терапии; II группа (контроль) (n=143) — больные, находившиеся на стандартной терапии. Общая продолжительность лечения и наблюдения составила — 12 мес.

Результаты. В I группе отмечалось достоверное сокращение эпизодов стенокардии в нед на 42 % от исходного, (p<0,0001) через 2 мес и 70 % через 12 мес от исходного, (p<0,0001), а также количество приема таблеток нитроглицерина (Нтг) от 41 % (p<0,0001) до 68 % (p<0,0001), соответственно. Во II группе снижение эпизодов стенокардии и количества приема Нтг достоверно уменьшалось только к 6 мес и было менее выраженным. Это привело в I группе к увеличению в 7 раз числа больных с I ФК и сокращению в 1,8 раза с III ФК, тогда как в группе контроля видимых положительных изменений в распределении пациентов по ФК стенокардии не произошло. В I группе отмечено повышение фракции выброса левого желудочка на 2,4 % (p<0,001), уменьшение толщины межжелудочковой перегородки на 4,2 % (p<0,01) и задней стенки ЛЖ на 3,5 % (p<0,01). Во II группе динамики вышеперечисленных показателей не отмечено. Через 12 мес из I группы в 2 раза меньше пациентов, чем во II группе было госпитализировано в связи с ухудшением клинического состояния и нуждалось в группе инвалидности.

Заключение. Результаты Российского исследования ПЕРСПЕКТИВА продемонстрировали высокую клиническую эффективность и безопасность терапии триметазидином МВ в комплексе с оптимальной стандартной терапией при СтСт, сочетающейся с ХСН, СД-2 или ХОБЛ, дающие основания для более активного применения метаболической терапии в реальной практике врача.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, триметазидин МВ.

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

[Бубнова М.Г. (*контактное лицо) — проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии и лаборатории профилактики атеросклероза и тромбоза ГНИЦПМ; Аронов Д.М. — проф., рук. лаб. кардиолог. реабилитации отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ГНИЦПМ; Оганов Р.Г. — проф., академик РАМН, ГНИЦПМ; Рудоманов О.Г. — сотрудник ПАО «Лаборатории Сервье».].

Aim. As a clinical part of the Russian multi-centre randomised study, to assess the clinical benefits and safety of adding Trimetazidine MB to the standard treatment scheme in patients with stable angina (SA), in order to optimise their ambulatory therapy and improve their compliance.

Material and methods. The study included 981 patients with Functional Class (FC) II-III SA and various concomitant diseases and syndromes, such as chronic heart failure (CHF), Type 2 diabetes mellitus (DM-2), or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in smokers. All participants were divided into two groups: Group I (n=838) received standard therapy plus trimetazidine MB (70 mg/d, twice a day), while Group II (n=143) received standard therapy only. The treatment and follow-up phases lasted for 12 months.

Results. In Group I, the weekly number of angina attacks decreased by 42 % from the baseline at one month ($p<0,0001$), and by 70 % at 12 months ($p<0,0001$). The number of nitroglycerin (NTG) tablets taken decreased, respectively, by 41 % ($p<0,0001$) and 68 % ($p<0,0001$). In Group II, the decrease in angina attack number and NTG tablet number was significant only at 6 months and was less pronounced than in Group I. Therefore, in Group I, the number of patients with FC I increased by 7 times, while the number of FC III patients decreased by 1,8 times. No marked FC dynamics was observed in Group II. In Group I, left ventricular ejection fraction (LVEF) increased by 2,4 % ($p<0,001$), while interventricular septum and LV posterior wall thickness decreased, respectively, by 4,2 % ($p<0,01$) and 3,5 % ($p<0,01$). These parameters, however, did not change substantially in Group II patients. At 12 months, the number of patients hospitalised due to clinical decompensation, or becoming disable, was twice as high in Group II as in Group I.

Conclusion. The Russian “PERSPECTIVE” Study results demonstrated high clinical effectiveness and safety of Trimetazidine MB therapy, combined with standard treatment, in SA patients with CHF, DM-2, and COPD. Therefore, metabolic therapy could be more widely used in the real-world clinical settings.

Key words: Coronary heart disease, stable angina, trimetazidine MB.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — ведущая причина инвалидизации и высокой преждевременной смертности трудоспособного населения России [1]. Основным клиническим проявлением хронической ИБС является стенокардия. Результаты эпидемиологической части Российского исследования “ПЕРСПЕКТИВА” (Перспектива антиангинальной терапии в России. Предукал МВ в комплексной вторичной профилактике у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями) продемонстрировали, что к национальным особенностям когорты пациентов со стабильной стенокардией (СтСт), можно отнести преобладание более тяжелых (II и III) функциональных классов (ФК) стенокардии на фоне выраженного многососудистого атеросклеротического поражения [2]. Напротив, в популяции Европейских больных СтСт распространены I и II ФК стенокардии [3].

Одновременно нельзя не заметить те положительные тенденции в лечении больных СтСт, которые появились с момента окончания в 2001г международного исследования АТР (Angina Treatment Patterns Survey), в котором участвовали 9 стран Европы, в т. ч. 18 центров из России [4]. В эпидемиологической части исследования ПЕРСПЕКТИВА, проводимой в 2010г с участием 2768 больных СтСт, отмечалось сокращение количества пациентов с ≥ 10 и приступами СтСт в нед до 17,7 % vs 35,2 % в исследовании АТР-Survey [2]. При этом каждый второй пациент (58,3 %) в исследовании ПЕРСПЕКТИВА за последний мес имел < 5 приступов СтСт в нед. Заметно уменьшилось среднее количество таблеток нитроглицерина (Нтг) в нед, принятых для купирования приступа стенокардии, с 10,3 в исследовании АТР до 6,21 в исследовании ПЕРСПЕКТИВА. В 2010г по частоте эпизодов сте-

нокардии и приему таблеток Нтг больной СтСт в России приблизился к характеристике пациента из Европы, хотя и десятилетней давности [2].

С одной стороны, наметившаяся позитивная тенденция обусловлена повышением приверженности врачей Национальным рекомендациям: по данным исследования ПЕРСПЕКТИВА 88,8 % врачей в своей клинической практике придерживаются национальных рекомендаций и каждый третий меняет тактику ведения больного СтСт после ознакомления с рекомендациями. С другой стороны, в 2010г согласно исследованию ПЕРСПЕКТИВА произошли положительные изменения в структуре назначения лекарственных средств больным СтСт относительно данных 2001г в исследовании АТР: соответственно, β -адреноблокаторы (β -АБ) принимали 78,5 % пациентов (vs 67,8 %), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — 74,7 % (vs 77,1 %), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) — 9,5 % (vs 0,24 %), антагонисты кальция (АК) — 31,3 % (vs 35,6 %), гиполипидемические препараты — 72,7 % (vs 17,1 %) и ангиагреганты — 89,8 % (vs 82,7 %). На фоне такой комплексной терапии (68,5 % принимали ≥ 2 антиангинальных препарата) в исследовании ПЕРСПЕКТИВА зафиксировано уменьшение назначения нитропрепаратов до 53,3 % (в АТР 87,5 %) без какого-либо ухудшения клинического течения стенокардии. Напротив, течение СтСт в определенной степени улучшилось, чему также способствовало усиление основной терапии больных СтСт метаболитическим цитопротектором — триметазидином, который принимали 33,2 % от всех включенных в эпидемиологическую часть исследования ПЕРСПЕКТИВА (vs 23,9 % в АТР).

Включение триметазида модифицированного высвобождения (Предуктала МВ, Лаборатории Сервье, Франция) в основную терапию больных ИБС в исследовании ПЕРСПЕКТИВА — у каждого третьего при СтСт и у каждого второго после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) присутствует реальное отражение лучшего понимания практическими врачами необходимости метаболической терапии при ИБС и признание ее значимой антиангинальной эффективности для пациента. Согласно современным рекомендациям триметазидин МВ (Предуктал МВ) показан к назначению больным СтСт на любом этапе вторичной профилактики как для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (β -АБ, АК или нитратов), так и в качестве альтернативы им при непереносимости или противопоказаниях к применению [1,5].

В то же время, очевидно, что антиангинальная терапия больных СтСт на современном этапе нуждается в дальнейшей качественной модификации, направленной на последующее сокращение количества приступов стенокардии, перевод больных в разряд более легкого по тяжести ФК (в I и II) стенокардии, улучшение их качества жизни (КЖ) и прогноза.

В клинической части Российского исследования ПЕРСПЕКТИВА ставилась цель оценить клиническую пользу и безопасность включения триметазида МВ в традиционную схему ведения больных СтСт с сопутствующими заболеваниями и синдромами для оптимизации их лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе и повышения приверженности пациентов лечению.

Материалы и методы

В клиническую часть исследования ПЕРСПЕКТИВА был включен 981 больной СтСт в сочетании с сопутствующими заболеваниями и синдромами — хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом 2 типа (СД-2), хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) курильщика. Исследование было открытым, многоцентровым, рандомизированным, контролируемым в параллельных группах.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте 30-65 лет;
- ИБС, подтвержденная любым из нижеследующего: ИМ в анамнезе, и/или коронарной ангиографией, и/или перенесенными операциями аортокоронарного шунтирования (АКШ), транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБ АП), стентированием, а также с положительными результатами нагрузочных тестов, включая изотопную скintiграфию, с типичными для ишемии миокарда;
- СтСт II или III ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, причем диагноз должен быть поставлен не менее чем за 3 мес до включения;
- наличие одного из перечисленных сопутствующих заболеваний или синдромов:

– ХСН > I ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) — фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 40 %;

– СД-2 в стадии субкомпенсации по углеводному обмену;

– ХОБЛ курильщика (пациент курит > 10 лет и > 10 сигарет в день);

• подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

• стенокардия IV ФК;

• нестабильная стенокардия, ИМ, ТЛБАП, стентирование, операция АКШ, транзиторная ишемическая атака, мозговой инсульт в предшествующие 3 мес перед включением;

• выраженная ХСН с ФВ ЛЖ < 40 %

• СД-1 любого течения и СД-2 тяжелого течения;

• стойкое повышение систолического артериального давления (САД) > 180 мм.рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) > 110 мм.рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии (АГТ);

• женщины в период беременности или лактации;

• повышенная чувствительность к триметазидину (слова пациента)

• лечение триметазидином в течение последнего мес до включения в исследование;

• пациенты, которые, возможно, не будут выполнять предписаний врача;

• участие в других исследованиях в последние 3 мес перед включением.

Все больные, соответствующие критериям включения/исключения, распределялись в две группы:

I группа (n=838) — больные, получавшие триметазидин МВ (Предуктал МВ) в дозе 70 мг/сут, разделенной на 2 приема, дополнительно к стандартной терапии;

II группа (контроль) (n=143) — больные, находившиеся на стандартной терапии.

Во время исследования было разрешено использовать любую антиангинальную терапию (нитраты пролонгированного действия, β -АБ, АК), кроме триметазида МВ, любую иную сердечно-сосудистую терапию, а также любую терапию сопутствующих заболеваний и синдромов, которые имели место у пациента.

Критериями преждевременного прекращения исследования служили: отказ пациента от участия в исследовании и/или появление нежелательных явлений (НЯ), которые вынуждали врача к отмене препарата.

План обследования пациента включал: сбор анамнеза, антропометрические данные — рост, вес с вычислением индекса массы тела (ИМТ) кг/м², измерение офисного уровня АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС). Из инструментальных методов исследования больным выполнялись электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ) с определением ФВ ЛЖ сердца по методу Симпсона. Исследовали липидный спектр крови с определением (в ммоль/л) общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и вычисление ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) по формуле Friedwald WT. Осуществляли контроль за общим анализом крови, печеночными ферментами — аланинаминотрансферазой (АЛТ) и аспаратаминотрансферазой (АСТ), содержанием глюкозы крови.

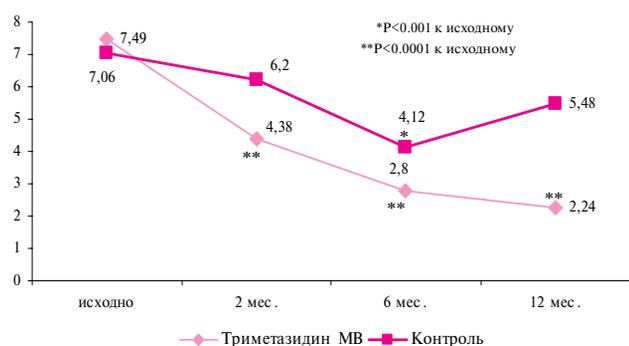


Рис.1 Динамика количества приступов стенокардии в нед в течение 12 мес лечения и наблюдения за больными СтСт (исследование ПЕРСПЕКТИВА).

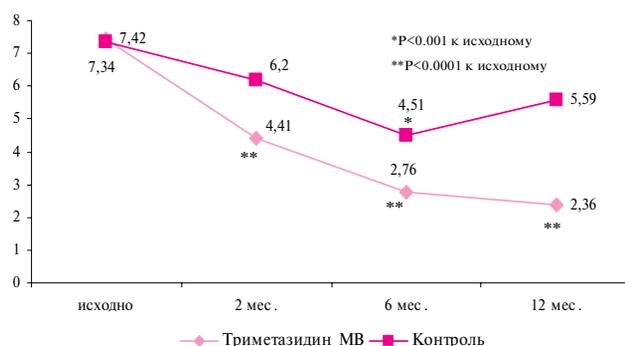


Рис.2 Динамика количества принимаемых таблеток Нтг в нед в течение 12 мес лечения и наблюдения за больными СтСт (исследование ПЕРСПЕКТИВА).

Оценивали эффективность и переносимость лечения врачом и больным по четырем градациям: от “отлично” до “плохо”. В ходе исследования пациенты заполняли дневник самоконтроля приступов стенокардии и приема таблеток Нтг для купирования приступов или их профилактики.

Больные обеих групп приходили на визит к врачу через 2, 6 и 12 мес. Общая продолжительность лечения и наблюдения составила — 12 мес.

При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квинтилей и ранговых статистик и т. д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$. Были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ). Статистический анализ был выполнен к.ф.м.н.Девевым А.Д (ГНИЦ ПМ).

Результаты

Общая клиническая характеристика больных

Больные двух групп не различались по основным характеристикам: возрасту, частоте артериальной гипертензии (АГ), ХСН, СД-2, степени ожирения (Ож) (таблица 1). Практически половину включенных в исследование больных составляли женщины (I группа- 50 % и II группа — 46,1 %).

Длительность существования СтСт у больных I и II групп была: < 5 лет у 32,2 % и 31 % больных; 5-10 лет — у 46,8 % и 44,2 %; > 10 лет — у 21 % и 24,8 %, соответственно. Между группами не было различий по количеству приступов стенокардии в нед и ФК (каждый третий пациент имел III ФК стенокардии) (таблица 1). Практически каждый третий больной к моменту включения в исследование перенес ИМ.

В качестве стандартной терапии больные СтСт двух групп принимали антиагреганты, β -АБ, ИАПФ, нитраты пролонгированного действия, АК и диуре-

Таблица 1

Характеристика больных СтСт с сопутствующими заболеваниями и симптомами (исследование ПЕРСПЕКТИВА)

Показатели	I группа (n=838)	II группа (n=143)	Достоверность (p)
Возраст, лет	56,8 ± 0,2	56,4 ± 0,5	нд
Мужчины, (%)	50	53,9	нд
АГ, (%)	93,5	93,6	нд
ХСН, (%)	84,5	83,3	нд
ИМ в анамнезе, (%)	30,4	27,3	нд
ФК стенокардии, (%)			
II	69,3	70,6	нд
III	30,7	29,4	нд
Количество приступов стенокардии в нед.	7,49 ± 0,28	7,06 ± 0,59	нд
Количество приема Нтг в нед.	7,42 ± 0,30	7,34 ± 0,74	нд
СД-2, (%)	33,4 (268)	22,1 (30)	нд
ИМТ, кг/м ²	29,7 ± 0,2	29,1 ± 0,4	нд
САД, мм рт.ст.	143,8 ± 0,6	146,0 ± 1,3	нд
ДАД, мм рт.ст.	87,8 ± 0,3	88,8 ± 0,7	нд
ЧСС, уд/мин.	73,5 ± 0,3	73,7 ± 0,8	нд

Примечание: нд — недостоверно.

тики (Д). Между группами достоверные различия отсутствовали.

Больные обеих групп не различались по уровню АД и величине ЧСС (таблица 1). Обращает на себя внимание наличие АГ у большинства пациентов. При этом средний уровень САД и средняя величина ЧСС, несмотря на проводимую терапию (95,6 % больных в I группе и 94,4 % больных II группы получали ≥ 3 препаратов) превышали рекомендуемые целевые значения данных показателей. Это также могло поддерживать большую частоту приступов стенокардии у больных на момент включения в исследование: в I группе — $7,49 \pm 0,28$ приступов в нед и во II группе — $7,06 \pm 0,59$ приступов в нед.

Оценка антиангинальной эффективности триметазида МВ

Добавление триметазида МВ к стандартной терапии больных СтСт (I группа) привело к достоверному ($p < 0,0001$) сокращению количества приступов стенокардии в нед через 2 мес на 42 % (рисунок 1). К 6 мес произошло заметное усиление антиангинального эффекта препарата — уменьшение количества приступов стенокардии в неделю составило 63 % ($p < 0,0001$). К 12 мес лечения сокращение частоты приступов стенокардии в нед стало еще более выраженным — на 70 % от исходного ($p < 0,0001$). Это наглядно подтверждает важность длительного приема триметазида МВ больными СтСт.

В группе контроля, находившейся исключительно на стандартной терапии, достоверное снижение количества приступов стенокардии у больных СтСт отмечалось только к 6 мес, и оно было меньше в 1,5 раза, всего на 42 %, ($p < 0,001$), чем на триметазидине МВ (рисунок 1). Очевидно, одной из причин имевшейся положительной динамики по сокращению эпизодов стенокардии в контрольной группе к 6 мес явились контроль состояния пациента со стороны врача и повышение его приверженности терапии. В последующий период наблюдения (6-12 мес), когда пациенты не обращались к врачу, количество эпизодов стенокардии у них возвращалось к исходной величине. С другой стороны, нельзя исключить вероятность развития толерантности к нитратам, которые принимали пациенты.

В группе больных, принимавших триметазидин МВ в составе стандартной терапии, наблюдалось достоверное снижение количества принимаемых таблеток Нтг в нед ко 2 мес на 41 % ($p < 0,0001$) с последующим их сокращением к 6 мес до 63 % ($p < 0,0001$) и к 12 мес до 68 % ($p < 0,0001$) от исходного (рисунок 2). Это подтверждает пользу длительного назначения триметазида МВ больным СтСт для улучшения течения ИБС и КЖ.

В группе контроля достоверное сокращение количества принимаемых таблеток Нтг на 39 %

($p < 0,001$) обнаружено только к 6-му месяцу, однако, это в 1,6 раза меньше, чем у принимавших триметазидин МВ (рисунок 2). В тоже время в период с 6 до 12 мес., в этой группе больных количество таблеток Нтг, принимаемых для купирования приступа стенокардии, возвращалось к исходному значению в отличие от группы больных, получавших триметазидин МВ.

В результате 12-месячного комплексного лечения больных СтСт, включающего триметазидин МВ, произошло существенное улучшение ФК стенокардии: количество больных с I ФК увеличилось в 7 раз, а количество больных с III ФК уменьшилось в 1,8 раза. В противоположность этому, в группе контроля видимых положительных изменений в распределении пациентов по ФК стенокардии не произошло.

Оценка динамики уровней АД, ЧСС и ЭКГ

В процессе наблюдения за больными на всех визитах оценивали ИМТ: его величина оставалась стабильной в обеих группах в течение 12 мес.

Среди пациентов, включенных в исследование ПЕРСПЕКТИВА, преобладающее большинство имело АГ: в группе триметазида МВ — у 93,5 % и в группе контроля у 93,6 % больных. На фоне проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) в обеих группах через 12 мес отмечено достоверное ($p < 0,0001$) и одинаковое снижение уровня АД: в группе Предуктал МВ на 11/6,5 мм рт.ст. (до 132/81 мм рт.ст.) и в группе контроля на — 10,6/6,1 мм рт.ст. (до 136/84 мм рт.ст.), т. е. до рекомендуемых целевых уровней.

Величина ЧСС, определяемая врачом на визитах больного, достоверно снижалась в обеих группах от исходного к 12 мес: в I группе с $73,5 \pm 0,34$ до $69,4 \pm 0,34$ уд/мин ($p < 0,0001$) и во II группе с $73,4 \pm 0,78$ до $70,9 \pm 1,1$ уд./мин. ($p < 0,01$).

Уменьшение ЧСС при присоединении триметазида МВ к стандартной терапии подтверждалось данными ЭКГ: через 2 мес с $72 \pm 0,5$ уд/мин до $70 \pm 0,5$ уд/мин ($p < 0,0001$) и через 12 мес до $69,3 \pm 0,6$ уд/мин., т. е. — 2,7 уд./мин от исходного, ($p < 0,0001$) в отличие от больных контрольной группы — (исходно ЧСС — $69 \pm 1,0$ уд/мин и через 12 мес — $69,3 \pm 1,44$ уд/мин).

У больных из группы триметазида МВ на ЭКГ через 12 мес, обнаружена динамика корригируемого QT интервала в виде его достоверного уменьшения относительно исходного с $0,39 \pm 0,05$ сек до $0,34 \pm 0,14$ сек (- 12,8 %, $p < 0,05$) в отличие от группы контроля. Изменения интервала PQ и ширины комплекса QRS в процессе 12-месячного наблюдения за больными обеих групп отсутствовали.

Оценка изменений параметров ЭхоКГ

В исследовании ПЕРСПЕКТИВА изучалось влияние стандартной терапии или ее комбинации с триметазидином МВ на показатели ЭхоКГ. Добавление триметазида МВ к базовой терапии

Триметазидин МВ

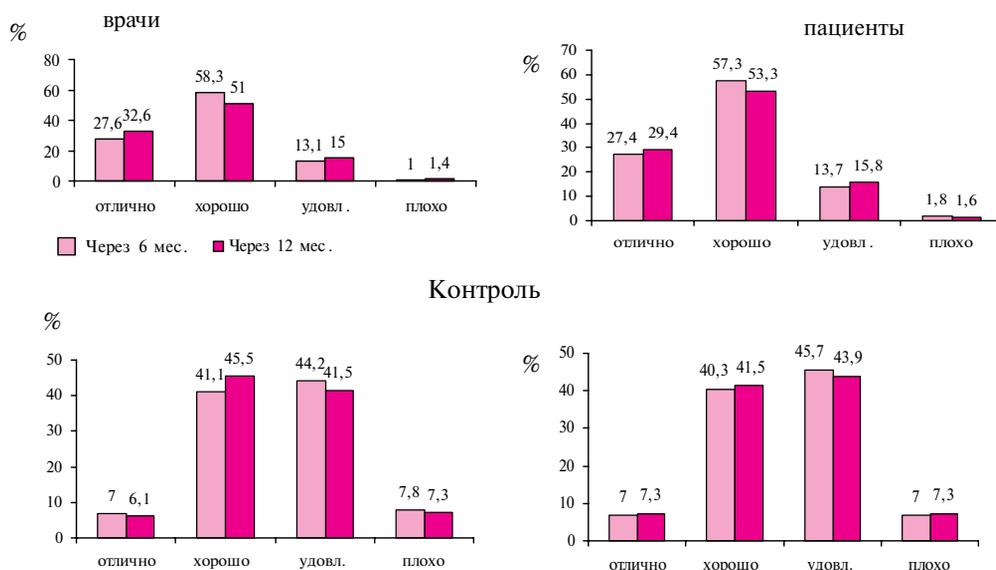


Рис. 3 Эффективность лечения в течение 12 мес. больных СтСт, оцениваемая врачом и пациентом (исследование ПЕРСПЕКТИВА).

больных СтСт, сочетающейся с другой патологией, через 6 мес привело к достоверному повышению ФВ ЛЖ на 2,2 % ($p < 0,001$), которое сохранялось в последующие мес приема метаболического цитопротектора — через 12 мес повышение ФВ ЛЖ составило 2,4 % от исходного ($p < 0,001$). В противоположность этому, в контрольной группе изменений ФВ ЛЖ отмечено не было.

Динамики со стороны таких параметров ЭхоКГ как конечный систолический и конечный диастолический размеры, ударный объем в обеих группах отсутствовали.

В тоже время в I группе больных к 12 мес произошло хотя и малое, но достоверное уменьшение толщины межжелудочковой перегородки с $1,19 \pm 0,11$ см до $1,14 \pm 0,12$ см (-4,2 %, $p < 0,01$) и задней стенки ЛЖ с $1,13 \pm 0,09$ см до $1,09 \pm 0,11$ см (-3,5 %, $p < 0,01$) в отличие от II группы. Следует отметить, что первые достоверные положительные сдвиги со стороны этих показателей были зафиксированы к 6 мес лечения триметазидином МВ.

Оценка биохимических параметров

В обеих группах больных отмечалось достоверное снижение уровня ОХС крови к 12 мес наблюдения: в I группе на 11,2 % ($p < 0,0001$) и во II группе на 6,9 % ($p < 0,05$), что может быть обусловлено приемом больными гиполипидемических препаратов.

Концентрация ХС ЛНП в сыворотке крови снижалась в I группе к 6 мес на 13,6 % ($p < 0,0001$) и оставалось на этом же уровне к 12 мес. Во II группе содержание ХС ЛНП уменьшалось только к 6 мес на 9,2 % ($p < 0,01$), а к 12 мес возвращалось к исходному значению. Динамика содержания ТГ и ХС ЛВП в сыворотке крови отсутствовали.

С целью оценки безопасности проводимого в течение 12 мес лечения у больных СтСт, сочетающейся с другой патологией и синдромами, исследовался общий анализ крови. В обеих группах не отмечено изменений концентрации гемоглобина. Но выявлено достоверное уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови у больных из группы триметазида МВ на 3,2 % ($p < 0,05$), vs отсутствия их динамики в группе контроля.

Исходно у больных на триметазидине МВ концентрация глюкозы в крови была достоверно выше, чем у больных, получавших только стандартную терапию: $5,73 \pm 0,06$ ммоль/л vs $5,29 \pm 0,11$ ммоль/л ($p = 0,035$). В процессе лечения триметазидином МВ произошло достоверное ($p < 0,0001$) снижения уровня глюкозы в крови через 6 мес на 4,8 % с сохранением этого эффекта к 12 мес. В группе контроля изменения уровня глюкозы в крови отсутствовали.

В процессе лечения и наблюдения за больными оценивались печеночные ферменты. В обеих группах не выявлено динамики уровня АСТ. Что касается АЛТ, то в группе триметазида МВ наблюдалось даже благоприятное снижение этого фермента с $31,2 \pm 0,87$ ед/л до $27,6 \pm 0,74$ ед/л (-11,5 %, $p < 0,05$), тогда как в группе контроля его уровень не изменялся.

Оценка эффективности и переносимости терапии врачами и пациентами

На визитах врачи и больные оценивали эффективность и переносимость проводимой терапии. Установлено, что достоверно большее число врачей и пациентов оценивали эффективность лечения триметазидином МВ в составе стандартной терапии как “отличное” и “хорошее” (рисунок 3). В то же время в группе контроля эффективность базовой терапии врачами и больными чаще оценивалась как

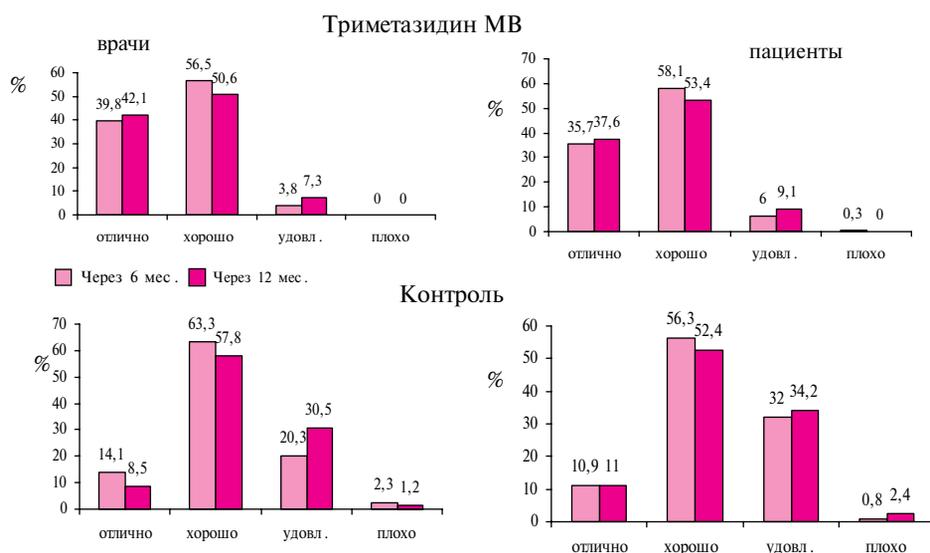


Рис.4 Переносимость лечения в течение 12 мес больных СтСт, оцениваемая врачом и пациентом (исследование ПЕРСПЕКТИВА).

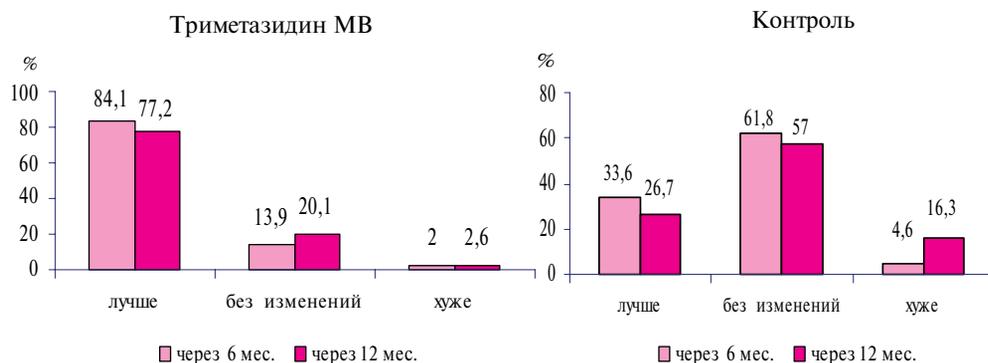


Рис.5 Изменение клинического статуса пациента в процессе наблюдения (исследование ПЕРСПЕКТИВА).

“удовлетворительная” и даже “плохая” и реже как “хорошая”, тем более “отличная”.

В отношении переносимости лечения в обеих группах прослеживалась такая же разнонаправленная динамика (рисунок 4).

Оценка клинического статуса больного

Улучшение клинического статуса: сокращение количества приступов стенокардии и таблеток принимаемого Нтг, улучшение общего состояния и течения болезни достоверно чаще (через 6 мес в 2,5 раза и через 12 мес в 2,9 раза) встречалось у больных, принимавших в дополнение к стандартной терапии триметазидин МВ, чем у больных, находившихся только на стандартной терапии (рисунок 5). В контрольной группе, где триметазидин МВ не назначали, клиническое состояние больных практически не изменялось или даже ухудшалось.

Через 12 мес из группы триметазида МВ были госпитализированы в связи с ухудшением клинического состояния в 2 раза меньше пациентов относительно группы контроля: 13,95 % vs 25,29 %, соответственно (p=0,007).

Любые НЯ, зарегистрированные за 12 мес наблюдения, достоверно реже (в 1,9 раза) встреча-

лись у больных, принимавших триметазидин МВ в комплексе с другими гемодинамическими препаратами, чем у пациентов, находившихся только на стандартной терапии: у 7,19 % vs 13,4 %, соответственно (p=0,012).

Количество пациентов, имеющих инвалидность на момент включения в исследование, составляло в группе триметазида МВ + стандартная терапия — 8,28 % и в группе стандартной терапии — 7,03 % (p=0,63), а к 12 мес 5,7 % vs 12,64 %, соответственно (p=0,017), т.е в 2,2 раза меньше.

Обсуждение

Результаты многочисленных клинических исследований показали, что комбинация β-АБ, АК и нитратов не всегда в полной мере обеспечивает оптимальное уменьшение выраженности клинических проявлений стенокардии. Одним из путей расширения возможности консервативной терапии СтСт может быть более активное назначение препарата, действующего непосредственно на метаболические процессы в кардиомиоцитах (КМЦ) и позволяющего достаточно эффективно использовать резервы энергопродукции в условиях дефицита кислорода — три-

метазида МВ. Этот препарат селективно ингибирует β -окисление жирных кислот (ЖК) за счет блокирования последнего из четырех ферментов этого процесса длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы и тем самым переключает метаболизм ишемизированного миокарда с высокозатратного окисления ЖК на менее кислородозатратный путь окисления глюкозы [6]. Триметазидин МВ препятствует накоплению длинноцепочечных ЖК в митохондриях КМЦ за счет их включения в липиды сарколеммы, увеличивая тем самым синтез мембранных фосфолипидов, тормозит истощение запасов гликогена в сердечной мышце и препятствует накоплению свободных радикалов [7]. Конечным итогом этих процессов является уменьшение внутриклеточного ацидоза, нормализация энергетического метаболизма миокарда и большая устойчивость миокарда к ишемии (уменьшение проявлений ишемии) за счет более рационального использования кислорода.

В клинической части исследования ПЕРСПЕКТИВА продемонстрирована высокая антиангинальная эффективность триметазидина МВ (Предуктала МВ) при добавлении его к стандартной терапии больных СтСт. Это хорошо согласуется с ранее проведенными многочисленными исследованиями [8,9]. Причем степень снижения приступов стенокардии при добавлении триметазидина МВ в исследовании ПЕРСПЕКТИВА хорошо совпадает с выраженностью его антиангинального эффекта, наблюдаемого в других исследованиях, в т. ч. и в Российских, например, в исследовании ТРИУМФ (ТРИметазидин МВ в лечении больных стабильной стенокардией: Уникальный Метаболический эффект) ($n=846$ пациентов со СтСт), ПАРАЛЛЕЛЬ (Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрита при стабильной стенокардии) ($n=903$ пациента со СтСт) [10,11]. Важно отметить, что в исследовании ПЕРСПЕКТИВА высокая антиангинальная эффективность триметазидина МВ установлена в когорте пациентов СтСт, сочетающейся с такими серьезными заболеваниями как СД-2, ХОБЛ курильщика, ХСН.

Анализ динамики приступов стенокардии в нед четко показал значимое проявление антиангинального эффекта Предуктала МВ ко 2 мес с нарастанием его выраженности по мере увеличения длительности лечения. На стандартной терапии (группа контроля) появление положительных антиангинальных сдвигов, при их меньшей степени выраженности, было отсрочено до 6 мес с отсутствием дальнейшего прироста к 12 мес наблюдения. Аналогично этому прослежи-

валась и динамика потребления таблеток НТГ для купирования приступов стенокардии. Очевидно, что комбинация триметазидина МВ с другими кардиологическими препаратами гемодинамического действия (нитраты, β -АБ, АК) обеспечивала больший по выраженности и продолжительности антиангинальный эффект у больных с сочетанной патологией.

В представленном исследовании ПЕРСПЕКТИВА, как и в ряде других, убедительно продемонстрирована отличительная особенность действия триметазидина МВ, связанная с нарастанием его клинического (антиангинального/антиишемического) эффекта с течением времени [11-13]. Этот факт дает основание для непрерывного (в течение продолжительного периода времени) применения терапии, регулирующей метаболизм миокарда, а именно триметазидина МВ в составе стандартной терапии СтСт, в т. ч. у больных с ХСН, СД-2 и ХОБЛ. Более активное назначение триметазидина МВ больным СтСт может определенно уменьшить применение пролонгированных нитратов (надо помнить о развитии синдрома толерантности к нитратам и о целесообразности использования нитратов только в случае реальной необходимости) и усилить противоишемическую активность препаратов с гемодинамическим действием (β -АБ, АК).

Одним из важнейших критериев эффективности лечения антиангинальными препаратами является уменьшение ФК стенокардии; в идеале — это перевод больных СтСт в I ФК, ассоциированный с высокой толерантностью к физической нагрузке. В исследовании ПЕРСПЕКТИВА наглядно продемонстрировано уменьшение тяжести эпизодов стенокардии на фоне добавления Предуктала МВ к стандартной терапии больных СтСт (семикратный рост количества больных с I ФК), в отличие от группы контроля.

В последнее время появились факты возможного положительного влияния триметазидина МВ на дисперсию QT [14]. Известно, что удлинение интервала QT рассматривается как предиктор фатальных нарушений ритма. Приобретенная форма удлинения QT может возникать при разных причинах: при острой ишемии, атеросклеротическом или постинфарктном атеросклерозе, приеме некоторых лекарственных средств. В исследовании ПЕРСПЕКТИВА только в группе больных, принимавших в составе стандартной терапии триметазидин МВ, было обнаружено достоверное уменьшение корригируемого QT интервала. Следует отметить, что данный эффект в настоящем исследовании при СтСт проявился только при длительном (не менее 12 мес) приеме триметазидина МВ.

Полученные в исследовании ПЕРСПЕКТИВА результаты подтверждают возможность улучшения

сократительной функции сердца под влиянием терапии триметазидином МВ. По данным литературы это действие препарата более заметно при исходно низкой ФВ ЛЖ (в настоящее исследование включали больных с ФВ ЛЖ > 40 %) [15-17]. Такое положительное действие триметазидина МВ объясняют несколькими механизмами. Во-первых, традиционным ингибированием данным препаратом β -окисления (ЖК) на фоне увеличения активности пируватдегидрогеназы и усиления окисления глюкозы, а во-вторых, его способностью увеличивать соотношение креатинфосфата к аденозинтрифосфату (АТФ), предотвращать внутриклеточный ацидоз и повреждение клеток, снижая образование свободных активных форм кислорода, а также подавлять апоптоз клеток и уменьшать перегрузку клетки ионами кальция [18-20]. Сравнительно недавно установлено, что триметазидин МВ может подавлять воспаление и развитие фиброза миокарда через снижение образования свободных радикалов кислорода (известно, что они стимулируют рост гладкомышечных клеток и отложение коллагена) и фактора роста соединительной ткани [20-21]. В совокупности все эти эффекты триметазидина МВ приводят к уменьшению повреждения клеток, к обратному ремоделированию миокарда и улучшению сократительной функции сердца. Экспериментальные данные демонстрируют определенное снижение степени гипертрофии миокарда, индуцированной действием адреналина, при использовании триметазидина МВ. Возможно, вышеперечисленные процессы при применении триметазидина МВ лежат в основе выявленного в исследовании ПЕРСПЕКТИВА факта некоторого уменьшения толщины стенок ЛЖ (хотя, это требует дальнейшего изучения).

Поскольку достоверное улучшение сократительной функции сердца на фоне триметазидина МВ как в исследовании ПЕРСПЕКТИВА, так и в других исследованиях, происходит к 6 мес терапии, то это еще один весомый аргумент в пользу длительного приема препарата.

В экспериментальных исследованиях были продемонстрированы потенциальные противовоспалительные эффекты триметазидина МВ. Триметазидин МВ в 3 раза уменьшал скорость проникновения нейтрофильных гранулоцитов в миокард после острой ишемии и реперфузии [22]. Di Napoli P, et al. у больных ишемической дилатационной кардиомиопатией (КМП) обнаружили повышение С-реактивного белка (СРБ) на фоне приема триметазидина в отличие от группы контроля, где отмечен его рост [23]. В другом исследовании у больных СД-2 с ишемической КМП достоверное снижение концентрации СРБ на 38 % выявлялось после 3-месячной терапии триметазидином [24]. В исследовании ПЕРСПЕКТИВА обнаружено снижение количес-

тва лейкоцитов в периферической крови на фоне лечения триметазидином МВ. Очевидно, это можно рассматривать как одно из проявлений противовоспалительного эффекта триметазидина МВ у больных СтСт, сочетающейся СД-2, ХОБЛ, ХСН, т. е. с заболеваниями и синдромами, при которых процессы воспаления активируются, а степень иммунной активности сопряжена с выраженностью патологии и прогнозом.

Обнаруженное в исследовании ПЕРСПЕКТИВА снижение уровня глюкозы в крови натощак у больных, принимавших триметазидин МВ, согласуется с результатами других исследований [25]. Триметазидин МВ, ингибируя окисление ЖК, стимулирует общие процессы утилизации глюкозы, включая гликолиз и окисление глюкозы.

Длительный прием триметазидина МВ в составе стандартной терапии больных СтСт не влиял на уровень печеночных ферментов. В целом переносимость триметазидина МВ в составе стандартной терапии была хорошей.

Добавление триметазидина МВ к стандартной терапии при СтСт сопровождалось улучшением клинического состояния больных: их в 2 раза реже госпитализировали в течение годичного наблюдения, и они реже переходили на инвалидность по сравнению с больными, получавшими только стандартную терапию.

Заключение

Результаты Российского исследования ПЕРСПЕКТИВА, изучавшего клиническую эффективность и безопасность терапии Предукталом МВ в комплексе с оптимальной стандартной терапией при СтСт, сочетающейся с СД-2, ХОБЛ, ХСН, продемонстрировали, что дополнительное назначение триметазидина МВ: представляет собой ценную стратегию уменьшения приступов и тяжести стенокардии, улучшения функции ЛЖ; сопровождается благоприятным снижением концентрации глюкозы крови и возможным противовоспалительным эффектом (уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови).

Итогом такого комплексного действия триметазидина МВ служит благоприятное влияние на общий функциональный и клинический статусы больного, так и на отдаленный прогноз (в течение года).

Таким образом, результаты Российского многоцентрового проспективного исследования ПЕРСПЕКТИВА указывают на целесообразность более активного применения метаболической терапии в виде Предуктала МВ в клинической практике врача у больных СтСт, в т.ч. страдающих сочетанной патологией: ХСН, СД-2 или ХОБЛ курильщика.

Список литературы

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) 2008 г.
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г., Путьлина А.С. (от имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование "ПЕРСПЕКТИВА" (часть I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010; 6: 47-56.
3. Eastaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. Family Practice 2005; 22: 43-50.
4. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Левин А.М., Титарова Ю.Ю., Сычев Е.Н. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP -Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
5. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D et al Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1334-81.
6. Kantor P.E., Lucien A. Kozar R, Lopaschuk GD. The anti-anginal drug trimetazidine shifts cardiac metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580-8.
7. Stremmel W, Pohl L, Ring A, Herrmann T. A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids. Lipids 2001; 36: 981-9.
8. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized double-blind, controlled trials. Coronary Artery Disease 2003; 14: 171-9.
9. Szwed H., Sadowsky Z., Elikovsky W. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRImetazidine in POLand. Eur. Heart J 2001; 22: 2267-74.
10. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ) Кардиология 2003; 43 (6): 18-22.
11. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени исследователей. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология, 2007; 3: 4-13.
12. Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К. и др. Сравнительная оценка влияния физических тренировок и триметазидина. Кардиоваск тер и проф 2002; 32-40.
13. Глезер М.Г., Новикова М.В., Киселева И.В., Сайгитов Р.Т. Сравнительная оценка эффективности присоединения к терапии β -адреноблокаторами пролонгированной формы триметазидина или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией. Кардиоваск тер и проф 2006; 4: 57-64.
14. Глезер М.Г., Васильев С.В. Антиангинальная и противо-шемиическая эффективность триметазидина с модифицированным высвобождением у пациентов с нестабильной стенокардией. Кардиоваск тер и проф 2008; 8: 42-6.
15. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B. et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2004; 25: 1814-21.
16. Rosano GM, Vitale C, Sposato B. et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. Cardiovasc Diabetol 2003; 2: 16.
17. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta M.A. et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. J Cardiovasc Pharmacol 2007; 50: 585-9.
18. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trial in heart failure. Heart 2010; doi:10.1136/2010.208751.
19. Di Napoli P, Taccardi AA. Trimetazidine: the future of cardiac function? Future Cardiol 2009; 5: 421-4.
20. Bertomeu-Gonzalez V, Bouzas-Mosquera A, Kaski JC. Role of trimetazidine in management of ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2006; 98: 19J-24.
21. Lui X, Gai Y, Lui F et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway. Cardiovasc Res 2010; 88: 150-8.
22. Williams FM, Tanda K, Kus M et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits. J Cardiovasc Pharmacol. 1993; 22: 828-33.
23. Di Napoli P, Taccardi AA., Barsotti A Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. Heart 2005; 91: 161-5.
24. Belardinelli R., Cianci G, Gigli M et al. Effect trimetazidine on myocardial reperfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. J Cardiovasc Pharmacol 2008; 51: 611-5.
25. Fragasso G, Piatti PM, Monti L. et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 2003; 146: 18-25.

**Список врачей-участников исследования ПЕРСПЕКТИВА.

Гулина М.С., Ермолович А.П., Кошелева И.П., Маякова А.Ф., Молокова Е.С. (Архангельск); Алейникова Л.П., Гусейнова Е.А., Жданова Н.Н., Капшук Г.В., Фомина Т.В., Хмара А.С., Шешина В.Г., Шмакова Н.Н. (Белгород); Богдашова В.Н., Голотина Е.А., Федоренко О.А. (Брянск); Гич О.В., Ереткова Т.М., Швецова И.И. (Владивосток); Барсебян А.А., Кириченко Е.А., Кочнева Л.И., Пашкова Е.В. (Волгоград); Анисимова Н.Ю., Васютина Л.Н., Крысанова Н.Н., Кудинова Л.Е., Лазарева Е.И., Михеева Е.С., Свиридова Л.А., Соколова Р.А., Худякова Т.С. (Воронеж); Брылина Л.А., Подкопьева Е.Н., Поспелова Н.В., Ступакова Т.Ф. (Екатеринбург); Зайцева Е.Б., Старцева Э.И. (Иваново); Гумарова Т.Н., Зарецкий В.В., Коровкина С. А. (Ижевск); Кошкина Ю.В. (Иркутск); Белова Г.И., Дылевская Е. П., Нурлыев А.Ф. (Казань); Беринова М.М., Кошелева О.В., Стрелина Т.И. (Самара); Федотова Г.В. (Кемерово); Архипова Ю.В., Власова О.Б., Диденко Л.А., Иорданиди Е.В., Кучерявая Т.Ю., Самоненко Л.П., Строганов В.В., Шевченко Е.А. (Краснодар); Самбоская А.Г., Хлебодаров Ф.Е. (Курск); Самойленко Т.В. (Липецк); Абу-Альджадаель М.М., Андреева Т.В., Андриенко Т.П., Берестенникова А.В. Богомолова Е.А., Босякова Н.А., Ветлучина З.В., Вишневская М.С., Возисов А.С., Гвоздева С.В., Гинькова В.В., Дорошкова Н.Г.,

Завьялова Л.А., Зайцева О.В., Зеленова Т.И., Иващенко Т.Н., Ильинова О.Ю., Казакова И.Ю., Калмыкова К.В., Кондратьева Н.В., Королёва Н.М., Литвинова И.А., Люцкая В.В., Одноралова Н.Д., Орловский О.И., Подгородетская Н.В., Попова Т.А., Сумм Ю.Н., Туровцева Е.П., Уварова Н.Н., Фрелих Н.М., Хартова Н.В., Хребтова О.Г., Цветкова И.Н., Целых Е.А., Черникова И.В., Шахмаганова М.В., Шелегедо Е.Ю., Шелковая Н.А., Шестакова Г.Н., Яковлева Т.В. (Москва); Борунова В.А., Иваненкова Н.Ю., Кондратьева Н.А., Сусликов А.В. (Московская область); Морозов А.В. (Набережные Челны); Давыдова Н.А., Зеленова Т.Г., Королёва В.В., Мингалеева С.В., Смирнова Л.Е. (Н.-Новгород); Кириллова Е.В., Коблякова И.И., Кондрацкая О.В. (Новокузнецк); Кузнецова Е.А., Щербакова М.Г.; Аникина Т.В., Васильева Е.В., Махортова И.В., Никитенко С.А., Сдобнова О.С., Титова Н.Л. (Новосибирск); Субботина Р.И., Черникова Л.С., Ясакова Е.В. (Оренбург); Старшинова А.Ю. (Пенза); Геворкян А.Б., Гилева И.Н., Едигарова О.Г., Некрасова И.В., Тимошенко О.В. (Пятигорск); Волкова Е.М., Гайбарян С.Х., Карноушенко Т.М., Корякина Т.Л., Курганская Н.И., Передернин С.А. (Ростов-на-Дону); Сидорчук Л. А. (Рязань); Андреева Д.В., Боковин Н.А., Головина Т.С., Каипова Н. А., Калинина Л.В., Козупеев Ю.А., Коростовцева Г.Л., Кривошеева Н.Н., Кузнецова В.В., Нелюбина Е.С., Павлова Ю.В., Панчишных И.Н., Панюшина О.В., Пепельшева Т.А., Потапова И.В., Рыбинская В.С., Савин М.А., Слухаенко С.А., Слюсар Н.М., Софин А.Б., Ступникова Н.К., Шабанова И.М., Шамгунова С.Л., Юшкова Л.В. (Санкт-Петербург); Радченко Е. Г., Семенова Е.Г., Трубицина Ю.И., Трусилкина В.Н., Чернышова Н.В. (Ставрополь); Царёва Т.В. (Тверь); Харитоновна О.А.(Томск); Новикова О.А., Серёгин Д.В., Шестова И.И. (Тула); Гончарова М.Ф., Латышев Д.А., Непочатых Л.И. (Тюмень); Грицань Т.С., Королева Р.Л., Кулакова О.Г., Смоктунова Н.Г. (Хабаровск); Бикташева А.З., Бикчетаева А.З., Дмитриева В.В., Зайнуллин М. Г., Ибрагимова Р.И., Магадиева Г.М., Мухамадиярова Н.М., Пилюшина Р.Р. (Уфа); Баранова М.В., Каляганова И.Ю., Сейранян Т.В., Смирнова Е.Ю. (Ярославль).

Рандомизированное исследование с эзетимибом, начальными дозами оригинальных статинов и их комбинации у больных ИБС с ГЛП. Часть 2. Влияние терапии на уровни СРБ и провоспалительных цитокинов

А.В. Сусеков*, М.Ю. Зубарева, Т.А. Рожкова, В.П. Масенко

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

Randomised study of ezetimibe, start doses of original statins, and their combination in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia Part 2. Therapy effects on the levels of C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines

A.V. Susekov*, M.Yu. Zubareva, T.A. Rozhkova, V.P. Masenko

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

Цель. Оценить влияние монотерапии оригинальными статинами и их комбинации с эзетимибом на уровни провоспалительных цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы. В исследование были включены 60 больных (мужчины и женщины) ИБС и первичной полигенной ГЛП с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) 2,9-4,9 ммоль/л. Была проведена монотерапия оригинальными статинами и эзетимибом 10 мг/сут. в течение 6 мес. и комбинированная терапия этими препаратами в течение 3 мес. Уровни СРБ, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (МСП-1) определялись исходно и через 12, 24 нед. лечения у всех рандомизированных больных.

Результаты. Медианы исходных уровней вчСРБ в группах (гр.) монотерапии эзетимибом и оригинальными статинами составили 0,5-0,88 мг/л, через 3 мес. терапии достоверные изменения этого показателя отсутствовали. Исходно уровни ИЛ-6 в гр. монотерапии были 1,94-2,54 пг/мл, через 3 мес. лечения достигнуто недостоверное снижение на -7 — -32 %. Через 3 мес. лечения было зарегистрировано незначительное снижение содержания МСП-1 на -1,3--7,7 %, статистически незначимое. При комбинированной терапии достоверных изменений уровня вчСРБ отмечено не было, за исключением гр. с комбинированной терапией (Эзетрол+Липримар). Несмотря на то, что комбинированная терапия привела к дальнейшему снижению содержания МСП-1 на 30-78 пг/мл, эти изменения не были статистически достоверными. При межгрупповом анализе действия статинов и эзетимиба на ИЛ-6, МСП-1 статистически значимые различия между гр. отсутствовали.

Заключение. При сравнении трех режимов лечения были получены однонаправленные (снижение), но недостоверные изменения в содержании вчСРБ, ИЛ-6, МСП-1, при этом преимущества монотерапии или комбинированной терапии в течение 12-24 нед. получены не были.

Ключевые слова: статины, эзетимиб, комбинированная терапия, провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: asus99@mail.ru;
Тел.: 8(495)414-69-96

[А.В. Сусеков (*контактное лицо) — в.н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний института, М.Ю. Зубарева — м.н.с. отдела, Т.А. Рожкова — н.с. отдела, В.П. Масенко — руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований].

Aim. To assess the effects of original statins as monotherapy or in combination with ezetimibe on the levels of pro-inflammatory cytokines and high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) in patients with coronary heart disease (CHD) and hyperlipidemia (HLP).

Material and methods. The study included 60 male and female patients with CHD, primary polygenic HLP, and the levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) of 2,9-4,9 mmol/l. Monotherapy with original statins or ezetimibe lasted for 6 months, while the combination therapy lasted for 3 months. In all randomised patients, the levels of hsCRP, interleukin 6 (IL-6), and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) were measured at baseline, 12 and 24 weeks after the therapy started.

Results. At baseline, median hsCRP levels in the groups of Ezetrol, Zocor, Liprimar, and Crestor monotherapy were 0,5-0,88 mg/l, with no significant dynamics after 3 months of the treatment. Baseline IL-6 levels across the monotherapy groups were 1,94-2,54 pg/ml; at 3 months, there was a non-significant reduction by 7-32 %. After 3 months of the therapy, the decrease in MCP-1 levels was not statistically significant (-1,3-7,7 %). The combined therapy did not result in a significant dynamics of hsCRP concentrations, with the exception of the group receiving Ezetrol and Liprimar. Although the combined therapy further reduced MCP-1 levels (by 30-78 pg/ml), these changes were not statistically significant. No significant difference was observed across statin and Ezetrol groups in terms of their effects on IL-6 and MCP-1 levels.

Conclusion. The comparison of the three treatment schemes demonstrated similar, but not statistically significant reduction on the levels of hsCRP, IL-6, and MCP-1. No marked benefits were observed for either monotherapy or combination therapy over 12-24 weeks of the follow-up.

Key words: Statins, ezetimibe, combination therapy, pro-inflammatory cytokines, C-reactive protein, hyperlipidemia, coronary heart disease.

Воспалению принадлежит ключевая роль на всех стадиях развития атеросклероза от появления эндотелиальной дисфункции (ЭД) до формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ). Изучение биомаркеров воспаления позволяет охарактеризовать патофизиологические особенности развития атеросклероза. Полученные данные учитываются специалистами в клинической практике при оценке риска развития, прогресса и осложнений атеросклероза.

Определение факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) является одним из основных результатов Фремингемского исследования. Однако в оценке риска ИБС по шкале Framingham есть некоторые ограничения. По результатам исследований существующая шкала ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была не в состоянии предсказать возникновение ИБС в 25-50 % случаев [1]. К примеру, нормальный или немного повышенный уровень общего холестерина (ОХС) отмечался у более половины пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Были проанализированы данные > 122 тыс. пациентов с ИБС из 14 международных, рандомизированных, клинических исследований (РКИ) [2]. По крайней мере, один из “больших” ФР: курение, гиперлипидемия (ГЛП), сахарный диабет (СД) или гипертония (АГ), был зарегистрирован у 84,6 % женщин и у 80,6 % мужчин. Из этого следует, что в ~ 20 % случаев у пациентов с ИБС не было отмечено никаких традиционных ФР (ТФР). Эти факты способствуют поиску новых маркеров, которые будут способствовать более точному определению пациентов с высоким риском развития ИБС.

В настоящее время в качестве маркеров воспаления активно изучаются белок острой фазы высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) и провоспалительные цитокины (ЦК) — интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12), фактор некроза опухоли α (ФНО α), хемокины — ИЛ-8, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и др. ЦК являются белками, важными для регуляции фундаментальных биологических процессов, таких как воспалительные и иммунные реакции, они также вовлечены в патогенез широкого диапазона болезней, включая ССЗ. ЦК секретирует целый ряд клеток, таких как лейкоциты, тромбоциты, эндотелиальные клетки (ЭК), гладкомышечные клетки (ГМК) и др. Наиболее изученными в настоящее время являются провоспалительные ЦК, которые действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительную реакцию. При этом провоспалительные хемокины (хемотаксические ЦК) играют главную роль в селективном рекрутинге моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и индукции хемотаксиса. По данным многочисленных исследований отмечено, что повышенный уровень этих ЦК является отражением активности и тяжести патологического процесса. Например, по данным мета-анализа 17 проспективных эпидемиологических исследований (n=28537) было отмечено повышение риска развития ИБС — ИМ, внезапной сердечной смерти (ВСС), как при увеличении исходной концентрации ИЛ-6, так и при повышении уровня ИЛ-6 в процессе динамического наблюдения (относительный риск — ОР 3,34), при учете коррекции по ТФР различия были, по-прежнему, достоверны (p<0,05) [3]. По результатам нескольких исследований было отмечено повышение уровня MCP-1 у больных ГЛП и у лиц, перенесших острый ИМ (ОИМ). Данные

наблюдения большой когорты пациентов с ОКС (n=2270), которые были включены в исследование OPUS-TIMI-16 (Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes — Thrombolysis In Myocardial Infarction), показали, что исходно повышенный уровень МСР-1 > 238 пг/мл был связан с увеличенным риском смерти или ИМ (даже после коррекции по ТФР атеросклероза) [4].

Другой биомаркер, известный как “золотой стандарт”, при диагностике и контроле течения инфекционных и ревматологических заболеваний — СРБ играет ключевую роль в иммунном ответе и синтезируется, главным образом, гепатоцитами, а также моноцитами/макрофагами и ГМК, в ответ на воздействие провоспалительных ЦК ИЛ-1 и ИЛ-6. Из всех вышеуказанных маркеров системного воспаления в настоящее время распространенный стандартизованный тест разработан только для измерения уровня вЧСРБ. По данным исследований было показано, что вЧСРБ является независимым предиктором ССЗ как в первичной, так и во вторичной профилактике ИБС [5-8]. К примеру, у пациентов с уже установленным диагнозом ИБС уровень вЧСРБ был прогностическим маркером неблагоприятных коронарных событий [9].

Задачей настоящего исследования была оценка влияния монотерапии оригинальными статинами и их комбинации с эзетимибом на содержание ИЛ-6, МСР-1 и вЧСРБ.

В рандомизированном исследовании с эзетимибом “ЭСКАДРА” (Эзетимиб и Статины в Комбинированной терапии: эффект на сосуды и маркеры воспаления) были использованы начальные дозы оригинальных статинов и, в качестве контроля, введена группа монотерапии эзетимибом (Эзетрол®, МЕРК, США). Для критериев включения/исключения из исследования были использованы результаты анализа уровня липидов больных в MSS (Moscow Statin Survey), которые не принимали никаких гиполипидемических препаратов. Гипотеза, которая проверялась в исследовании с эзетимибом, была следующая: монотерапия оригинальными статинами и Эзетролом® 10 мг/сут. в течение 6 мес. и комбинированная терапия этими препаратами в течение 3 мес. связана с положительными плейотропными эффектами на уровень СРБ, ИЛ-6 и МСР-1.

Дизайн рандомизированного исследования с эзетимибом представлен в I части статьи. Больные, соблюдающие диету с пониженным уровнем холестерина (ХС) и не принимающие гиполипидемической терапии, после скрининга были рандомизированы на 4 группы: (1) постоянная монотерапия эзетимибом в течение 24 нед.; (2) терапия симвастатином 10 мг/сут. (Зокор, МЕРК, США); (3) аторвастатин 10 мг/сут. (Липримар, Pfizer, США); (4) розувастатин 10 мг/сут. (Крестор®, AstraZeneca, Великобритания). Через 3 мес. лечения те пациенты

в группах терапии статинами, которые достигли целевых уровней ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) < 2,5 ммоль/л, продолжили монотерапию статинами 10 мг/сут. Пациенты, у которых через 12 нед. содержание ХС ЛНП было > 2,5 ммоль/л, стали получать комбинированную терапию статин 10 мг/сут. + эзетимиб 10 мг/сут. в течение следующих 12 нед. Уровни СРБ, ИЛ-6 и МСР-1 определялись исходно у всех рандомизированных больных. Эти анализы повторялись через 12 и 24 нед. терапии.

Материал и методы

Клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 60 больных (мужчин и женщин) ИБС с первичной полигенной гиперлипидемией (ГЛП). Согласно критериям включения, в исследовании “ЭСКАДРА” участвовали мужчины и женщины 40-70 лет с уровнем ХС ЛНП на фоне низкохолестериновой диеты 2,9-4,9 ммоль/л, с активностью аспаратами-нотрансферазы (АСТ) / аланинаминотрансферазы (АЛТ) на скрининговом визите не > 20 % от верхнего предела нормы (ВПН) и давшие информированное согласие на участие в этом исследовании. В исследование не включали пациентов с семейной гиперхолестеринемией (ГХС) или вторичными дислипидемиями (ДЛП), исходным уровнем триглицеридов (ТГ) > 4,5 ммоль/л, курением сигарет > 5 в сут. В исследование также не включали больных, перенесших ИС, ИМ, инсульт (МИ) или операции реваскуляризации миокарда < 3 мес. до визита рандомизации, пациентов, страдающих коллагенозами (ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ) и др., или острыми воспалительными процессами.

Критериями исключения являлись: уровень СРБ > 5 мг/л. Клиническая характеристика рандомизированных пациентов представлена в таблице 1.

Биохимические методы исследования

Биохимическая часть работы была выполнена в лаборатории клинической биохимии. Взятие крови для лабораторных анализов проводилось из локтевой вены в интервал между 9 и 11 часами утра натощак.

Для определения концентрации СРБ использовался метод определения на лазерном нефелометре Prospect VN II [24]. Комиссия при правительстве США FDA (Food and Drug Administration, FDA) рекомендует этот метод в качестве основного при обследовании кардиологических больных. Определение концентрации вЧСРБ проводится в плазме с добавлением гепарина или ЭДТА. Среднее значение концентрации вЧСРБ в 90 % наблюдений здоровых лиц не > 1,69 мг/л и в 95 % — 2,87 мг/л. По результатам эпидемиологических и клинических исследований экспертным советом Американской Ассоциации Сердца (АНА) были установлены уровни вЧСРБ для использования при оценке риска развития ССЗ: < 1 мг/л связаны с низким риском, 1-3 мг/л — с умеренным риском, и > 3 мг/л с высоким риском. Чтобы снизить индивидуальную вариабельность согласно рекомендациям Американской Ассоциации Кардиологов измерение уровня СРБ проводили дважды с интервалом 2 нед. [10].

ИЛ-6 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора фирмы “Bender Medsystems” (диагнос-

Таблица 1 Результаты

Клиническая характеристика пациентов (n=60)

	M (SD), n (%)
Средний возраст (лет)	61,4±8,2
Мужчины	42 (70 %)
ИМ в анамнезе	38 (64 %)
АГ	46 (77 %)
АКШ/ГЛАП в анамнезе	12 (20 %)
ОХС, ммоль/л	6,26 (1.18)
ТГ, ммоль/л	1,94 (0.94)
ХС ЛНП, ммоль/л	4,11 (1.11)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,26 (0.29)
АСТ, Е/л*	19 (15;23)
АЛТ, Е/л*	14 (10;20)
КФК, Е/л*	51 (33;80)

Примечание: *медиана (интерквартильный интервал).

чувствительность набора 0,92 пг/мл). Концентрацию ИЛ-6 в образцах определяли по калибровочной кривой, построенной по семи последовательно приготовленным разведениям стандарта (1,6 — 100 пг/мл). Референсные значения уровня ИЛ-6: < 4,1 пг/мл.

Концентрации моноцитарного МСР-1 определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора фирмы “Bender Medsystems” (диагностическая чувствительность набора 2,31 пг/мл). Концентрацию МСР-1 в образцах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по последовательно приготовленным разведениям стандарта (16 — 1000 пг/мл).

Статистические методы обработки результатов.

Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков; анализ таблиц сопряженности; анализ Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: М-среднее, s-стандартное отклонение, med-медиана; (Iq; uq)-интерквартильный размах; n-объем анализируемой подгруппы; p-достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 %. Доля пропущенных значений составила 0,5 %. Анализ данных осуществляли с помощью программы STATISTICA (StatSoft, USA).

Влияние монотерапии эзетимибом и статинами на содержание вчСРБ, ИЛ-6 и МСР-1 (0-3 мес.)

Медианы исходных уровней СРБ в группах монотерапии Эзетролом®, Зокором®, Липримаром® и Крестором® составили 0,5-0,88 мг/л, через 3 мес. лечения достоверных изменений этого показателя получено не было (таблица 2).

Исходные уровни ИЛ-6 в группах монотерапии эзетимибом, симвастатином, аторвастатином и розувастатином были 1,94-2,54 пг/мл, через 3 мес. лечения было достигнуто недостоверное снижение этого показателя на -7--32 %. При межгрупповом анализе действия статинов и эзетимиба на ИЛ-6 статистически значимые различия между группами отсутствовали (таблица 2).

В таблице 2 также представлены результаты динамики уровней МСР-1 через 3 мес. монотерапии эзетимибом и статинами. Средний исходный уровень МСР-1 в группе Эзетрола составил 388 пг/мл, в группе Зокора — 359 пг/мл, в группе Липримара — 380 пг/л и в группе пациентов, принимающих Крестор, — 449,3 пг/мл. Через 3 мес. лечения зарегистрировано незначительное уменьшение уровня МСР на -1,3--7,7 %, соответственно, эти изменения не были статистически значимыми.

Влияние комбинированной терапии эзетимибом и статинами на уровни вч-СРБ, ИЛ-6 и МСР-1 (3-6 мес.)

В периоде комбинированной терапии начальными дозами статинов и эзетимибом, достоверных изменений содержания СРБ отмечено не было, за исключением группы с комбинированной терапией (Эзетрол+Липримар), где по разности отмечено достоверное уменьшение СРБ на -0,51 мг/л. В период начала комбинированной терапии (3 мес.) в группах Зокор+Эзетрол (n=7), Липримар+Эзетрол (n=6) и Крестор+Эзетрол (n=6) исходные уровни (медианы) СРБ составили 1,10, 1,29 и 1,29 мг/л,

Таблица 2

Влияние монотерапии эзетимибом и начальными дозами статинов на содержание СРБ, ИЛ-6 и МСР-1 (n=54)

	Эзетрол 10 мг n=12 M (s)	Зокор 10 мг n=13 M (s)	Липримар 10мг n=16 M (s)	Крестор 10 мг n=13 M (s)
СРБ# исх мг/л 3 мес.	0,65 1,20	0,50 0,62	0,72 0,67	0,88 1,08
Разность	+0,55 нд	+0,12 нд	-0,05 нд	+0,20 нд
ИЛ-6 # исх пг/мл 3 мес.	1,94 (1,72;2,32) 1,88 (1,58;2,50)	2,18 (1,26;3,20) 2,00 (1,58;2,76)	2,54 (1,66;3,20) 2,03 (1,66;3,69)	2,11 (0,89;3,33) 1,58 (1,15;1,88)
Разность Δ %	-0,12 нд -10,59 %	-0,46 нд -7,2 %	-0,44 нд -32,6 %	-0,45 нд -7,38 %
МСР исх пг/мл 3 мес.	388,2(140,6) 371,2 (112,4)	359,1(147,0) 342,5(121,3)	380,8 (152,8) 378,4 (116,1)	449,3(185,0) 453,5 (168,8)
Δ %	-1,3 % нд	-7,7 % нд	-0,9 % нд	-3,4 % нд

Примечание: нд — недостоверно; # — медиана.

Таблица 3

Влияние комбинированной терапии на уровень СРБ, ИЛ-6 и МСР-1 (n=19)

	Зокор 10 мг (n=7) М (s)	Липримар 10 мг (n=6) М (s)	Крестор 10 мг (n=6) М (s)
ИЛ-6 # 3 мес.	2,00 (0,99;3,20)	2,18	1,21
пг/мл 6 мес.	1,88 (1,51;2,98)	2,32	1,65
Разность 6 мес-исх	-0,44	+0,04	+0,36
Δ % 6 мес. — исх	-13,7 %	+15,34 %	+23,3 % нд
МСР-1 3 мес.	342,5 (121,3)	374,3 (140,6)	503,1(141,9)
пг/мл 6 мес.	273,9 (96,1)	331,7 (114,2)	458,9(177,4)
Разность 6 -3 мес.	-69,9	-5	-44,2
Δ % 6 -3 мес.	-14,0 % нд	-2,1 % нд	-15,8 % нд

Примечание: нд — недостоверно; # — медиана.

Таблица 4

Оценка эффектов монотерапии статинами и комбинированной терапии на уровни СРБ, ИЛ-6 и МСР-1 исходно, через 3 и 6 мес. (n=50)

Показатели, Ме (lq; hq)	Эзетимиб n=14	Монотерапия статинами n=14	Комбинированная терапия n=22
СРБ# исх	1.49 (0.65;2,81)	0,88 (0,53;2,3)	1,71 (0,64;2,06)
мг/л 3 мес.	1.50 (0,71;1,74)	1,03 (0,41;2,44)	1,82 (0,88;2,96)
6 мес.	1.21 (0,85;2,82)	1,36 (0,44;2,53)	0,89 (0,69;2,47)
Разность 6 — исх	+0,37	+0,22	-0,01
Δ % 6 — исх	+15,4 % нд	+9,7 % нд	-4,88 % нд
	нд	нд	нд
ИЛ-6 # исх	1,94 (1,73;2,32)	2,14(1,66;3,8)	2,26 (1,28;3,02)
пг/мл 3 мес.	1,88 (1,58;2,50)	1,94 (1,66;2,76)	1,81 (1,15;2,98)
6 мес.	2,18 (1,72;2,98)	2,11 (1,55;3,28)	1,81 (1,29;2,65)
Разность 6 — исх	+0,3	-0,25	-0,13
Δ % 6 — исх	+17,3 % нд	-17,3 % нд	-3,2 % нд
	нд	нд	нд
МСР-1 исх	388,22 (140,61)	360,31(177,4)	417,94 (148,32)
пг/мл 3 мес.	371,16 (112,35)	371,9 (152,3)	400,2 (132,9)
6 мес.	336,61(98,71)	330,6 (159,2)	362,8 (137,3)
Разность 6 — исх	-77,69	-29,7	-43,05
Δ % 6 — исх	-8,8 % нд	-3,11 % p=0.08	-8,01 % нд
	нд	нд	нд

Примечание: нд — недостоверно; # — медианы.

соответственно. Через 3 мес. комбинированной терапии медианы СРБ в этих группах составили 1,18 мг/л, 0,79 мг/л и 0,79 мг/л, соответственно. Абсолютная разница в уровне СРБ за 3 мес. комбинированной терапии с Эзетролом в группе симвастатина составила +0,08 (нд), -0,51 (p<0,05) в группе аторвастатина и -0,50 (нд) в группе пациентов, получавших розувастатин.

Медианы уровня ИЛ-6 на комбинированной терапии эзетимиба со статинами изменялись в интервале 1,21-2,18 пг/мл. Через 3 мес. комбинированной терапии были получены разнонаправленные изменения значений ИЛ-6 (снижение в группе симвастатина и повышение в группах аторвастатина и розувастатина), однако, эти изменения не были статистически достоверными (таблица 3).

В таблице 3 представлены результаты по влиянию комбинированной терапии статинами на уровни ИЛ-6 и МСР-1. Несмотря на то, что комбинированная терапия привела к дальнейшему снижению уровня МСР-1, эти изменения не были статистически значимыми.

Влияние монотерапии эзетимибом, статинами и их комбинации с эзетимибом на СРБ, МСР-1 и ИЛ-6 (исходно — 6 мес.)

По результатам исследования “ЭСКАДРА” был выполнен вторичный анализ влияния монотерапии эзетимибом, статинами и их комбинации с эзетимибом на СРБ, МСР-1 и ИЛ-6 (таблица 4). Исходные уровни СРБ в 3 анализируемых группах (монотерапия эзетимибом, статинами, и комбинированная терапия) были 0,88-1,71 мг/л, спустя 6 мес. лечения -0,89-1,36 мг/л. Достоверных изменений в уровне СРБ в трех группах сравнения отмечено не было. Медианы уровня ИЛ-6 в трех группах сравнения составили 1,81-1,94 пг/мл и недостоверно снизились на 3,2 % и 17,3 % в группах комбинированной терапии и монотерапии статинами, соответственно. В отношении содержания МСР-1 в трех группах лечения были получены однонаправленные изменения (снижение) на 30-78 пг/мл, (на 8-13 %), однако, эти изменения не достигли достоверности.

Обсуждение

В настоящем исследовании достоверных изменений содержания СРБ у пациентов в группах монотерапии эзетимибом и начальными дозами оригинальных статинов в течение 12-24 нед. получено не было. В крупных, плацебо-контролируемых исследованиях зарубежных авторов у больных с ГЛП и СРБ ≤ 10 мг/л при монотерапии эзетимибом 10 мг/сут. в течение 12 нед. достоверные изменения уровня вчСРБ отсутствовали [11-13].

Количество международных рандомизированных исследований по влиянию начальных доз оригинальных статинов у пациентов с ГЛП на содержание СРБ ограничено. К примеру, в исследовании SLIM (Slo-Niacin and Atorvastatin Treatment of Lipoproteins and Inflammatory Markers in Combined Hyperlipidemia) терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут. в течение 12 нед. ($n=42$) не оказала статистически значимого влияния на уровень СРБ и ИЛ-6 [14]. По существующим в настоящее время данным, известно, что статины снижают уровень СРБ в разной степени, причем синтетические статины имеют преимущество перед естественными, а розувастатин перед аторвастатином [15]. Однако, согласно опубликованным данным, дозозависимого эффекта статинов по снижению СРБ отмечено не было [11]. В 2007г были опубликованы результаты мета-анализа 23 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований с применением гиполипидемической терапии и контролем уровней ХС ЛНП и СРБ. Задачей исследователей было установить, существует ли взаимосвязь между фактом и/или степенью снижения концентрации СРБ и гиполипидемическим эффектом статинов. Достоверно большее снижение уровня СРБ было отмечено в исследованиях с применением терапии статинами или комбинации статинов с эзетимибом, а также в исследованиях с применением дозы статинов 80 мг/сут. или с большим снижением уровня ХС ЛНП. Мета-регрессионный анализ выявил значимую корреляцию между изменением в уровнях ХС ЛНП и СРБ ($r=0,80$; $p<0,001$). Терапия статинами не имела значимого эффекта на содержание СРБ после корректировки по изменениям в уровне ХС ЛНП. В мультивариантной модели, примененной в диапазоне обычного снижения содержания ХС ЛНП при применении статинов (от 20 % до 60 %), от 89 % до 98 % изменения в уровне СРБ были связаны со снижением ХС ЛНП и только от 2 % до 11 % с нелипидными (плейотропными) эффектами статинов. Авторы пришли к заключению, что противовоспалительные эффекты гиполипидемической терапии статинами были обусловлены, прежде всего, величиной изменения в содержании ХС ЛНП [16].

Что касается комбинированного влияния статинов и эзетимиба на уровень СРБ в настоящем исследовании, то комбинированная терапия с эзе-

тимибом у пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП в течение 12 нед. монотерапии начальными дозами статинов, также не привела к достоверному изменению содержания СРБ. При вторичном межгрупповом анализе в трех группах сравнения (монотерапия эзетимибом, статинами, и комбинированная терапия) статистически значимых различий в уровне СРБ через 24 нед. лечения отмечено не было. Такие результаты исследования ЭСКАДРА согласуются с данными некоторых работ со сходным дизайном [17]. Другие выводы были сделаны при объединенном анализе крупных, международных, плацебо-контролируемых исследований пациентов с ГЛП и уровнем СРБ ≤ 10 мг/л [18]. Эффекты монотерапии эзетимибом 10 мг/сут. в течение 12 нед. ($n=1372$) и комбинированной терапии со статинами в течение 8 нед. ($n=3899$) на уровень вчСРБ были проанализированы с учетом возраста пациентов, пола, расы, индекса массы тела (ИМТ), наличия диабета (СД) и ИБС. Добавление эзетимиба к терапии статинами было взаимосвязано со значимым дополнительным снижением уровня СРБ ($\Delta\%=10\%$, $p<0,001$). По сравнению с монотерапией статинами, комбинированная терапия эзетимибом и статинами способствовала достоверно большему снижению уровня СРБ.

Результатами популяционных исследований было убедительно показано, что уровень СРБ в плазме крови независимо связан с риском ИБС, но является ли эта взаимосвязь причинно-следственной, или СРБ только маркер атеросклероза, остается не вполне ясным. Результаты экспериментальных исследований показали положительные эффекты ингибирования СРБ. В частности, сообщили, что применение маленькой молекулы, названной 1,6 бис (фосфохолин) гексан, которая связывает и ингибирует человеческий СРБ, в эксперименте уменьшала распространенность ИМ у крыс [19]. В 2003-2008 гг. были проведены геномные исследования, чтобы определить генетические локусы, взаимосвязанные с уровнем СРБ в плазме крови, и варианты одно-нуклеотидного полиморфизма в локусе СРБ. Затем была оценена ассоциация генетических вариантов СРБ с риском ИБС. Исследование включало > 28 тыс. случаев и 100 тыс. контролей и не выявило взаимосвязи между вариантами в локусе СРБ и риском ИБС. Эти результаты дали основание предположить, что разработки терапевтических методов с целью специфического снижения содержания СРБ в плазме окажутся не плодотворными [20].

В мировой научной литературе практически отсутствуют работы по сравнению эффектов начальных доз статинов на содержание ИЛ-6. В настоящем исследовании в монотерапии эзетимибом и статинами было получено снижение уровня ИЛ-6 на $-7--32\%$, однако эти изменения не были статистически достоверными. При комбинированной терапии

какого-то дополнительного эффекта в отношении ИЛ-6 получено не было. Эти результаты согласуются с данными зарубежных исследований со сходным дизайном. [21-23]. По результатам эпидемиологических исследований было показано, что уровень ИЛ-6 более значимо ассоциирован с фатальными ССЗ, чем уровни в СРБ или фибриногена. Увеличение концентрации ИЛ-6 $> 5,8$ нг/л позволяет более точно прогнозировать наличие распространенного коронарного атеросклероза, чем уровень СРБ $> 2,6$ мг/л ($p < 0,005$) [24]. В настоящее время в лечении аутоиммунных заболеваний используются моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-6. По результатам масштабного применения этой терапии могут быть сделаны выводы о влиянии блокаторов воспаления на сосудистый риск в различных популяциях. В настоящее время, такие ЦК как ИЛ-1 и ИЛ-6, являются перспективными биомаркерами ИБС, но относительно короткая полужизнь, высокая стоимость оценки, и, особенно, недостаточное количество подтверждающих результатов крупных, многоцентровых исследований ограничивает их использование в клинической практике.

Аналогично, в мировой научной литературе содержится мало сведений, касающихся влияния начальных доз статинов на уровень МСР-1 у пациентов высокого риска [25-27]. В работе японских авторов 2005г указывается, что при лечении начальной дозой аторвастатина 10 мг ($n=17$) в течение 12 нед. можно добиться снижения уровня МСР-1 у женщин с 241 до 215 пг/мл (-11 %) [25]. В работе китайских авторов 2003г исследовались эффекты небольших доз аторвастатина (10 мг/сут., 4 нед.) у 20 больных с ОКС [26]. Через 4 нед. лечения содержание МСР-1 в плазме крови достоверно снизилось со 101 до 45 пг/мл (-56 %, $p < 0,05$).

Представленное исследование при изучении влияния монотерапии статинами и комбинированной терапии в отношении МСР-1 дало наиболее стабильные результаты. При монотерапии эзетимибом, симвастатином, аторвастатином и розувастатином было получено достоверное снижение

этого показателя на -0,9-7,7 %, в комбинированной терапии эзетимиб+статины эффект был более выражен — снижение до -15 % в группе симвастатин+эзетимиб. Однако при сравнении трех режимов лечения (таблица 4) были получены однонаправленные (снижение), но недостоверные изменения этого показателя на 8-13 %, при этом преимуществу монотерапии эзетимибом или комбинированной терапии статины+эзетимиб отсутствовали. По данным клинических исследований было показано, что статины способны снижать уровень МСР-1, и этот эффект не был связан с гиполипидемическим действием статинов [28]. По данным масштабных, проспективных исследований повышенный уровень МСР-1 (> 238 пг/мл) коррелировал с ФР атеросклероза и продемонстрировал независимое прогностическое значение (риск смерти или ИМ) у пациентов со стабильной и нестабильной формой ИБС [4,29]. Результаты популяционных исследований показали, что полиморфизм промотора МСР-1 связан с повышенным риском ИБС. По-видимому, требуются дальнейшие исследования, чтобы подтвердить предыдущие выводы о роли МСР-1 в патогенезе ССЗ и определить, является МСР-1 или его рецептор потенциальной терапевтической целью.

Ограничение результатов исследования

Выводы этой работы справедливы только для больных стабильной ИБС и с первичной ГЛП с исходным уровнем ХС ЛНП в диапазоне 3,81-4,53 ммоль/л. Основные результаты исследования получены во временном интервале 24 нед. Вполне вероятно, что плейотропные эффекты терапии Эзетролом® и статинами при более длительных сроках наблюдения будут другими. Каждый пациент с ИБС и ДЛП имеет индивидуальную вариабельность уровней маркеров воспаления в ответ на терапию статинами, поэтому использование средних значений носит условный характер и отражает ситуацию для группы в целом. Для оценки влияния различных статинов на содержание СРБ, и провоспалительных ЦК требуется проведение исследования другого дизайна.

Литература

1. Virani SS, Ballantyne CM. How to identify patients with vulnerable plaques. *Diabetes Obes Metab* 2007 [Epub ahead of print].
2. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
3. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Medicine* 2008; 5 (e78): 0600-10.
4. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 690-5.
5. Ridker PM, Cushman M, Stamper MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
6. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
7. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980-7.
8. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers, and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2599-610.

9. Calabrò P, Golia E, Yeh ET, et al. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 79-94.
10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
11. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, 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.
12. Efrati S, Averbukh M, Dishy V, et al. The effect of simvastatin, ezetimibe and their combination on the lipid profile, arterial stiffness and inflammatory markers. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 113-21.
13. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103(3): 369-74. Epub 2008 Oct 30.
14. Knopp RH, Retzlaff BM, Fish B. The SLIM Study: Slo-Niacin and Atorvastatin Treatment of Lipoproteins and Inflammatory Markers in Combined Hyperlipidemia *Clin Lipidol* 2009; 3(3): 167-78.
15. Bays HE, Ose L, Frazer NA, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2004; 26(11): 1758-73.
16. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *JACC* 2007; 49(20): 2003-9.
17. Gupta M, Szmítko PE, Tsigoulis M, et al. Effects of Ezetimibe Add-On to Statin Therapy on Adipokine Production in Patients with Metabolic Syndrome and Stable Vascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010 May 25. [Epub ahead of print]
18. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103(3): 369-74.
19. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006; 440: 1217-21.
20. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009; 302(1): 37-48.
21. Kater AL, Batista MC, Ferreira SR, et al. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2(1): 34.
22. Ikekaki K, Terao Y, Ozasa H, et al. Effects of atorvastatin on nuclear magnetic resonance-defined lipoprotein subclasses and inflammatory markers in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2009;16(1): 51-6. Epub 2009 Mar 5
23. Oka H, Ikeda S, Koga S, et al. Atorvastatin induces associated reductions in platelet P-selectin, oxidized low-density lipoprotein, and interleukin-6 in patients with coronary artery diseases. *Heart Vessels* 2008; 23(4): 249-56. Epub 2008 Jul 23.
24. Kuo LT, Yang NI, Cherng WJ. Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity. *Int Heart J* 2008; 49: 391-402.
25. Takebayashi K, Matsumoto S, Wakabayashi S, et al. The effect of low-dose atorvastatin on circulating monocyte chemoattractant protein-1 in patients with type 2 diabetes complicated by hyperlipidemia. *Metabolism* 2005; 54(9): 1225-9.
26. Xu ZM, Zhao SP, Li Q, et al. Atorvastatin reduces plasma MCP-1 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2003; 338(1-2): 17-24.
27. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, et al. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. *Am Heart J* 2007; 153: 881-8.
28. Rallidis LS, Hamodraka ES, Fountoulaki K, et al. Simvastatin exerts its anti-inflammatory effect in hypercholesterolaemic patients by decreasing the serum levels of monocyte chemoattractant protein-1. *Int J Cardiol* 2008; 124(2): 271-2.
29. de Lemos JA, Morrow DA, Blazing MA, et al. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial. *JACC* 2007; 50: 2117-24.

Поступила 20/06-2011

Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, Н.П. Кутишенко¹, А.Д. Деев¹, А.В. Фокина³,
Е.В. Даниэльс³

¹ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития; ²Кафедра доказательной медицины 1-го МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва; ³МУЗ Люберецкая районная больница № 2, Московская область

LIS Study (Lyubertsy Study of mortality in patients after acute myocardial infarction): the patients' portrait

S.Yu. Martsevich^{1,2*}, M.L. Ginsburg³, N.P. Kutishenko¹, A.D. Deev¹, A.V. Fokina³,
E.V. Daniels³

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²Evidence-based Medicine Department, I.M. Sechenov ¹st Moscow State Medical University, Moscow; ³Lyubertsy Clinical Hospital No. 2, Moscow Region

Цель. Изучить в рамках исследования ЛИС демографические характеристики, особенности течения и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также распространенность факторов риска (ФР) до перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В исследование включали всех больных (n = 1133), у которых за 3-летний период в стационарах Люберецкого района Московской области был диагностирован ОИМ.

Результаты. Мужчины составили 54,5 %, женщины — 45,5 %. Средний возраст мужчин с ОИМ — 60,1±0,5 лет, женщин — 71,4±0,4 года. ~ 35 % от всех включенных в исследование больных были мужчины трудоспособного возраста. Большинство пациентов имели несколько ФР, чаще всего артериальную гипертензию (76 %). >30 % больных до перенесенного ОИМ не имели признаков ИБС. Лекарственные препараты до ОИМ назначались достаточно редко, антиагреганты получали 16 % больных, статины — 2 %.

Заключение: ОИМ нередко возникает у лиц без явных признаков предшествующей ИБС и в таких случаях может быть первым проявлением заболевания. Оценка сердечно-сосудистого риска у лиц с наличием ФР должна войти в повседневную практику практического здравоохранения.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, предшествующая ишемическая болезнь сердца, факторы риска, течение, терапия.

Aim. As a part of the LIS Study (Lyubertsy Study of mortality in patients after acute myocardial infarction), to assess the patients' demographic characteristics, specifics of the clinical course and treatment of coronary heart disease (CHD) and other cardiovascular pathology, as well as the risk factor (RF) prevalence before acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. The study included all patients (n=1133) who, within the three-year study period, developed AMI and were admitted to Lyubertsy clinics (Moscow Region).

Results. The study population included 54,5 % men and 45,5 % women. Mean age of male and female AMI patients was, respectively, 60,1±0,5 and 71,4±0,4 years. Approximately 35 % of all participants were working-age men. The majority of the patients had several RFs, among which arterial hypertension (AH) was the most prevalent (76 %). Over 30 % of the patients did not have pre-existing CHD before AMI. Prior to AMI, pharmaceutical treatment was rare; antiplatelet agents and statins were administered to 16 % and 2 %, respectively.

Conclusion: AMI often developed in people without pre-existing CHD, being, therefore, the first CHD manifesta-

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

[Марцевич Ю.С. (*контактное лицо) — д.м.н., проф., рук. отд. профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; проф. кафедры доказательной медицины ПМГМУ, Гинзбург М.Л. — к.м.н., зав. кард. отд., Кутишенко Н.П. — д.м.н., зав. лаб. отд. профилактической фармакотерапии, Деев А.Д. — к.ф.-м.н., зав. лаб. биостатистики отд. профилактической фармакотерапии, Фокина А.В. — врач кард. отд., Даниэльс Е.В. — врач кард. отд.]

tion. Cardiovascular risk assessment in people with RFs should be an important part of the everyday clinical practice.

Key words: Acute myocardial infarction, pre-existing coronary heart disease, risk factors, clinical course, therapy.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) — одно из наиболее тяжелых и драматических осложнений ишемической болезни сердца (ИБС). ОИМ характеризуется высоким уровнем летальности, он значительно осложняет дальнейшее течение заболевания у выживших больных, существенно ухудшая прогноз их жизни [1-3]. Достижения медицины последних лет позволили значительно усовершенствовать лечение ОИМ и его последствий, о чем свидетельствуют в первую очередь результаты контролируемых, рандомизированных исследований и ряда регистров ОИМ, выполняемых в основном в странах Запада [4, 5]. Успехи профилактической медицины дают все основания считать, что значительная часть случаев ОИМ может быть предупреждена, в т.ч. с помощью профилактического назначения лекарственных препаратов больным с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [3].

Однако, очевидно, что эти достижения не всегда полно и адекватно внедряются в клиническую практику, следствием чего являются до сих пор сохраняющиеся в России высокие показатели смертности в острую фазу ОИМ [6, 7]. Данные о реальном течении заболевания в Российской Федерации (РФ) относительно немногочисленны, еще менее изучен вопрос об отдаленных последствиях ОИМ.

Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) имело целью изучение исходов ОИМ на протяжении достаточно длительного периода: от момента поступления в стационар до отдаленных сроков (несколько лет) [8].

Цель настоящей публикации — максимально подробно описать исходные характеристики включенных в исследование ЛИС больных и в определенной степени прояснить закономерность возникновения ОИМ.

Материал и методы

Протокол исследования ЛИС был подробно описан ранее [8]. В это исследование включались все больные, у которых при госпитализации в период с 1 января 2005г по 31 декабря 2007г во все функционирующие стационары Люберецкого района Московской области был подтвержден диагноз ОИМ. Пациентов, поступавших с подозрением на ОИМ, у которых в процессе госпитализации диагноз не подтвердился, в исследование не включали. Диагноз ОИМ устанавливали на основании клинических признаков (типичный ангинозный синдром), динамики ферментов крови, в первую очередь креатинфосфокиназы (КФК), а также характерных изменений на ЭКГ. Тест на определение тропонина проводился

не всем больным. Диагноз ОИМ считали определенным, если присутствовали не менее 2 из 3 перечисленных выше признаков.

Всего за указанный период (2005–2007гг) в 3 стационарах района (Люберецкая районная больница № 1, Люберецкая районная больница № 2, больница им. А.В.Ухтомского), в которые могут поступать больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ОИМ был диагностирован у 1133 больных. Включение больных в исследование и анализ материала, а также оценка состояния выживших больных были начаты в феврале 2009г и закончены в феврале 2010г. Соответственно средний срок наблюдения (от перенесения ОИМ до смерти или до повторного контакта с больным колебался от 1 сут. (в случае быстрой смерти больного) до 1424 сут., составив в среднем 1,75 года.

Для оценки состояния больных в период госпитализации была разработана специальная карта, в которую переносились данные, отраженные в историях болезни и которая впоследствии использовалась при динамическом наблюдении за больным. Задачей исследования было установление жизненного статуса включенных в него больных (средний срок наблюдения после ОИМ — 1,3 года), факторов, влияющих на прогноз жизни, а также изучение динамики состояния больных, оставшихся в живых. Представление этих данных выходит за рамки настоящей публикации.

Для диагностики ОИМ пользовались Международной классификацией болезней (МКБ 9 и 10), дополняя ее данными о наличии или отсутствии зубца Q на ЭКГ (Q-ИМ, неQ-ИМ). Из 1133 больных Q-ИМ перенесли 1003 (88,5 %) больных. За период нахождения в стационаре умерли 172 пациента, таким образом, больничная летальность составила 15,2 %.

В настоящем сообщении подробно описаны включенные в исследование больные: демографические характеристики и доступные клинические показатели, на момент их поступления в стационар в связи с ОИМ, впервые возникшим за указанный период времени. Этот ОИМ был принят как референсный и рассматривался как точка отсчета, от которой в дальнейшем прослеживалась динамика развития болезни, в первую очередь смертельный исход.

Все сведения о диагнозе, особенностях течения референсного ОИМ брали из историй болезни больных. Представленные в работе сведения о факторах риска (ФР) перед развитием референсного ОИМ регистрировались при сборе анамнеза и, безусловно, могли отсутствовать либо быть зафиксированы неправильно, особенно в тех случаях, когда сбор анамнеза был затруднен из-за тяжести состояния или невозможен вследствие быстрой смерти пациента. Данные о массе тела (МТ), росте больного и, соответственно, о наличии ожирения (Ож) брали из антропометрических измерений при поступлении больного в стационар. Сведения о предшествующих ССЗ, в первую очередь ИБС, а также об особенностях их течения собирали из анамнеза, а также анализа предыдущих ЭКГ и выписок из историй болезни при их наличии.

Таблица 1

Основные демографические характеристики 1133 больных ОИМ

Мужчины/женщины (n)	618/515
%/%	(54,5/45,5)
Средний возраст (лет) — все больные	65,3±0,38
Мужчины/женщины	60,2±0,5/71,4±0,44
Больные < 60 лет (n)	399
мужчины/женщины	(320/79)
Образование (n)	21/765/119/228
незаконченное среднее/среднее/высшее/неизвестно	

Таблица 2

Сведения о наличии ФР ИБС до референсного ОИМ у 1133 больных

ФР	
АГ (n)	
да/нет/неизвестно	866/140/127
Курение (n)	
да/нет/неизвестно	327/790/16
Ож (n)	
да/нет/неизвестно	457/640/36
ГХС (n)	
да/нет/неизвестно	391/289/453
СД 2-го типа (n)	
да/нет/неизвестно	202/926/5
Неблагоприятная наследственность (n)	
да/нет/неизвестно	31/692/410

Результаты

Как отмечалось выше, за 3-летний период (2005-2007гг) в стационарах Люберецкого района Московской области диагноз ОИМ был установлен 1133 больным. У 936 (82,6 %) из этих больных, предварительный диагноз при поступлении, полностью совпал с окончательным. У 145 (12,8 %) больных в диагнозе при поступлении нашло отражение наличие ИБС, однако отсутствовали какие-либо указания на нестабильность ее течения. У 52 (4,6 %) больных в предварительном диагнозе не было никаких указаний на наличие ИБС.

Данные о возрасте, поле и образовании больных представлены в таблице 1. Обращает внимание, что мужчин было несколько больше, чем женщин (более чем на 100), однако средний возраст женщин с ОИМ был более чем на 11 лет выше среднего возраста мужчин. Минимальный возраст составил 26 лет, максимальный — 97 лет. Важно, что >35 % больных были <60 лет, из них >80 % были мужчины — люди трудоспособного возраста.

Распространенность ФР — курения, артериальной гипертензии (АГ), Ож, сахарного диабета (СД) и гиперхолестеринемии (ГХС) представлена в таблице 2. Самым распространенным из них оказалась АГ, которая отмечена у 76,4 % больных.

Данные о повышенном уровне холестерина (ХС) в крови до референсного ОИМ у значительной части больных (40 %) отсутствовали, по-видимому, в силу неинформированности больных. Поэтому значимость этого ФР в развитии ОИМ можно оценить с большой степенью условности. Среди 672 историй

болезни, в которых содержались данные о ГХС, ее наличие было отмечено в 391. Ож зарегистрировано у 40,3 % больных, информация об этом ФР отсутствовала лишь у очень небольшого числа больных, по-видимому, тогда, когда МТ и рост просто не успели измерить из-за крайне тяжелого состояния больного или его быстрой смерти.

Данные о семейном анамнезе, по-видимому, собирали очень формально: они отсутствовали у 36 % больных; однако, в тех случаях, когда они были, по-видимому, не всегда отражали реальную картину из-за того, что врачи не имели четких критериев того, что называют неблагоприятной наследственностью.

В таблице 3 представлены данные о наличии ИБС и других ССЗ в анамнезе и их течении. Обращает внимание, что более чем у 30 % больных признаки ИБС ранее отсутствовали. Лишь у относительно небольшого числа пациентов до перенесенного ОИМ были признаки тяжелой стенокардии или хронической сердечной недостаточности (ХСН). Стенокардия напряжения III функционального класса (ФК) согласно классификации канадской ассоциации кардиологов регистрировалась до референсного ОИМ лишь у 13 больных, а клинически выраженная ХСН — у 146 (12,9 %) больных.

В таблице 4 приведены сведения о лечении, которое получали больные до развития ОИМ. Обращает внимание, что частота назначения кардиологических препаратов основных групп была крайне низкой; антиагреганты получали только 16 % больных, а статины — 2 %.

Сведения о наличии ИБС и прочих ССЗ до референсного ОИМ у 1133 больных

Заболевание/осложнение	
ИБС в анамнезе (n) да/нет/неизвестно	777/356/0
ИМ в анамнезе (n) да/нет/неизвестно	240/454/439
Стенокардия в анамнезе (n) отсутствие/1 ФК/2 ФК/3 ФК/неизвестно	445/362/313/13
Мерцательная аритмия в анамнезе (n) да/нет/неизвестно	88/514/531
Ранее перенесенное нарушение мозгового кровообращения (n) да/нет/неизвестно	103/554/476

Таблица 4

Частота назначения лекарственных препаратов у 1133 больных перед госпитализацией в стационар в связи с референсным ОИМ

Антиагреганты	Статины	Антикоагулянты	Диуретики	β-АБ	ИАПФ
16 %	2 %	0 %	13 %	21 %	21 %

Примечание: β-АБ — бета-адреноблокаторы, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Обсуждение

Исследование ЛИС, по-видимому, дает возможность представить характерный для России образ больного ОИМ, т. к. это исследование проводилось в достаточно типичном регионе — районе Московской области, непосредственно примыкающем к Москве, но не входящим в ее состав. Важно, что в исследование были включены практически *все* больные, переносившие ОИМ в стационаре на территории района за 3-летний период. Безусловно, какая-то часть больных ОИМ могла умереть вне стационара, еще какая-то часть могла перенести нефатальный ОИМ вне стационара, однако, очевидно, что не эти больные составляли большинство.

Данные исследования ЛИС показывают, что хотя доля пожилых (особенно женщин) среди больных ОИМ достаточно велика, существенную часть составляют люди относительно молодого возраста. В частности, мужчины <60 лет составили >25 % от всех заболевших, что еще раз свидетельствует о социальной значимости заболевания.

Результаты исследования ЛИС демонстрируют, что многих больных можно считать вполне благополучными до развития ОИМ, т. к. далеко не у всех диагностировали ИБС (таких больных было >30 %). Как показал анализ смертности (он будет представлен в дальнейших публикациях), эти больные впоследствии умирали практически так же часто, как и больные с признаками ИБС в анамнезе. Таким образом, для части больных (1/3) ОИМ был первым (а для некоторых и последним) проявлением ИБС. Можно предположить, что у этих больных ИБС либо не была своевременно диагностирована, что в принципе

маловероятно, т. к. заболевание, как правило, имеет достаточно выраженную клиническую симптоматику, либо ОИМ действительно был дебютом ИБС и развился как результат действия комбинации ФР, попытка проанализировать частоту которых сделана в настоящей работе.

Хотя информация о наличии ФР ИБС в этом исследовании ограничена (особенно в отношении наличия ГХС), т. к. собиралась ретроспективно на основании анализа историй болезни, она, тем не менее, свидетельствует, что большинство больных имели набор разных ФР (в прежде всего АГ).

Наконец, приводимые в настоящей работе данные о предшествующем ОИМ лечении больных производят тяжелое впечатление. Даже больные с диагностированной ранее ИБС, как правило, не получали таких средств вторичной профилактики как антиагреганты и статины. В связи с этим нельзя исключить, что относительно высокая больничная летальность 15,2 %, хотя и весьма обычная для РФ, возможно, связана с качеством терапии или ее отсутствием перед развитием ОИМ [6, 9, 10].

Таким образом, исследование ЛИС на примере регистра ОИМ, проводившегося в Люберецком районе Московской области, позволило охарактеризовать типичного больного, показав высокую заболеваемость среди лиц трудоспособного возраста. Определенная доля больных (~ 30 %) ранее не имели признаков ИБС, т. е. с точки зрения практической медицины могли рассматриваться как здоровые или почти здоровые люди. Этот факт еще раз свидетельствует о крайней важности введения понятия “сердечно-сосудистый риск” в повседневную практику здравоохранения.

Литература

1. Метелица В.И., Мазур Н.А. Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца. М. 1976. 166 с.
2. Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда. М. 1977. 248 с.
3. Voersma E, Mercado N, Poldermans D et al. Acute myocardial infarction. Lancet 2003; 361: 847-58.
4. Teo K, Catellier D. Risk prediction after myocardial infarction in the elderly. JACC. 2001; 38: 460-3.
5. Law M, Watt H, Wald N. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 2405-10.
6. Ошепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. Кардиология 2009; 2: 267-72.
7. Демографический ежегодник России. официальное издание. М. 2010. 525 с.
8. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования "ЛИС". Клиницист 2011; 1:24-7.
9. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., участники исследования РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Кардиология 2010;7: 8-14.
10. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., участники исследования РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология 2009; 7-8: 4-12.

Поступила 12/07-2011

Роль вазодилатирующих β -адреноблокаторов в терапии пациентов с осложненной гипертензией: фокус на небиволол

Т.Д. Жиль

Отделение медицины, медицинская школа Университета Тулана, Новый Орлеан, США

The role of vasodilating β -blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol

T.D. Giles

Department of Medicine, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana, USA

Несмотря на доказанную эффективность β -адреноблокаторов (β -АБ) в снижении риска заболеваемости и смертности, их применение у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией остается ограниченным. Недостаточно частое назначение β -АБ может быть связано с опасениями, основанными на плохой переносимости старых представителей этого класса препаратов. β -АБ с вазодилатирующими свойствами, такие как карведилол и небиволол, обладают лучшей переносимостью и не вызывают неблагоприятные метаболические эффекты, в отличие от традиционных β -АБ. Поскольку эндотелиальная дисфункция как ведущая патофизиологическая характеристика артериальной гипертензии (АГ) сильнее выражена в клинических популяциях, плохо реагирующих на терапию АГ (например, у пожилых и пациентов афро-американского происхождения), вазодилатирующие β -АБ могут стать наиболее показанными препаратами при лечении таких больных.

Ключевые слова: афро-американцы, β -адреноблокаторы, эффективность, гипертензия, переносимость, вазодилатирующие β -адреноблокаторы.

Despite their proven mortality and morbidity outcomes benefits, β -blockers remain substantially underused in patients with cardiac conditions. Reluctance to prescribe β -blockers may be owing to concerns about tolerability with the traditional drugs in this class. β -blockers with vasodilatory properties, such as carvedilol and nebivolol, may overcome the tolerability and metabolic issues associated with traditional β -blockers. Because endothelial dysfunction, the pathophysiologic hallmark of hypertension, may be heightened in populations with difficult-to-treat hypertension (e.g., elderly patients, African American patients), a vasodilating β -blocker may be a particularly appropriate choice for these patient groups.

Key words: African Americans, β -blockers, efficacy, hypertension, tolerability, vasodilating β -blockers.

Несмотря на доказанную эффективность β -адреноблокаторов (β -АБ) в снижении риска заболеваемости и смертности, их применение у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией остается ограниченным [1]. Недостаточно частое назначение β -АБ может быть обусловлено опасениями, основанными на плохой переносимости старых представителей этого класса препаратов, прием которых нередко сопровождается такими побочными эффектами, как депрессия, утомляемость и сексуальная дисфункция у мужчин [2,3]. Этим можно объяснить высокую частоту прекращения приема β -АБ при лечении артериальной гипертензии (АГ) [4]. β -АБ с вазодилатирующими свойствами обладают лучшей переносимостью и не вызывают неблагоприятные метаболические эффекты, в отличие от традиционных β -АБ [5,6]. Поскольку эндотелиальная дисфункция

(ЭД) как ведущая патофизиологическая характеристика АГ сильнее выражена в клинических популяциях, плохо реагирует на терапию АГ (например, у пожилых лиц [7-10] и пациентов афро-американского происхождения [11,12]), вазодилатирующие β -АБ могут стать наиболее показанными препаратами при лечении таких больных. Одним из β -АБ с вазодилатирующей активностью является небиволол, отличающийся высокой β_1 -селективностью и способностью усиливать эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) за счет механизма L-аргинин — оксид азота (NO) [5,6]. В этой статье более подробно рассматриваются упомянутые выше аспекты терапии вазодилатирующими β -АБ. Статья Taylor AA, et al 2010 посвящена применению β -АБ с вазодилатирующими свойствами у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [13].

[*Адаптированный перевод из журнала *The American Journal of Medicine* (2010) 123, S16-S20].

Недостатки терапии β -АБ без вазодилатирующей активности при осложненной АГ

Согласно данным клинических испытаний и результатам обобщенных анализов, традиционные β -АБ менее эффективны при лечении АГ у пациентов афро-американского происхождения и пожилых больных [14-17]. В одном из крупных мета-анализов было продемонстрировано, что у пожилых лиц с АГ традиционные β -АБ, в отличие от диуретиков, не снижают риск смерти от любых причин либо сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также риск ишемической болезни сердца (ИБС) (рисунок 1) [17]. По мнению авторов, подобные результаты были обусловлены низкой эффективностью β -АБ; в частности, контроля артериального давления (АД) удалось добиться у ≤ 33 % больных, получавших β -АБ, по сравнению с 66 %, пациентов, принимавших диуретики, и плохой их переносимостью, например, в крупном исследовании MRC (Medical Research Council) частота досрочного прекращения терапии из-за побочных эффектов (ПЭ) была вдвое выше в группе β -АБ, чем в группе диуретиков [17]. В недавно выполненное исследование LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) вошли 9193 пациентов с АГ и гипертонией левого желудочка (ГЛЖ), в возрасте 55-80 лет (средний возраст — 67). Согласно результатам этого исследования, лозартан снижал заболеваемость и смертность от ССЗ в большей степени, чем атенолол, несмотря на сопоставимое снижение уровней АД в плечевой артерии (ПА) [16]. Возможные причины меньшей эффективности традиционных β -АБ у пожилых больных включают в себя отрицательное влияние на показатели гемодинамики: дальнейшее снижение сердечно-го выброса (СВ) и повышение периферического сосудистого сопротивления (ПСС), а также минимальное воздействие на уровень центрального АД (цАД) — важного гемодинамического параметра в условиях снижения податливости сосудистой стенки [17].

По сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов (АГП), низкие начальные дозы β -АБ и антагонистов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) менее эффективны при монотерапии АГ у пациентов афро-американского происхождения [18]. У этих больных достоверно реже удается достичь уровня диастолического АД (ДАД) < 95 мм рт. ст. при долгосрочной монотерапии β -АБ, чем у белых пациентов [19]. Для пожилых афро-американцев с АГ особенно характерна плохая реакция АД на лечение [20,21]. В связи с этим, монотерапия β -АБ реже назначается больным афро-американского происхождения, несмотря на доказанную эффективность и кардиопротективное действие этих препаратов в других клинических популяциях [22,23].

Остается открытым вопрос о существовании не зависящих от степени снижения АД в ПА различий между традиционными β -АБ и другими классами АГП в отношении влияния на конечные точки у пациентов афро-американского происхождения [24]. Согласно результатам апостериорного (post hoc) анализа результатов исследования LIFE, для лозартана, по сравнению с атенололом, отмечалась тенденция к повышению частоты регистрации комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки. В то же время, в исследовании

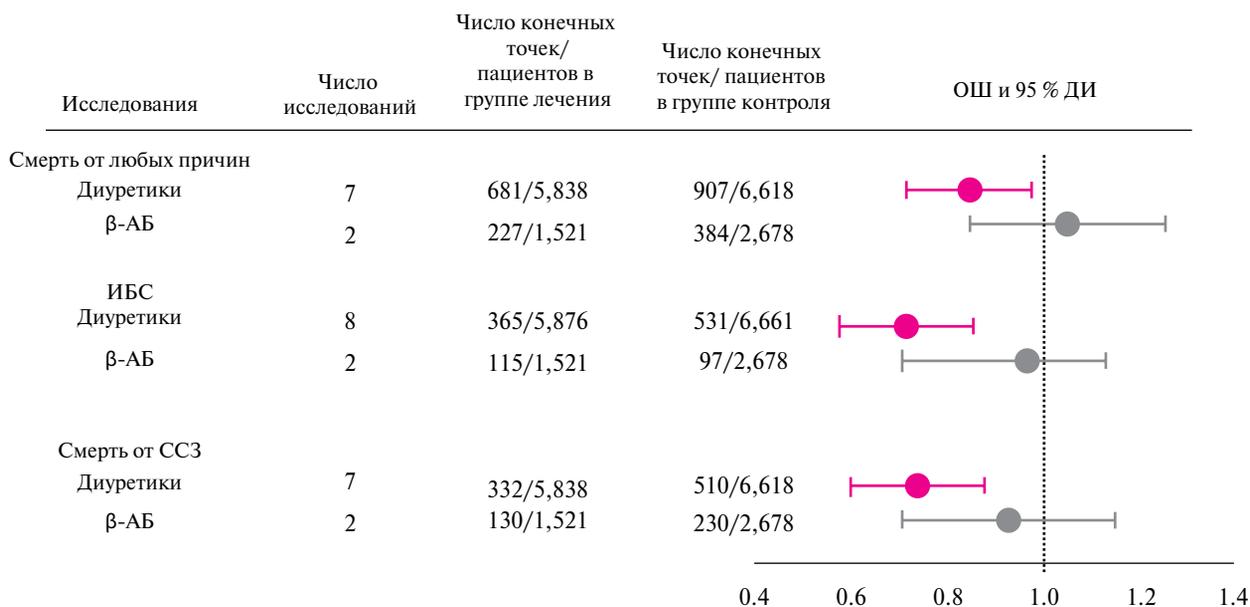
AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), куда вошли афро-американцы с АГ и патологией почек без протеинурии, большее снижение частоты почечных осложнений наблюдалось при приеме антагонистов РАС, по сравнению с терапией метопрололом, несмотря на одинаковое снижение уровней АД в ПА [24,25].

Возможности вазодилатирующих β -АБ у больных АГ, плохо реагирующих на терапию: фокус на небиволол

Больные афро-американского происхождения

У афро-американцев с АГ ЭД выражена особенно сильно [26]. По сравнению с белыми больными [11,27,28], у пациентов афро-американского происхождения отмечается снижение реакции ПА как на усиление высвобождения эндотелиального NO, так и на введение прямых доноров NO, что проявляется в достоверном нарушении постгиперемической поток-зависимой вазодилатации [11]. При сравнении культур клеток пупочной вены, полученных от лиц афро-американского и европейского происхождения, стимуляция ионофором кальция приводила к более медленному высвобождению NO и существенно более быстрому высвобождению супероксида (O_2^-) и пероксинитрита ($ONOO^-$) у афро-американцев [11]. Предварительная обработка клеток небивололом, но не атенололом, сопровождалась восстановлением уровней NO в клетках афро-американских доноров, с достижением значений, характерных для белых доноров [11].

Характер гемодинамических нарушений у афро-американских пациентов с АГ позволяет предположить, что вазодилатирующие β -АБ могут быть наиболее эффективны у этой группы больных. По сравнению с белыми пациентами, у больных афро-американского происхождения отмечается усиленная реакция АД на лабораторные стрессоры, а также повышение ПСС без существенного увеличения СВ [29]. Известно, что у афро-американцев с АГ, независимо от уровня АД, регистрируются более низкие показатели СВ, чем у больных иной этнической принадлежности [30]. Таким образом, у пациентов афро-американского происхождения вазодилатирующие АГП, которые снижают ПСС и поддерживают СВ (например, небиволол), могут способствовать сохранению адекватной перфузии органов и тканей более эффективно, чем традиционные β -АБ, повышающие ПСС и снижающие СВ (например, атенолол) [30,31]. В плацебо-контролируемом, рандомизированном, многоцентровом, клиническом исследовании антигипертензивная эффективность и безопасность небиволола (2,5, 5, 10, 20 или 40 мг, один раз в сут.) изучалась у 300 афро-американцев с АГ [32]. Через 12 нед. монотерапии небиволол в дозе ≥ 5 мг/сут. достоверно снижал уровень измеренного в положении сидя ДАД, по сравнению с плацебо ($p \leq 0,004$). Кроме того, небиволол в дозах ≥ 10 мг достоверно снижал уровень систолического АД (САД) ($p \leq 0,044$), по сравнению с плацебо. На рисунке 2 представлены данные для терапии небивололом в дозах, наиболее часто используемых в клинической практике: 5 мг/сут., 10 мг/сут. и 20 мг/сут. [32]. Частота реакции АД на лечение (измеренное в положении сидя ДАД ≤ 90 мм рт.ст. по окончании исследования, либо снижение исходного уровня давления на ≥ 10 мм рт.ст.) составляла 57-64 % при приеме небиволола в дозах 5, 10 и 20 мг/сут., по сравнению



Примечание: ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

Рис. 1 Мета-анализ, сравнивающий частоту конечных точек при приеме традиционных β-АБ и диуретиков у пожилых пациентов с АГ [17].

с 27 % на фоне приема плацебо [32]. По мнению авторов, вазодилатирующие свойства небиволола могут объяснить его эффективность у афро-американских пациентов [32]. Вплоть до настоящего времени, отсутствуют исследования, напрямую сравнивающие антигипертензивную эффективность небиволола с таковой для карведилола или лабеталола при лечении афро-американцев с АГ.

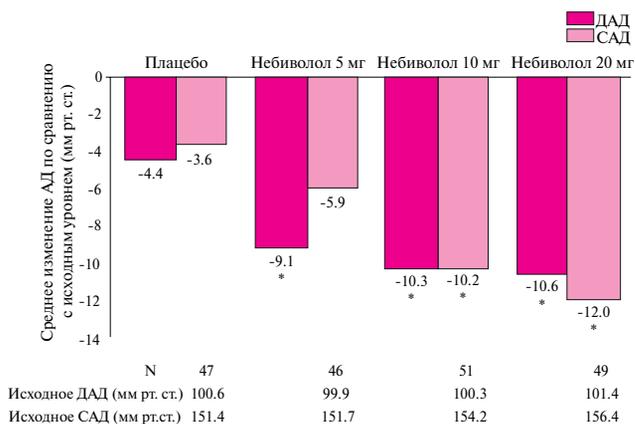
Пожилые больные

Сопровождающая процесс старения ЭД, по-видимому, играет важную роль в прогрессировании сосудистого ремоделирования, характерного для пожилых больных АГ [8,10]. Это, в свою очередь, приводит к повышению жесткости крупных артерий и усилению отражения пульсовой волны (ПВ) по направлению к сердцу, что проявляется в типичном повышении САД и пульсового АД (ПАД) [9]. Хорошо известно, что нитраты обладают способностью уменьшать отражение ПВ. По данным ранее выполненных исследований, вазодилатирующие β-АБ могут более эффективно, чем атенолол, снижать цАД, за счет уменьшения отражения ПВ. В связи с этим, было высказано предположение о наличии аналогичных благоприятных свойств у небиволола [33]. Согласно полученным *in vivo* экспериментальным данным, местное, внутриа­риальное введение небиволола в сосуды задней конечности у овец сопровождалось снижением скорости ПВ (СПВ) — важного показателя эластичности артерий. Атенолол аналогичным действием не обладал, несмотря на сопоставимые эффекты обоих препаратов в отношении среднего АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [34].

Недавно были опубликованы результаты небольшого (n=16), рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования у ранее не лечившихся пожилых пациентов (средний возраст 70 лет) с изолированной систолической АГ. Через 5 нед. терапии небивололом (5 мг/сут.) либо атенололом (50 мг/сут.) в обеих группах наблюдалось сходное снижение уровней АД в ПА (корректированных с учетом эффекта плацебо) и СПВ. Тем не менее, в группе

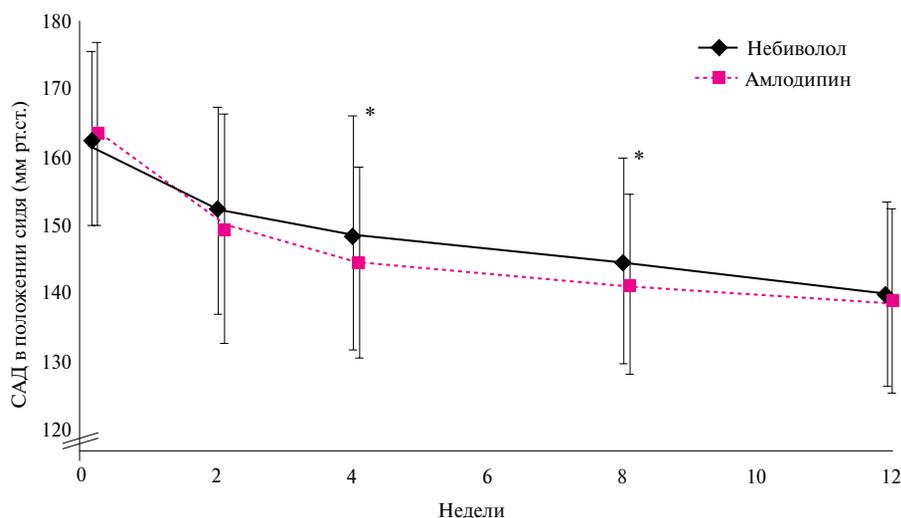
небиволола, по сравнению с группой атенолола, отмечалось меньшее снижение ЧСС (-19 ± 2 vs -23 ± 2 уд/мин; $p < 0,01$); менее выраженное повышение индекса аугментации (ИА) — комплексного показателя отражения ПВ и жесткости артерий ($+6 \pm 1$ vs $+10 \pm 1$ %; $p = 0,04$), а также достоверно более низкий уровень аортального пульсового давления (50 ± 2 vs 54 ± 2 мм рт.ст., $p = 0,02$); все величины скорректированы с учетом эффекта плацебо. Небиволол в меньшей степени влиял на ИА, независимо от степени снижения ЧСС, которое наблюдалось в обеих группах терапии. Было высказано предположение, что отражение ПВ было менее выраженным при терапии небивололом, в связи с NO-обусловленной дилатацией мелких артерий и лучшим импедансным соответствием между мелкими артериями и артериолами [33].

Терапия небивололом также ассоциируется с низким риском ортостатической гипотензии у пациентов как



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

Рис. 2 Антигипертензивная эффективность небиволола у пациентов афро-американского происхождения. Представлены данные для наиболее часто и используемых в клинической практике доз небиволола (5, 10 и 20 мг/сут) и плацебо (n=193) [32].



Примечание: * $p < 0,05$ для сравнения между группами лечения.

Рис. 3 Динамика уровней САД, измеренного в положении сидя, на фоне терапии небивололом и амлодипином: анализ результатов в группах рандомизации. В анализ вошли данные пациентов, строго соблюдавших протокол исследования и выполнивших фазу двойной слепой терапии ($n=136$) [37].

относительно молодого, так и пожилого (>65 лет) возрастов [35,36]. Это можно объяснить отсутствием влияния небиволола на α -адренорецепторы.

В двух крупных клинических исследованиях была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость небиволола у пожилых больных. В многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах, с использованием активного контроля, были включены 168 пациентов в возрасте 65-89 лет с мягкой и умеренной АГ. Терапия небивололом (от 2,5 до 5 мг/сут.; $n=81$) и амлодипином (от 5 до 10 мг/сут.; $n=87$) в течение 12 нед. сопровождалась сопоставимым снижением АД (рисунок 3) [37]. В то же время, общая частота ПЭ была достоверно выше в группе амлодипина, чем в группе небиволола ($p < 0,05$), преимущественно из-за более высокой частоты развития головной боли (7 % vs 5 %) и периферических отеков нижних конечностей (12 % vs 0 %, соответственно) [37]. Безопасность и эффективность небиволола была также продемонстрирована у пожилых лиц (≥ 70 лет) с сер-

дечной недостаточностью, несмотря на то, что у значительного числа пациентов фракция выброса была $\leq 0,35$, и риск сердечно-сосудистых осложнений был особенно высоким [38].

Заключение

Эффективность вазодилатирующего β -АБ небиволола была продемонстрирована у пациентов афроамериканского происхождения и пожилых больных АГ. Антигипертензивная эффективность небиволола в различных клинических группах можно объяснить его NO-обусловленным вазодилатирующим действием, которое, в свою очередь, приводит к благоприятным гемодинамическим эффектам в отношении ПСС, СВ и цАД. Безопасность и хорошая переносимость вазодилатирующих β -АБ также свидетельствуют в пользу их применения у пожилых больных, афроамериканцев с АГ, пациентов с сопутствующими заболеваниями, лиц с нарушениями эластичности артерий крупного и мелкого калибров, а также больных, требующих комплексной антигипертензивной терапии.

Литература

1. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of β -blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. JAMA 1998; 280: 623-9.
2. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. β -Blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002; 288: 351-7.
3. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. Am J Hypertens 1998; 11: 1244-7.
4. Elliott WJ, Meyer PM. One-year discontinuation rates of antihypertensive drugs in clinical practice: a network meta-analysis. J Clin Hypertens 2007; 9(suppl A): A210.
5. Weber MA. The role of new β -blockers in treating cardiovascular disease. Am J Hypertens 2005; 18(pt 2): 169S-76.
6. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. Curr Hypertens Rep 2007; 9: 269-77.
7. Bermúdez V, Bermúdez F, Acosta G, et al. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction: from nitric oxide synthesis to ADMA inhibition. Am J Ther 2008; 15: 326-33.
8. Duprez DA. Systolic hypertension in the elderly: addressing an unmet need. Am J Med 2008; 121: 179-84.
9. Wallace SML, Yasmin, McEniery CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. Hypertension 2007; 50: 228-33.
10. Gates PE, Boucher ML, Silver AE, et al. Impaired flow-mediated dilation with age is not explained by L-arginine bioavailability or endothelial asymmetric dimethylarginine protein expression. J Appl Physiol 2007; 102: 63-71.
11. Campia U, Choucair WK, Bryant MB, et al. Reduced endothelium-dependent and -independent dilation of conductance arteries in African Americans. JACC 2002; 40: 754-60.

12. Kahn DF, Duffy SJ, Tomasiam D, et al. Effects of black race on forearm resistance vessel function. *Hypertension* 2002; 40: 195-201.
13. Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating β -blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am J Med* 2010;123[suppl]: S21-6.
14. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *JACC* 2003; 41: 1529-38.
15. Prisant LM, Mensah GA. Use of β -adrenergic receptor blockers in blacks. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 867-73.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
17. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
18. Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, et al, for the Hypertension in African Americans Working Group. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society of Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med* 2003; 163: 525-41.
19. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, et al. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160: 825-31.
20. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, et al. Age-race subgroup compared with renin profile as predictors of blood pressure response to antihypertensive therapy. *JAMA* 1998; 280: 1168-72.
21. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-21.
22. Sheats N, Lin Y, Zhao W, Cheek DE, Lackland DT, Egan BM. Prevalence, treatment, and control of hypertension among African Americans and Caucasians at primary care sites for medically underserved patients. *Ethn Dis* 2005; 15: 25-32.
23. Rehman SU, Hutchison FN, Hendrix K, et al. Ethnic differences in blood pressure control among men at Veterans Affairs clinics and other health care sites. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1041-7.
24. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertension drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141: 614-27.
25. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
26. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 112: 3795-801.
27. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO III, Panza JA. Racial differences in nitric oxide-mediated vasodilator response to mental stress in the forearm circulation. *Hypertension*. 1998; 31: 1235-9.
28. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO III, Panza JA. Attenuation of cyclic nucleotide-mediated smooth muscle relaxation in blacks as a cause of racial differences in vasodilator function. *Circulation* 1999; 99: 90-5.
29. Lang CC, Stein CM, He HB, et al. Blunted blood pressure response to central sympathoinhibition in normotensive blacks: increased importance of nonsympathetic factors in blood pressure maintenance in blacks. *Hypertension* 1997; 30: 157-62.
30. Saunders E, Weir MR, Kong BW, et al. A comparison of the efficacy and safety of a β -blocker, a calcium channel blocker, and a converting enzyme inhibitor in hypertensive blacks. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1707-13.
31. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects of systolic and diastolic left ventricular function on nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 344-8.
32. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, Sullivan WA. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 866-75.
33. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351-6.
34. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305-10.
35. Cleophas TJ, Grabowsky I, Niemeyer MG, et al, for the Nebivolol Follow-up Study Group. Paradoxical pressor effects of β -blockers in standing elderly patients with mild hypertension: a beneficial side effect. *Circulation* 2002; 105: 1669-71.
36. Gradman AH. Safety and tolerability of nebivolol: a pooled safety analysis comparing typical β -blocker-associated adverse events with those of placebo. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(suppl A): A120.
37. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A, et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002; 11: 182-8.
38. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al, for the SENIORS Investigators. 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.

Поступила 11/05-2011

Безопасность и эффективность сульфгидрильного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

К. Наполи

Отделение общей патологии, научно-исследовательский центр клинической патологии сердечно-сосудистых заболеваний, 1-я Школа медицины, Университет Неаполя, Италия

Safety and efficacy of the sulfhydryl ACE-inhibitor zofenopril in the management of cardiovascular disease

C. Napoli

Department of General Pathology, Division of Clinical Pathology and Excellence Research Centre on Cardiovascular Disease 1st School of Medicine, II University of Naples, Italy

Начиная с 1970-х гг., медикаментозная терапия, подавляющая влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), рассматривалась в качестве эффективного метода лечения больных с высокорениновой гипертензией (АГ). Позднее было показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эффективны не только у пациентов с высокими уровнями ренина и артериального давления (АД), но и у значительной части больных АГ и нормальными значениями активности ренина плазмы (АРП). ИАПФ применяются для лечения целого ряда хронических заболеваний, таких как атеросклероз, АГ, инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность, осложнения сахарного диабета и инсульт. В настоящее время выполнено более 90 контролируемых, клинических исследований по оценке благоприятных терапевтических эффектов 14 различных молекул ИАПФ. Согласно данным экспериментальных исследований, ИАПФ способны замедлять развитие атеросклероза, уменьшать выраженность окислительного стресса (ОС) и сосудистого воспаления у лабораторных животных различных видов. Это свидетельствует о том, что ИАПФ оказывают благоприятное действие на состояние кровеносных сосудов. Более 15 лет назад сульфгидрильный ИАПФ зофеноприл продемонстрировал отличную клиническую эффективность и безопасность у пациентов с АГ и больных ИМ. Не так давно были выявлены выраженные антиокислительное и антиатеросклеротическое действия этого препарата, что свидетельствует о наличии клинически значимого вазопротективного эффекта.

Ключевые слова: ангиотензин-превращающего фермент, зофеноприл, атеросклероз, острый инфаркт миокарда.

In the 1970s, pharmacological therapy interrupting the renin-angiotensin system was considered beneficial for patients with high-renin hypertension. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors proved to be effective not only in patients with high renin and elevated blood pressure, but also in many hypertensive patients with normal levels of plasma renin activity. ACE inhibitors are used in a wide range of chronic illnesses such as atherosclerosis, hypertension, myocardial infarction, heart failure, diabetic complications, and stroke. To date, more than ninety controlled clinical trials evaluating the beneficial effects of 14 different ACE inhibitors were conducted. Moreover, data from experimental studies showed that ACE inhibitors can attenuate the development of atherosclerosis, oxidative stress, and vascular inflammation in a wide range of species indicating that ACE inhibition also favourably affects the vasculature. More than fifteen years ago, the bi-sulfhydryl ACE-inhibitor zofenopril has shown an excellent clinical safety and efficacy in patients with hypertension and in those with myocardial infarction. More recently, this compound exhibited a potent antioxidant and antiatherosclerotic effect indicating a clinical useful vasoprotective action.

Keywords: ACE, zofenopril, atherosclerosis, acute myocardial infarction.

[*Адаптированный перевод из журнала *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1 847-853].

Вазопротективные свойства ИАПФ

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), отвечающий за синтез ангиотензина II (АТ-II) из АТ I и за распад брадикинина, является одним из компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). АТ-II, будучи мощным вазоконстриктором, представляет собой основной активный пептид РААС. АТ-II регулирует клеточную пролиферацию, воспаление, биологические механизмы и эндотелиальную функцию (ЭФ), связанные с процессами окисления [1].

Ион цинка, входящий в состав активного центра молекул ИАПФ, связан с сульфгидрильной группой для каптоприла, с карбоксильной группой – для эналаприлата и с фосфатной группой – для фозиноприла. Молекула зофеноприла содержит сульфгидрильную группу, связанную с ионом цинка [2, 3]. Этилэфирные производные – эналаприл, рамиприл и цилазаприл являются пролекарствами и хорошо всасываются в кишечнике. Несмотря на отсутствие активности *in vitro*, в условиях *in vivo* эти вещества гидролизуются под действием эстераз до активных диацидных метаболитов (эналаприлата, рамиприлата и цилазаприлата) в печени, других органах и крови. В нестабильных атеросклеротических бляшках, полученных из коронарных артерий человека, отмечается избыточная экспрессия АПФ и АТ-II [1-3], преимущественно в зоне разрыва АБ, которая характеризуется макрофагальной инфильтрацией и увеличением содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6). Известно, что экспрессия ИЛ-6 в гладко-мышечных клетках (ГМК) сосудов усиливается под действием АТ-II [1]. Оксид азота (NO) вызывает вазодилатацию, подавляет экспрессию молекул адгезии и уменьшает агрегацию тромбоцитов и пролиферацию ГМК [4]. АТ-II является антагонистом NO за счет своих вазоконстрикторных свойств и, в большей степени, вследствие влияния на биоактивность NO [1, 4]. Инфузия АТ-II приводит к повышению плазменного уровня NO, однако при этом нарушается тканевая биодоступность последнего, вероятно, за счет увеличения продукции супероксидных радикалов и других активных форм кислорода в ГМК [1, 4]. В свою очередь, уменьшение синтеза NO приводит к повышению уровня супероксида и ядерного фактора κB , с последующим усилением экспрессии АПФ и активацией рецепторов к АТ-II 1-го типа (АТ₁) [1, 4]. Таким образом, долгосрочное подавление активности NO-синтетазы может приводить к усилению транскрипции гена рецепторов АТ₁. Иными словами, эндотелиальная дисфункция (ЭД) может непосредственно усиливать выраженность неблагоприятных сосудистых эффектов АТ-II [1-6]. Напротив, брадикинин стимулирует эндотелиальный синтез NO. АТ-II и брадикинин оказывают разнонаправленное действие на фибринолиз: метаболиты АТ увеличивают активность ингибитора активатора плазминогена-1, в то время как брадикинин повышает уровни тканевого активатора плазминогена [1-6]. Поскольку АТ-II и брадикинин влияют на ЭФ, биологические механизмы, связанные с процессами окисления, и сосудистое воспаление, а также с учетом преимущественной локализации активности АТ-II в эндотелии (>90 %), оправдано применение ИАПФ при лечении атеросклероза и его клинических последствий [1-5].

За последние годы представления о РААС значительно расширились [6]. В большинстве органов была обнаружена тканевая РААС, и не так давно было установлено наличие клеточной РААС. Таким образом, в настоящее

время считается, что РААС выполняет эндокринные, паракринные и интракринные функции. Продолжают изучаться биологические свойства других пептидов РААС. В частности, было показано, что гептапептид АТ 2-8 (АТ-III) близок по своим свойствам к АТ-II [6]. Действие гептапептида АТ 3-8 (АТ-IV) опосредовано рецепторами инсулин-регулируемой аминопептидазы, в то время как АТ 1-7 (АТ 1-7) влияет на mas-рецепторы [6]. Открытие дополнительных форм АПФ и рениновых рецепторов также расширило представления о РААС [6]. Ожидается, что ингибиторы ренина продемонстрируют высокую клиническую эффективность в лечении различных заболеваний.

Экспериментальные исследования, продемонстрировавшие выраженное вазопротективное действие сульфгидрильного ИАПФ зофеноприла

ИАПФ отличаются между собой по наличию химических функциональных групп в составе их молекул. Эти структурные различия могут обуславливать разнородность эффектов ИАПФ *in vivo* и *in vitro*. В состав молекулы ИАПФ каптоприла входит сульфгидрильная группа, связанная с ионом цинка активного центра фермента. В состав молекулы эналаприла входит карбоксильная группа, в то время как молекула зофеноприла содержит сульфгидрильную группу [1-3, 7]. Сульфгидрильные ИАПФ, особенно зофеноприл, повышают активность NO и уменьшают выраженность окислительного стресса (ОС) в эндотелиоцитах человека [4, 8, 9]. Зофеноприл замедляет прогрессирование атеросклероза, а также подавляет синтез активных форм кислорода у лабораторных животных (мышей и кроликов) [10, 11]. Этот благоприятный эффект более выражен у зофеноприла, по сравнению с другим сульфгидрильным ИАПФ каптоприлом. Установлено, что зофеноприл оказывает протективное действие в кардиомиоцитах перфузируемого сердца крысы при ишемии и реперфузии [12], а также уменьшает выраженность гипертрофии миокарда у крыс, перенесших экспериментальный ИМ [13]. Эффекты зофеноприла и другого, не сульфгидрильного ИАПФ эналаприла были изучены у лабораторных мышей с генетической предрасположенностью к развитию сахарного диабета (СД) 1 типа (non-obese diabetic mice) [14]. Развитие инсулинозависимого СД оценивалось еженедельно, по выраженности глюкозурии. Зофеноприл снижал риск развития СД на 50 % и уменьшал полиурию. Эти данные позволяют предположить, что при лечении инсулинозависимого СД показаны ИАПФ, и что сульфгидрильные препараты могут быть более эффективны, чем эналаприл. Зофеноприл предотвращал развитие ишемического и реперфузионного поражения почек у лабораторных крыс [15]. В основе вазопротективного действия сульфгидрильных ИАПФ может лежать сочетание их антиоксидантной активности с влиянием на метаболизм NO и ЭФ.

Вазопротективное действие у человека

Известно, что толщина комплекса “интима-медия” (ТИМ) сонных артерий (СА), оцениваемая ультразвуковым методом, коррелирует с наличием сердечно-сосудистой патологии. Этот показатель широко используется в качестве маркера атеросклероза на его доклинической стадии [16]. Антиатеросклеротическое действие ИАПФ частично обусловлено их антигипертензивным эффектом [1, 2, 5-7, 17-19]. В целом ряде рандомизированных, клинических

исследований (РКИ), сравнивавших антигипертензивную терапию с приемом плацебо либо отсутствием лечения, было продемонстрировано не только уменьшение значений показателя ТИМ, как информативного маркера доклинического атеросклероза, но и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

В частности, результаты ряда исследований, выполненных у пациентов с сердечной недостаточностью, которая развилась после острого ИМ (ОИМ), свидетельствуют в пользу благоприятного эффекта ингибирования АПФ в данной клинической группе. В исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) эналаприл достоверно снижал риск ОИМ и нестабильной стенокардии на 23 % и 20 %, соответственно, через 40 мес. наблюдения. Снижение риска коронарных событий у принимавших эналаприл пациентов сохранялось на протяжении всего периода наблюдения [20]. В исследовании SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study) больные, перенесшие ОИМ, с нарушением функции левого желудочка (ЛЖ) рандомизировались в отношении приема каптоприла либо плацебо [21]. Через 42 мес. наблюдения каптоприл не только снижал показатели общей смертности на 19 %, но и достоверно уменьшал риск повторного ИМ на 25 % [21]. В клинических исследованиях AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [22] и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) [23] пациенты с сердечной недостаточностью рандомизировались в группы ИАПФ либо плацебо через несколько сут. от развития ОИМ. Частота повторного ИМ была сопоставимой в обеих группах. Тем не менее, согласно результатам систематического анализа полученных данных, ингибирование АПФ сопровождалось достоверным снижением частоты развития повторного ИМ [24]. В мета-анализе результатов исследований ИАПФ, назначаемых после ОИМ, было убедительно продемонстрировано, что их прием достоверно снижает риск внезапной сердечной смерти (отношение шансов 0,80; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,70-0,92) [25]. Таким образом, имеющиеся клинические данные подтверждают гипотезу о том, что ИАПФ способны снижать риск коронарных событий, в основе которых лежит нестабильность и/или разрыв бляшек коронарных сосудов [2, 17-19]. В исследовании PART-2 (Prevention of Atherosclerosis with Ramipril-2 Trial) [26] пациентам с атеросклеротическим поражением СА назначали рамиприл либо плацебо. На протяжении всех 4 лет наблюдения показатели толщины стенок сонных артерий и параметры бляшек были более благоприятными в группе плацебо. Тем не менее, прием рамиприла сопровождался достоверным снижением риска смерти от сердечно-сосудистых причин либо ОИМ на 34 % [26]. Сходные результаты были получены в РКИ при терапии симвастатином или эналаприлом у пациентов с нормохолестеринемией [27]. Несмотря на то, что ангиографические показатели выраженности коронарного атеросклероза достоверно не различались у больных в группах эналаприла и плацебо, среди принимавших эналаприл участников была ниже частота сердечно-сосудистых осложнений через 4 года наблюдения [27]. В исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E) [28], выполненном в рамках проекта HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [29], больные с высоким риском коронарных событий получали рамиприл и/или витамин Е. Через 4,5 года наблюдения

прием рамиприла ассоциировался с достоверным замедлением увеличения ТИМ, на 0,008 мм в год.

Клиническая эффективность и безопасность терапии зофеноприлом была продемонстрирована у пациентов с АГ и лиц, перенесших ОИМ [30]. В первых исследованиях у человека, выполненных *in vivo*, было показано, что зофеноприл накапливается в органах с высокими уровнями экспрессии АПФ (например, легких и почках), а также в органах, участвующих в метаболизме лекарственных средств (например, печени и желчном пузыре) [31]. Зофеноприл также накапливается в тканях, являющихся мишенями для органопротективного действия этого препарата, таких как почки и сердце [31]. Вплоть до начала изучения эффективности зофеноприла в клинических исследованиях оставалось неясным, обладает ли долгосрочная терапия ИАПФ преимуществом перед коротким курсом приема этого препарата. В начатом в 1995 г. исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) изучались долгосрочные эффективность и безопасность зофеноприла у пациентов, перенесших ОИМ [32-34]. В частности, была продемонстрирована эффективность зофеноприла в отношении уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий после перенесенного ОИМ и как препарата, снижающего уровень артериального давления (АД) в исследовании SMILE. Зофеноприл также снижал показатель смертности у больных ОИМ с подъемом ST. Этот благоприятный эффект сохранялся в течение длительного времени, о чем свидетельствовал достоверно более низкий уровень смертности в группе зофеноприла, по сравнению с группой плацебо, через один год наблюдения. В исследовании SMILE была продемонстрирована эффективность зофеноприла в отдельных клинических группах, таких как лица с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), АГ и СД (несмотря на то, что в последней группе прогноз после ОИМ хуже, чем у лиц без АГ и СД). Допустимо раннее назначение зофеноприла, в т. ч. у больных ОИМ без подъема ST [30, 32-34]. Исследование SMILE продолжалось в виде исследований SMILE IV (сравнение зофеноприла и рамиприла) и ZAAMIS (подтверждение вазопротективных свойств зофеноприла). Результаты исследования SMILE-ISCHEMIA подтверждают кардиопротективное действие зофеноприла у пациентов с сохраненной функцией ЛЖ после ОИМ [35]. У участников исследования SMILE изучалась клиническая эффективность зофеноприла при его раннем назначении больным передним ОИМ и с наличием либо отсутствием метаболического синдрома (МС) [36]. Было показано, что раннее назначение зофеноприла обладает убедительными преимуществами у больных ОИМ в сочетании с МС [36]. Антигипертензивное действие зофеноприла или сочетания зофеноприла и гидрохлортиазида (Гхт) было сопоставимым у пациентов с МС (77 %) либо без него. В то же время, выраженность снижения уровней диастолического и систолического АД (ДАД и САД) у участников с МС либо без него была достоверно больше для сочетания зофеноприла и Гхт ($14 \pm 8 / 21 \pm 14$ мм рт.ст. и $15 \pm 7 / 23 \pm 14$ мм рт.ст., соответственно), чем для монотерапии зофеноприлом ($10 \pm 9 / 11 \pm 15$ мм рт.ст. и $12 \pm 10 / 14 \pm 18$ мм рт.ст., соответственно) [37]. Профиль безопасности обоих вариантов терапии был сопоставимым для больных с МС и без него. Хорошая переносимость лечения особенно важна для пациентов с МС, поскольку у них сложнее добиться контроля АД на фоне более высокого риска ССО.

Эффективность и безопасность зофеноприла (30 мг/сут. однократно) и эналаприла (20 мг/сут. однократно) на протяжении 12 нед. терапии были изучены у пациентов с мягкой и умеренной АГ [38]. В обеих группах отмечалось достоверное снижение САД и ДАД. Тем не менее, степень снижения АД в первые 4 нед. терапии была достоверно более выраженной у принимавших зофеноприл, по сравнению с больными, получавшими эналаприл [38]. Частота развития побочных эффектов (ПЭ) была сопоставимой в обеих группах вмешательства, однако среди принимавших зофеноприл ПЭ были достоверно менее выраженными. В другом многоцентровом, двойном слепом исследовании участвовали 304 пациента среднего и пожилого возрастов, страдавшие мягкой и умеренной АГ. Участников рандомизировали в отношении приема зофеноприла либо ателолола в течение 4 нед. В обеих группах регистрировалось сопоставимое снижение уровней АД, однако через 4 нед. лечения степень снижения САД и ДАД была достоверно более выраженной у принимавших зофеноприл, по сравнению с получавшими ателолол больными ($p < 0,05$) [39]. Число пациентов, у которых наблюдались ПЭ, возможно либо вероятно, связанные с приемом изучаемых препаратов, составило 14 (9,1 %) в группе зофеноприла и 30 (20,8 %) в группе ателолола ($p = 0,008$). Кроме того, терапия зофеноприлом и антагонистом кальция (АК) амлодипином была изучена у 303 лиц с АГ в возрасте 18-75 лет [40]. Оба препарата хорошо переносились и снижали уровни АД [40]. В другом исследовании было показано, что зофеноприл приводит к более быстрому снижению АД в течение первого месяца лечения, по сравнению с блокатором ангиотензиновых рецепторов 1-го типа лозартаном [41]. Эффективность и безопасность терапии зофеноприлом (30 мг/сут.) либо лизиноприлом (10 мг/сут.) были изучены в рандомизированном исследовании у лиц с мягкой и умеренной эссенциальной АГ, в возрасте ≥ 65 лет [42]. По окончании лечения уровни ДАД в каждой из групп вмешательства достоверно не различались ($p = \text{нд}$). Таким образом, была подтверждена хорошая антигипертензивная эффективность и безопасность зофеноприла у пожилых больных АГ.

Ранее было установлено, что зофеноприл более эффективно уменьшает выраженность ОС у пациентов с эссенциальной АГ, чем эналаприл [43]. Прием сульфгидрильного ИАПФ сопровождался нормализацией продукции NO и снижением уровней асимметричного диметил-L-аргинина (АДМА), концентрация которого, как правило, повышается у лиц с АГ [43]. По сравнению с группой эналаприла, уровни NO были достоверно выше в группе зофеноприла.

Необходимо упомянуть, что результаты ранее выполненных доклинических исследований [9-11] согласуются с полученными данными о более выраженном антиатеросклеротическом действии сульфгидрильного ИАПФ зофеноприла, по сравнению с эналаприлом у больных АГ [44]. На первый взгляд, повышение плазменных уровней АДМА при приеме зофеноприла противоречит наблюдавшемуся в этой же группе уменьшению показателей ТИМ. У пациентов исходные значения ТИМ для правой и левой общих артерий были сходными в обеих группах лечения ($p = \text{нд}$). Тем не менее, через 5 лет наблюдения достоверное снижение показателей ТИМ отмечалось лишь в группе зофеноприла ($p < 0,05$ по сравнению с группой эналаприла) [44]. Наблюдавшееся в настоящем долгосрочном исследовании антиатероскле-

ротическое действие зофеноприла сочеталось с благоприятным влиянием на ЭФ, оцениваемую по реактивности плечевой артерии и эндотелий-зависимой (поток-зависимой) дилатации [45]. В частности, в группе зофеноприла регистрировалось достоверное увеличение показателей поток-зависимой дилатации ($p < 0,01$) [45].

Заключение

В настоящее время остается открытым вопрос о возможности выявления подгрупп пациентов, у которых ИАПФ могут быть наиболее эффективными, с помощью таких дополнительных признаков, как генетические факторы (включая гены, отвечающие за антиатеросклеротический эффект эндотелиальной NO-синтазы [46]), либо маркеры воспаления, не изучавшиеся в исследовании НОРЕ. Известно, что улучшение ЭФ у больных коронарной болезнью сердца, принимавших квинаприл, отмечалось лишь при наличии инсерционного аллеля гена АПФ (генотипы DI или II) [47]. В то же время, эналаприл улучшал ЭФ преимущественно у пациентов с наличием делеционного аллеля (генотипы DI или DD) [48]. Как подтверждает обширная доказательная база, дополнительные антиокислительные свойства ИАПФ наиболее выражены у сульфгидрильных препаратов этого класса. В основе протективного действия сульфгидрильных ИАПФ может лежать уменьшение экспрессии генов факторов роста и подавление высвобождения хемоаттрактантов из полиморфонуклеарных клеток. Зофеноприл, содержащий в своей молекуле сульфгидрильную группу, является одним из наиболее эффективных ИАПФ и обладает выраженными вазопротективными свойствами.

При отсутствии абсолютных противопоказаний (ангионевротический отек, некупируемый кашель, тяжелая гипотензия, нарушение функции почек), больным с клинически выраженным атеросклерозом показана терапия ИАПФ. Зофеноприл продемонстрировал отличную эффективность и хорошую переносимость у больных пожилого возраста. Лицам с СД и дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска также показано лечение ИАПФ.

Одной из основных трудностей при изучении “антиатеросклеротического эффекта” лекарственных средств является оценка долгосрочной “истинной” антиатеросклеротической активности препарата в артериях человека. В доклинических исследованиях, как правило, эта активность оценивается по влиянию препаратов на прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов. Важно отметить, что процессы развития и прогрессирования атеросклероза существенно различаются у лабораторных животных и человека. В связи с началом развития атеросклероза на самых ранних этапах человеческой жизни, все большее внимание уделяется определению “идеального” возраста, в котором следует начинать первичную медикаментозную профилактику этого заболевания [49, 50]. Возможность раннего начала профилактики атеросклероза во многом определяется безопасностью терапии [7, 8]. Поскольку период наблюдения в клинических исследованиях ограничен 1-7 годами, остается открытым вопрос о долгосрочной безопасности большинства антиатеросклеротических препаратов, применяемых в настоящее время.

Конфликт интересов

Автор не имеет какого-либо конфликта интересов.

Литература

1. Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJ. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res* 2007; 101: 441-54.
2. Napoli C, Loscalzo J. New challenges for ACE-inhibitors in vascular diseases. *Drug Design Rev* 2005; 2:485-93.
3. Napoli C, Sica V, Pignalosa O, de Nigris F. New trends in anti-atherosclerotic agents. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1755-72.
4. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, et al. Nitric oxide and atherosclerosis: An update. *Nitric Oxide* 2006; 15: 265-79.
5. Jacoby DS, Rader DJ. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch Intern Med* 2003; 263: 163: 1155-64.
6. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264: 224-36.
7. Unger T. the role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 3A-10.
8. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482(1-3): 95-9.
9. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002; 15(10 Pt 1): 891-5.
10. Napoli C, Cicala C, D'Armiento FP, et al. Beneficial effects of ACEinhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Gen Pharmacol* 1999; 33: 467-77.
11. de Nigris F, D'Armiento FP, Somma P, et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol* 2001; 81: 107-15.
12. Frascarelli S, Ghelardoni S, Ronca-Testoni S, Zucchi R. Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 294-9.
13. Westendorp B, Schoemaker RG, Buikema H, et al. Dietary sodium restriction specifically potentiates left ventricular ACE inhibition by zofenopril, and is associated with attenuated hypertrophic response in rats with myocardial infarction. *J Ren Angioten Aldoster Syst* 2004; 5: 27-32.
14. Bucci M, Roviezzo F, Brancalone V, et al. ACE-inhibition ameliorates vascular reactivity and delays diabetes outcome in NOD mice. *Vascul Pharmacol* 2008; 49: 84-90.
15. Altunoluk B, Soylemez H, Oguz F, et al. An Angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, prevents renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 326-32.
16. Riccioni G. The Effect of Antihypertensive Drugs on Carotid Intima Media Thickness: An Up-to-Date Review. *Curr Med Chem* 2009; 16: 988-96.
17. O'Keefe JH, Wetzel M, Moe RR, et al. Should an angiotensin-converting enzyme inhibitor be standard therapy for patients with atherosclerotic disease? *JACC* 2001; 37: 1-8.
18. Re RN. Mechanisms of disease: local renin-angiotensin-aldosterone systems and the pathogenesis and treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004; 1: 42-7.
19. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208-19.
20. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173-8.
21. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyer LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
22. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure: A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997; 18: 14-5.
23. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1670-6.
24. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACEInhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
25. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JACC* 1999; 33: 598-604.
26. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease: PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *JACC* 2000; 36: 438-43.
27. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering, and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/Enalapril coronary atherosclerosis trial. *Circulation* 2000; 102: 1748-54.
28. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-25.
29. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
30. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 17-24.
31. Matarrese M, Salimbeni A, Turolla EA, et al. ¹¹C-Radiosynthesis and preliminary human evaluation of the disposition of the ACE inhibitor [¹¹C] zofenoprilat. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 603-11.
32. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of angiotensin-convertingenzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
33. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665-72.
34. Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; 145: 80-7.
35. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153(3): 445: e7-14.

36. Borghi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 665-71.
37. Malacco E, Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome. *Adv Ther* 2007; 24: 1006-15.
38. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 13-8.
39. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 25-30.
40. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 19-24.
41. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 7-12.
42. Malacco E, Piazza S, Omboni S; on behalf of the Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig* 2005; 25(3): 175-82.
43. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148: e5-12.
44. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ, et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J* 2008; 156: e1154-8.
45. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20: 443-50.
46. Napoli C, Ignarro LJ. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and carotid artery atherosclerosis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 341-4.
47. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease. *JACC* 2000; 35: 60-6.
48. Prasad A, Narayanan S, Husain S, et al. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. *Circulation* 2000; 102: 35-41.
49. Napoli C, Lerman LO, de Nigris F, et al. Rethinking primary prevention of atherosclerosis-related diseases. *Circulation* 2006; 114: 2517-27.
50. Napoli C, Cacciatore F. Novel pathogenic insights in the primary prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 503-23.

Поступила 17/06-2011

Клиническое значение аполипопротеинов А и В

Г.А. Чумакова^{1,2*}, О.В. Гриценко¹, Н.Г. Веселовская^{2,3}, Е.В. Вахромеева³,
А.А. Козаренко^{1,2}

¹Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия; ²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН. Кемерово, Россия; ³Алтайский краевой кардиологический диспансер. Барнаул, Россия

Clinical role of apolipoproteins A and B

G.A. Chumakova^{1,2*}, O.V. Gritsenko¹, N.G. Veselovskaya^{2,3}, E.V. Vakhromeeva³, A.A. Kozarenko^{1,2}

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

Оценка и коррекция традиционных параметров атерогенной дислипидемии являются важными, но не достаточными методами наблюдения за прогрессом атеросклероза, в т.ч. коронарного. Для более точной диагностической и терапевтической оценки необходимо определять уровни АпоАI, АпоВ и их отношение, причем, чем ниже АпоВ/АпоАI, тем ниже сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, апопротеины.

The assessment and correction of the traditional parameters of atherogenic dyslipidemia are important, but not exclusive methods in the management of atherosclerosis, including coronary artery atherosclerosis. More accurate diagnostic and therapeutic assessment requires the measurement of apolipoprotein (Apo) A, ApoB, and their ratio. Lower ApoB/ApoAI ratio values denote lower levels of cardiovascular risk.

Key words: Atherosclerosis, dyslipidemia, apoproteins.

Атеросклероз — хроническое заболевание, развивающееся в течение всей жизни, клинические проявления которого манифестируют спустя десятилетия скрытого развития, характеризующиеся инфильтрацией кровеносных сосудов липидами и лейкоцитами [1]. Существует множество факторов риска (ФР), которые способствуют развитию атеросклероза. Современные данные показывают, что отягощенный семейный анамнез и изменения в метаболизме липидов, включая снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛВП), аполипопротеина (Апо) А, повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ), АпоВ, высокий уровень липопротеина (а) (Лп (а)) — важные ФР ишемической болезни сердца (ИБС) [3] и ее эквивалентов, прежде всего сахарного диабета 2 типа (СД-2). Согласно проведенному исследованию Atherosclerosis Risk in Communities Study существует достоверная взаимосвязь между уровнем инсулина крови натощак и степенью атеросклеротического поражения артериальных

стенок. Проспективные, эпидемиологические исследования подтвердили, что гиперинсулинемия (ГИ) увеличивает риск развития атеросклероза коронарных артерий (КА) [4]. Ассоциация между уровнем холестерина (ХС) и риском развития атеросклероза достаточно доказана во многих крупных исследованиях, таких как Framingham Heart Study [5] и других.

Липиды, ХС и ТГ, синтезированные в организме или поступившие с пищей, необходимы каждой клетке человеческого организма. Они поступают в различные ткани в виде специфической транспортной формы в соединении с белками, так называемых липопротеинов, которые отличаются по размеру, а также по составу липидов и белков [6]. Белковые компоненты липопротеинов, так называемые апопротеины, выполняют следующие важные функции:

— способствуют растворению эфиров холестерина (ЭХС) и ТГ посредством взаимодействия с фосфолипидами (ФЛ);

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: g.a.chumakova@mail.ru
Тел.: 8-903-910-80-40

[1,2] Чумакова Г.А. (*контактное лицо) — ¹профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, ²в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза; Гриценко О.В. — аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, ^{2,3}Веселовская Н.Г. — ²с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ³врач отделения артериальной гипертонии; Вахромеева Е.В. — врач клинической лаборатории; ^{1,2}Козаренко А.А. — ¹н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ²аспирант].

- регулируют взаимодействие липидов с такими ферментами как липетинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ), липопротеинлипаза (ЛПЛ), печеночная липаза;
- связывают липопротеины с рецепторами на поверхности клеток.

Каждый липопротеиновый комплекс имеет в своем составе один или несколько апопротеинов, которые во многом определяют его функциональные свойства [7].

Аполипопротеин АI

Апо группы А являются главными белковыми компонентами ЛВП. Повышение уровней циркулирующих главных апо ЛВП АпоАI и АпоАII рассматривается как предикторы уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8]. Наиболее доказанными антиатерогенными свойствами обладает АпоАI, что является объектом многих исследований [9]. ~ 70 % белка ЛВП составляет АпоАI [9]. АпоАI имеет уникальную структуру и конформационную гибкость, которые, возможно, определяют его основные функции [10]. В АпоАI выделяют 8 полных амфифильных спиралей из 22 аминокислотных остатков и два 11-аминокислотных повтора [11]. Повышение уровня ЛВП и АпоАI приводит к уменьшению риска развития ССЗ. Это связано с их важной ролью в обратном транспорте ХС в печень и с рядом дополнительных протективных свойств, таких как противовоспалительные, антиокислительные и регенеративные в отношении эндотелиальной клетки [12].

АпоАI стабилизирует циркулирующие антиатерогенные частицы ЛВП и управляет их биогенетикой, метаболизмом и функциональными взаимодействиями [13]. Число циркулирующих ЛВП в значительной степени определяется концентрацией его основного апо — АпоАI. В ряде исследований последних лет показано, что АпоАI может быть более важным маркером риска ССЗ, чем традиционный уровень ХС ЛВП. Доказано, что у пациентов с ССЗ уровень АпоАI ниже чем у здоровых людей [14]. В сравнении с плацебо, статины повышают как общий уровень ЛВП, так и АпоАI, причем данное повышение сохраняется на протяжении длительного времени. Хорошо известно, что увеличение уровня ЛВП в значительной степени определяет эффективность статинов по замедлению развития атеросклероза и риска ССЗ [15], в т.ч. при метаболическом синдроме (МС) [16]. Клеточный гомеостаз ХС в значительной степени поддерживается благодаря тому, что АпоАI обеспечивает выход ХС из клеток [17]. АпоАI и АпоАII имеют антиокислительные свойства, а значит способствуют тому, что ЛВП тормозят окислительную модификацию ЛНП [18].

Обогащение ЛВП ТГ вредно, поскольку это приводит к снижению содержания АпоАI в ЛВП. Все субпопуляции ЛВП оказывают следующие биологические эффекты, в которых большую роль играет АпоАI: обеспечивают обратный транспорт ХС, антиокислительный, противовоспалительный, антиапоптозный, вазодилатирующий, антитромботический и антиинфекционные эффекты [19]. Защитное действие АпоАI при обратном транспорте ХС связано с тем, что АпоАI действует как акцептор для захвата ФЛ и свободного ХС в периферических тканях, и транспорта их в печень для выведения и стероидогенеза. АпоАI существует в разнообразных конформациях. Это формы, свободные от липидов (lipid-free/poor), частично связанные с липидами (partially lipidated), и полностью связанные с липидами

(fully lipidated states), что зависит от концентраций липидов в крови. Физиологически липид-свободная форма АпоАI существует в термодинамически неустойчивом состоянии, в результате все АпоАI *in vivo* быстро связывается с липидами. Накоплены данные о том, что липид — свободный АпоАI является основным акцептором ХС от периферических клеток. Каждая молекула организована в пары анипараллельных спиральных связей; так имеются 4 спиральные связи у N — конца и 2 связи у C — конца (рисунок 1) [20].

Липид-свободный АпоАI, секретированный клетками, может функционально взаимодействовать с АТФ-связывающим кассетным транспортером ABCA1, который осуществляет отток ХС и ФЛ из клеток [21,22].

АпоАI в дисковидных ЛВП активизирует фермент ЛХАТ, которая этерифицирует свободный ХС. Так происходит преобразование формы частиц ЛВП от дисковидной до сферической. Выявлены определенные локализации АпоАI, участвующие в активации ЛХАТ, ответственные за усиленную каталитическую активность ЛВП [23,24]. АпоАI также взаимодействует с классом В фагоцитарных рецепторов I типа (SR-BI) [10], которые находятся в печени и стероидогенных тканях, поглощающих ЛВП, тем самым способствуя оттоку ХС от тканей, снижая риск развития раннего атеросклероза [25].

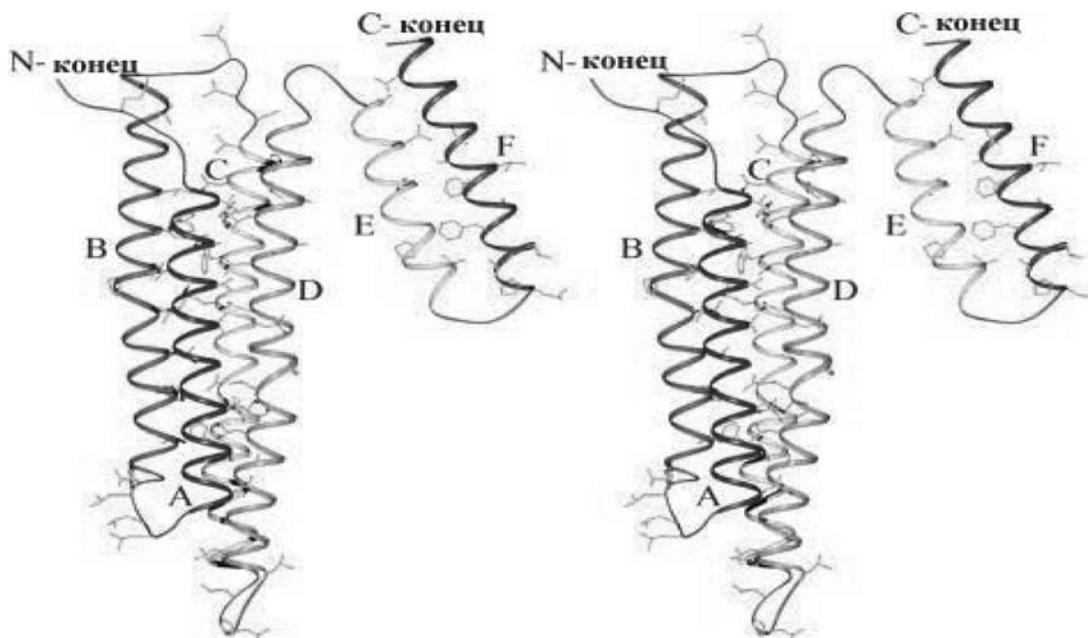
АпоАI связывается с липидами ЛВП главным образом через участок из 22 амфифильных аминокислотных остатков, образующих α -спираль, и отделенных остатками пролина, по которым происходит расщепление спирали [23]. АпоАI — ассоциированные частицы ЛВП, служат акцепторами ХС, секретлируемого клетками [23,26].

Аполипопротеин АII

Больше 95 % плазменного АпоАII связано с ЛВП, что составляет ~20% общей массы ЛВП [27]. Концентрация АпоАII в плазме крови человека при нормальном уровне липидов составляет ~ 30 мг/дл и во многом определяется генетическими факторами [28]. Исследования физиологических эффектов АпоАII доказали их участие в обратном транспорте ХС, а также их антиокислительные, противовоспалительные и другие свойства, благодаря которым ЛВП, как полагают, обладают антиатерогенными свойствами [29,30].

Впервые АпоАII был выделен из плазмы человека в 1972г [28]. АпоАII синтезируется в печени. Зрелая циркулирующая форма АпоАII состоит из 77 аминокислот. В плазме АпоАII человека существует, прежде всего, в виде гомодимера. Цистеиновый остаток АпоАII образует дисульфидную связь со второй молекулой АпоАII [11]. Отличительной чертой аминокислотного состава АпоАII является отсутствие гистидина, аргинина и триптофана. 16 остатков приходится на глутаминовую кислоту, 9 — на лизин, главной аминокислоты с основными свойствами в молекуле АпоАII. Известны несколько изоформ этого апо. Каждый изомер белка содержит связывающий участок, способный взаимодействовать с мембранными рецепторами ЛВП [28].

Гидрофобность человеческого АпоАII является ключевым регулирующим фактором метаболизма ЛВП [31]. Подтверждена сложная метаболическая роль АпоАII, включая его воздействие на плазменную концентрацию ТГ [27]. Результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo* на трансгенных моделях мышей показали, что повышенная экспрессия АпоАII человека ассоциирована с низким уровнем ЛВП в плазме и гипертриглицеридемией (ГТГ),



Примечание: Шесть спиралей (А, В, С, D, E, F). Гидрофобные остатки окрашены более темным цветом.
Рис. 1 АпоА1 [20]; Стереоскопическая структура АпоА-I.

обусловленной сниженным катаболизмом ТГ-богатых частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и хиломикронов (ХМ) в результате ингибирования ЛПЛ и печеночной липазы. Показано, что после жировой нагрузки, АпоАII соединяются с ТГ-богатыми частицами, нарушает их катаболизм и индуцирует ГТГ, степень (ст.) и продолжительность которой зависит от ст. экспрессии АпоАII.

Таким образом, АпоАII влияет на структуру, ремоделирование, метаболические превращения ЛВП, модифицируя липидный метаболизм. Как показало изучение функционального полиморфизма 265Т/С промотора гена АпоАII в группе (гр.) здоровых 50-летних мужчин, АпоАII способствует накоплению висцерального жира и нарушению метаболизма крупных частиц ЛОНП. Даже небольших изменений концентрации АпоАII в плазме уже достаточно для проявления ГТГ после приема пищи [28]. Уровень АпоАII связан с плазменной концентрацией свободных жирных кислот (СЖК) и ТГ, а также с СД-2, атеросклерозом и абдоминальным ожирением (АО) [27].

Методами молекулярной биологии доказано, что вариации в гене АпоАII приводят к изменению секреции инсулина и оказывают влияние на уровень глюкозы после углеводной нагрузки. Более высокий уровень АпоАII также сопряжен с нарушенным углеводным обменом, проявляющимся снижением функциональной способности β -клеток поджелудочной железы, уменьшением чувствительности тканей к инсулину, рассчитанной с учетом массы тела (МТ), уровней глюкозы и инсулина в тесте толерантности к глюкозе (ТТГ), а также изменением состава ФЛ ЛВП [28].

Установлено, что ЛВП плазмы человека представлены двумя главными типами частиц, отличающимися размером, плотностью и составом. В соответствии с видами белковых компонентов различают липопротеины, содержащие АпоАI и АпоАII (ЛПА-I: А-II), и частицы, в состав

которых входит только АпоАI (ЛПА-I) [32]. Несмотря на некоторые противоречия в экспериментальных данных, полученных *in vitro*, принято считать, что АпоАI является более активным акцептором клеточного ХС и более эффективен в отношении селективного поглощения ЭХС клеткой, чем ЛПАI: АII [28]. Гиперэкспрессия АпоАII у мышей увеличивает риск атеросклероза, возможно потому, что АпоАII удаляет АпоАI от ЛВП. Это может влиять на нормальную способность АпоАI, содержащих ЛВП транспортировать клеточный ХС к печени для его экскреции. Именно поэтому АпоАII считают проатерогенными апо [11].

При патологических состояниях, характеризующихся низким уровнем ЛВП в плазме крови и умеренной ГТГ — Танжерская болезнь, гиперлипопротеинемия (ГЛП) 5 типа, АпоАII обнаруживается в составе ЛОНП. Предполагается, что снижение эффективности катаболизма ЛОНП под действием ЛПЛ связано с присутствием в этих частицах АпоАII. Аналогичная ситуация, возможно, реализуется при постпрандиальной ГТГ и низком уровне ЛВП в плазме крови у пациентов с МС. Высказано предположение, что при патологических условиях частицы АпоАI утрачивают свою способность функционировать в качестве эффективных акцепторов клеточного ХС, и удаление ХС из клеток может поддерживаться частицами ЛПАI: АII.

Изучение взаимосвязи между уровнем АпоАII в сыворотке крови и риском развития ИБС в проспективном исследовании EPIC (Evaluation of c7E3 Fab in the Prevention of Ischemic Complications) — Norfolk cohort study показало, что более высокий уровень АпоАII ассоциирован с меньшим риском развития ИБС без клинических проявлений заболевания. Защитный эффект АпоАII оставался значимым после коррекции на эффекты АпоАI, ХС ЛВП, концентрации и размер ЛВП, что указывает на возможное наличие собственно антиатерогенных свойств АпоАII [28].

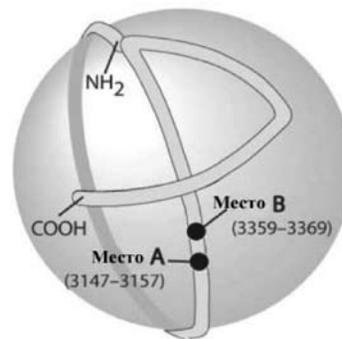
АпоАI Milano

АпоАI Milano — первый описанный мутант АпоАI, который отличается от белка дикого типа единственной заменой аминокислоты R173C, что приводит к формированию гомодимера (АпоАI М — АпоАI М) и гетеродимера с АпоАII (АпоАI М — АпоАII). У носителей мутанта, все гетерозиготы, наблюдается очень низкий плазменный уровень ЛВП и умеренная ГТГ [33], но толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА) у них не отличается от таковых у близких родственников, живущих в тех же самых условиях и имеющих нормальный уровень ЛВП [34]. Эти наблюдения предполагают наличие особого специфического защитного эффекта АпоА-I М [33].

Проведено исследование, результаты которого показали, что генотерапия АпоАI Milano (n=15) уменьшала риск развития аортального атеросклероза на 65 % (p<0,001), тогда как дикый тип АпоАI (n=11) уменьшал его на 25 % (p=0,01) [35]. Несмотря на проатерогенный липидный профиль, который обычно ассоциируется с высоким риском преждевременного развития ССЗ (снижение уровня ЛВП, повышение ТГ), носители АпоАI М не демонстрируют рост ССЗ [36]. Это позволило предположить, что АпоАI М-мутация увеличивает кардио-протективные эффекты [37], тогда как другие авторы полагают, что дикый тип АпоАI и АпоАI М функционально эквивалентны. Было показано на мышах, что экспрессия человеческого АпоАI М не имела защитного преимущества над АпоАI геном [38]. АпоАI М формирует гомодимер АпоАI М/АпоАI М, который обладает большей удаляющей ХС способностью [39]. Клинические испытания, при которых повторно проводили внутривенные (в/в) инъекции АпоАI М-ФЛ комплексов, продемонстрировали регресс существующих атером после 5 нед. лечения [40]. В одном из экспериментальных исследований показано, что однократное введение ЕТС-216 (рекомбинантного apoA-Im/1-palmitoyl,2-oleoyl phosphatidylcholine complex) домашним свиньям, уменьшало степень сужения просвета стента из-за сокращения гиперплазированной интимы. На 28 день после введения ЕТС-216 у животных наблюдалось значительное улучшение значения индекса средней потери просвета — 21 + / -22 % vs 43 + / -13 % (p=0,01). Гистоморфометрический анализ показал, что ЕТС-216 сокращает индекс стеноза — 0,76 + / -0,15 vs 0,59 + / -0,15 (p=0,01) и увеличивает область просвета — 2,1 + / -1,4 vs 3,7 + / -1,8 мм (p=0,02). Регрессионный анализ показал значимые различия величины просвета (p=0,004), области неоинтимы (p=0,003), индекса стенозирования (p=0,001), и толщины неоинтимы (p=0,003). Эти данные позволяют предположить, что местное внутрикоронарное введение ЕТС-216 может быть полезно для предотвращения рестеноза после стентирования коронарных артерий (КА) [41].

Аполипопротеин В

ЛНП частицы — главные переносчики циркулирующего ХС, и они играют ключевую роль в передаче и метаболизме ХС [5]. Однако, увеличиваются подтверждения того, что другие липопротеины, богатые ТГ, такие как ЛОНП и липропротеины промежуточной плотности (ЛПП) несут гораздо больший атерогенный потенциал. Каждая из частиц ЛНП, ЛПП, ЛОНП несет только молекулу АпоВ-100 [42]. АпоВ представляет общее количество циркулирующих атерогенных частиц [43], в состав которого входят АпоВ-100 — белок массой 513 кДа, АпоВ-48 — белок массой 241 кДа [11]. Апо В-100 состоит из 4536 аминокислотных остатков (рисунок 2).



МестоА	Lys Ala Gln Tyr Lys Lys Asn Lys His Arg His
МестоВ	Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly Leu Lys Leu Ala

Примечание: Два места (А и В) вовлечены в закрепление АпоВ-100 на ЛВП к протеогликанам. Места А и В обозначены на рисунке и их основная последовательность дана ниже. Место В является также связывающим участком для рецептора ЛВП.

Рис. 2 Аполипопротеин В [2]. Организация АпоВ-100 на частице ЛВП.

АпоВ-48 является усеченной формой АпоВ-100, состоящей из остатков аминокислот 1-2152 и произведенной введением преждевременного стоп — кодона в mRNA последовательности альтернативной mRNA, соединенной комплексом АРОВЕС-1. АпоВ-48 синтезируется в кишечнике и участвует в формировании и секреции ХМ. АпоВ-100 синтезируется в печени и является важным структурным компонентом ЛОНП, ЛПП, ЛНП. АпоВ-100 также служит лигандом для рецепторов, усиливающих захват ЛНП различными клетками [44].

АпоВ-100 располагается вокруг липопротеина в виде “пояса”. Первичная структура АпоВ включает множество гидрофобных и амфифильных последовательностей, которые образуют α-спирали и β-складчатые листы по всей длине молекулы и, вероятно, функционирующие как липид-связывающие домены [11]. N-концевой домен АпоВ играет важную роль в сборке АпоВ-содержащих липопротеинов [45]. N-концевой домен АпоВ-100 на участке между 3000 и 3700 аминокислотными остатками важен для закрепления АпоВ-100 на рецепторе ЛНП. Не имея N-концевого домена АпоВ-100, АпоВ-48 не может связываться с рецептором ЛНП [11]. АпоВ-100 связывается с рецепторами на поверхности клеток, определяет место захвата и скорость деградации других компонентов липопротеинов, в частности ХС [7]. В связи с тем, что АпоВ-100 нерастворим в водной среде, он связан с частицами липопротеинов и никогда не обнаруживается в плазме в свободном виде [44].

Результаты исследований подтверждают высокую значимость уровня АпоВ-100 как предиктора развития острого инфаркта миокарда (ОИМ). В исследованиях IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) у 1522 обследованных повышенный уровень АпоВ-100 достоверно коррелировал с высоким риском развития атеросклероза [46]. Эпидемиологические и клинические испытания указывают на то, что АпоВ превосходит любой из показателей ХС, для выявления повышенного риска развития ССЗ и для оценки эффективности проводимой липид-понижающей терапии [47].

Исследования показали, что существуют различия в АпоВ между пациентами с СД-2 и без него. Уровень АпоВ

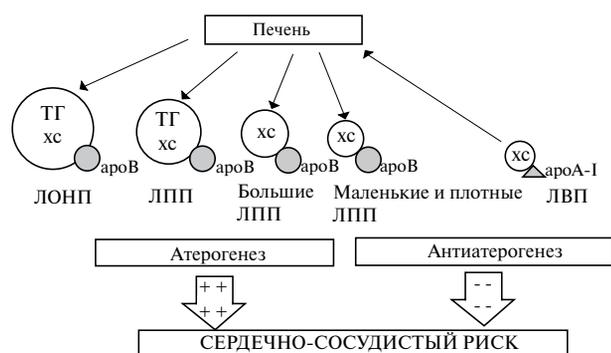


Рис. 3 Место apoB и apoA1 в оценке риска ССЗ [53].

значительно выше у женщин, с СД, в отличие от мужчин [48]. В ходе Copenhagen City Heart Study были изучены 9231 пациентов, женщин и мужчин без признаков атеросклеротического поражения, у которых в течение 8 лет наблюдали следующие сердечно-сосудистые события (ССС): ИБС, ИМ, ишемическая цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), ишемический инсульт (ИИ) и любое другое ишемическое ССС. Было показано, ApoB прогнозирует ишемические ССС у обоих полов лучше, чем ЛНП [49]. При МС и при СД-2 ApoB в липопротеинах могут гликозилироваться, особенно в малых плотных ЛНП. Уровень гликированных ApoB может отражать атерогенный риск при СД-2 [50].

Отношение ApoB/ApoA

Концентрация ЛНП долгие годы была главным показателем в оценке сердечно-сосудистого риска (ССР) и главной мишенью для лечения. Несмотря на значительный прогресс в предупреждении ССЗ за последние десятилетия, существует практически единодушное согласие среди эпидемиологов и клиницистов, что оценка коронарного риска, базирующегося исключительно на уровне ХС ЛНП, не является оптимальной [51], в особенности у людей с промежуточным риском [52]. Были сделаны попытки поиска независимого или нового ФР ССЗ [53].

ApoB является важным протеином, содержащимся в ЛНП, в ЛПП и в ЛОНП; ApoA1 — протеином ЛВП. Отношение ApoB/ApoA1 служит ценным параметром для определения атерогенного риска. В настоящее время существуют достаточное количество фактов, демонстрирующих, что это отношение лучше для оценки сосудистого риска, чем отношение ХС/(ХС — ЛНП). В исследовании INTERHEART впервые было показано, что отноше-

ние ApoB/ApoA1 является более мощным ФР ССЗ, чем курение, артериальная гипертензия (АГ) и другие хорошо известные ФР [54]. В ходе исследования AMORIS (Apolipoprotein-related Mortality Risk) у > 120 тыс. пациентов > 40 лет были определены ApoA1 и ApoB и изучена частота развития ИМ. По результатам исследования повышение значения отношения ApoB/ApoA1 было связано с повышением коронарного риска, причем более сильного, чем повышение значений отношений ХС/(ХС-ЛНП) и (ХС-ЛНП)/(ХС-ЛВП) [55]. Даже при учете влияния других липидов, липопротеинов, холестеринных отношений, ценность отношения ApoB/ApoA1 не уменьшилась [56]. Это отношение отражает баланс между двумя полностью противоположными процессами: транспорт ХС к периферическим тканями и обратным транспортом к печени [57] (рисунок 3).

ApoB/ApoA1 отношение ассоциировано с присутствием отдельных компонентов МС [58], в т.ч. с инсулинорезистентностью (ИР). Независимо от традиционных ФР, компонентов МС и провоспалительных маркеров, это отношение добавляет независимую информацию к предсказанию увеличенного ССР [59,60]. Прогнозирующая способность одного только ApoB для стратификации риска ССЗ была сопоставима с отношением ApoB/ApoA1 и была выше, чем любое из обычных клинических измерений липидов [61]. Был оценен ССР у 391 мужчины, наблюдавшегося в течение 6,6 лет. У пациентов с исходным соотношением ApoB/ApoA1 не < 0,9 достоверно чаще развивались ССС, чем у мужчин с более высокими значениями этого показателя с отношением шансов (ОШ) 3,07. Напротив, при уровнях ХС ЛНП > 3,4 ммоль/л ССР практически не менялся (ОШ 1,04). Шведские ученые считают, что отношение ApoB/ApoA1 является более надежным предиктором ССР, чем уровень ХС ЛНП [62]. Результаты указывают, что отношение ApoB/ApoA1 — простой, точный новый ФР ССЗ [63].

Таким образом, оценка и коррекция традиционных параметров атерогенной дислипидемии являются важными, но недостаточными способами наблюдения за прогрессом атеросклероза, в т.ч. коронарного. Для более точной диагностической и терапевтической оценки необходимо определять уровни ApoA1 и ApoB и их отношение, причем, чем ниже ApoB/ApoA1, тем ниже ССР. Возможно, эти параметры могут иметь значение при прогнозировании долгосрочной эффективности оперативной реваскуляризации миокарда при коронарном атеросклерозе.

Литература

- Mathieu P, Pibarot P, Després J-P. Metabolic Syndrome: The Danger Signal in Atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(3): 285-302.
- Olofsson S-O, Wiklund O, Borén J. Apolipoproteins A-I and B: biosynthesis, role in the development of atherosclerosis and targets for intervention against cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(4): 491-502.
- Baroni MG, Berni A, Romeo S, et al. Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD. *BMC Med Genet* 2003; 4: 8.
- Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под редакцией акад Чазова Е.И., чл.-кор. РАНН Кухбарчука В.В., проф. С.А.Бойцова. М.: "MEDICA" 2007; 736 с.
- Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos TD, et al. LDL cholesterol estimation in patients with the metabolic syndrome. *Lipids Health Dis* 2006; 5: 8.
- Hübner K, Schwager T, Winkler K, et al. Computational Lipidology: Predicting Lipoprotein Density Profiles in Human Blood Plasma. *PLoS Comput Biol* 2008; 4(5): e1000079.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Кардиоваск тер проф* 2009; 6 (приложение 3): 15.
- Kyung-Hyun Cho, Jae-Ryong Kim. A reconstituted HDL containing V156K or R173C apoA-I exhibited anti-inflammatory activity in apo-E deficient mice and showed resistance to myeloperoxidase-mediated oxidation. *Exp Mol Med* 2009; 41(6): 417-28.

9. Brouillette CG, Anantharamaiah GM, Engler JA, et al. Structural models of human apolipoprotein A-I: critical analysis and review. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1531(1-2): 4-46.
10. Gorshkova IN, Tong Liu, Horng-Yuan Kan, et al. Structure and Stability of Apolipoprotein A-I in Solution and in Discoidal High Density Lipoprotein Probed by Double Charge Ablation and Deletion Mutation. *Biochemistry* 2006; 45(4): 1242-54.
11. Ожирение и нарушение липидного обмена. Под редакцией акад. РАН и РАМН Дедова И.И., чл. — кор. РАМН Г.А. Мельниченко. М.: “Рид Элсивер” 2010; 264 с.
12. Dao-Quan Peng, Brubaker G, Zhiping Wu, et al. Apolipoprotein A-I tryptophan substitution leads to resistance to myeloperoxidase mediated loss of function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(11): 2063-70.
13. Chetty PS, Mayne L, Lund-Katz S, et al. Helical structure and stability in human apolipoprotein A-I by hydrogen exchange and mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(45): 19005-10.
14. Ooi EMM, Watts GF, Nestel PJ, et al. Dose-Dependent Regulation of High-Density Lipoprotein Metabolism with Rosuvastatin in the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 430-7.
15. McTaggart F, Jones P. Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22(4): 321-38.
16. Sharifi F, Mousavinasab SN, Saeini M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in an Adult Urban Population of the West of Iran. *Exp Diabetes Res* 2009; 2009: 136501.
17. Kuo-Liong Chien, Wei J, Chen, Hsiu-Ching Hsu, et al. Segregation analysis of apolipoprotein A1 levels in families of adolescents: A community-based study in Taiwan. *BMC Genetics* 2006; 7:4doi:10.1186/1471-2156-7-4.
18. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004; 95(8): 764-72.
19. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, et al. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J* 2010; 31(2): 149-64.
20. Ajees AA, Anantharamaiah GM, Mishra VK, et al. Crystal structure of human apolipoprotein A-I: Insights into its protective effect against cardiovascular diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(7): 2126-31.
21. Van V, Eck M, Pennings M, Hoekstra M, et al. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(3): 307-15.
22. Chroni A, Liu T, Gorshkova I, et al. The central helices of ApoA-I can promote ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)-mediated lipid efflux. Amino acid residues 220-231 of the wild-type ApoA-I are required for lipid efflux in vitro and high density lipoprotein formation in vivo. *J Biol Chem* 2003; 278(9): 6719-30.
23. Tall AR, Breslow JL, Rubin EM. Genetic disorders affecting plasma high — density lipoproteins. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 2001; 2: 2915-36.
24. Cho KH, Durbin DM, Jonas A. Role of individual amino acids of apolipoprotein A — 1 in the activation of lecithin: Cholesterol acyltransferase and in HDL rearrangements. *J Lipid Res* 2001; 42: 379-89.
25. Krieger M. Scavenger receptor class B type I is a multiligand HDL receptor that influences diverse physiologic systems. *J Clin Invest* 2001; 108(6): 793-7.
26. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HLD as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 193-205.
27. Castellani LW, Nguyen CN, Charugundla S. Apolipoprotein AII Is a Regulator of Very Low Density Lipoprotein Metabolism and Insulin Resistance. *J Biol Chem* 2008; 283(17): 11633-44.
28. Дислипидемии и атеросклероз. Под ред. проф., акад. РАМН Р.Г. Оганова. М.: “ГЭОТАР — МЕДИА” 2009; 160 с.
29. Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl A: A31-5.
30. Castellani LW, Navab M, Van Lenten BJ, et al. Overexpression of apolipoprotein AII in transgenic mice converts high density lipoproteins to proinflammatory particles. *J Clin Invest* 1997; 100(2): 464-74.
31. Kalopissis AD, Pastier D, Chambaz J. Apolipoprotein A-II: beyond genetic associations with lipid disorders and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(2): 165-72.
32. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, et al. Effects of Weight-Loss by Exercise and by Diet on Apolipoproteins A-I and A-II and the Particle-Size Distribution of High-Density Lipoproteins in Men. *Metabolism* 1992; 41(4): 441-9.
33. Rocco AG, Mollica L, Gianazza E, et al. A Model Structure for the Heterodimer apoA-I_{Milano}-apoA-II Supports Its Peculiar Susceptibility to Proteolysis. *Biophys J* 2006; 91(8): 3043-9.
34. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, et al. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I (Milano) mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation* 2001; 103(15): 1949-54.
35. Wang L, Sharifi BG. Bone Marrow Transplantation Shows Superior Atheroprotective Effects of Gene Therapy With Apolipoprotein A-I Milano Compared With Wild-Type Apolipoprotein A-I in Hyperlipidemic Mice. *JACC* 2006; 48(7): 1459-68.
36. Franceschini G, Vecchio G, Gianfranceschi G, et al. Apolipoprotein A-I_{Milano}: accelerated binding and dissociation from lipids of a human apolipoprotein variant. *J Biol Chem* 1985; 260: 16321-5.
37. Parolini C, Marchesi M, Lorenzon P, et al. Dose-related effects of repeated ETC-216 (recombinant apolipoprotein A-I Milano/1-palmitoyl-2-oleoyl phosphatidylcholine complexes) administrations on rabbit lipid-rich soft plaques: in vivo assessment by intravascular ultrasound and magnetic resonance imaging. *JACC* 2008; 51(11):1098-103.
38. Parolini C, Chiesa G, Gong E, et al. Apolipoprotein A-I and the molecular variant apoA-I (Milano): evaluation of the antiatherogenic effects in knock-in mouse model. *Atherosclerosis* 2005; 183(2): 222-9.
39. Calabresi L, Canavesi M, Bernini F, et al. Cell cholesterol efflux to reconstituted high-density lipoproteins containing the apolipoprotein A-IMilano dimer. *Biochemistry* 1999; 38(49): 16307-14.
40. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 90(17): 2292-300.
41. Kaul S, Rukshin V, Santos R, et al. Intramural delivery of recombinant apolipoprotein A-IMilano/phospholipid complex (ETC-216) inhibits in-stent stenosis in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003; 107(20): 2551-4.
42. Andrikoula M, McDowell IF. The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(4): 271-8.
43. Harper CR, Jacobson TA. Using Apolipoprotein B to Manage Dyslipidemic Patients: Time for a Change? *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5): 440-5.
44. Richardson PE, Manchekar M, Dashti N, et al. Assembly of Lipoprotein Particles Containing Apolipoprotein-B: Structural Model for the Nascent Lipoprotein Particle *Biophys J* 2005; 88(4): 2789-800.
45. Jiang ZG, Gantz D, Bullitt E, et al. Defining Lipid Interacting Domains in the N-terminal Region of Apolipoprotein B. *Biochemistry* 2006; 45(39): 11799-808.

46. Арабидзе Г.Г., Ипатов А.И., Полякова О.В. и др. Аполипопротеин В100 и липопротеид (а) как факторы риска развития острого инфаркта миокарда. *Клин фармако тер* 2005; 14 (5): 87-9.
47. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006; 259(3): 247-58.
48. Williams K, Tchernof A, Hunt KJ, et al. Diabetes, Abdominal Adiposity, and Atherogenic Dyslipoproteinemia in Women Compared With Men. *Diabetes* 2008; 57(12): 3289-96.
49. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(3): 661-70.
50. Younis HN, Soran H, Sharma R, et al. Small-dense LDL and LDL glycation in metabolic syndrome and in statin-treated and non-statin-treated type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7(4): 289-95.
51. Superko HR, King S. III Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* 2008; 117: 560-8.
52. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *JACC* 2005; 46(1): 158-65.
53. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.
54. Millán J, Pintó X, Muñoz A, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 757-65.
55. Walldius G, Junger I, Aastveit AH, et al. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(12): 1355-63.
56. Walldius G, Junger I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy — a review of evidence. *J Intern Med* 2006; 259: 493-519.
57. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006; 259(5): 481-92.
58. Sierra-Johnson J, Somers VK, Kuniyoshi FH, et al. Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1369-73.
59. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, et al. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. *Eur Heart J* 2007; 28: 2637-43.
60. Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio and insulin resistance: sorting out the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28: 2563-4.
61. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J* 2009; 30(6): 710-7.
62. Schmidt C, Fagerberg B, Wikstrand J, et al. ApoB/apoA-I ratio is related to femoral artery plaques and is predictive for future cardiovascular events in healthy men. *Atherosclerosis* 2006; 189(1): 178-85.
63. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence. *J Intern Med* 2006; 259(5): 493-519.

Поступила 07/02-2011

Применение эноксапарина при сердечно-сосудистых заболеваниях: как сделать лечение наиболее эффективным и безопасным

И.С. Явелов

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Enoxaparin in cardiovascular disease: how to improve effectiveness and safety?

I.S. Yavelov

Russian State Medical University. Moscow, Russia

В обзоре анализируются особенности использования эноксапарина при наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях: острый коронарный синдром, венозные тромбоэмболические осложнения, фибрилляция предсердий. Представлены основания для принятия решения в сложных и нестандартных клинических ситуациях: нарушенная функция почек, пожилой возраст, смена препарата гепарина в процессе лечения, необычная масса тела, когда для обеспечения наилучшего соотношения эффективности и безопасности может потребоваться изменение стандартного подхода к применению препарата.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, венозные тромбоэмболические осложнения, фибрилляция предсердий, эноксапарин.

The review analyses the specifics of enoxaparin therapy in the most prevalent cardiovascular diseases, such as acute coronary syndrome, venous thromboembolism, and atrial fibrillation. The decision strategy is presented for difficult and non-standard clinical situations (renal dysfunction, elderly age, heparin medication change, or abnormal body weight), when the optimal balance between effectiveness and safety requires modifying the standard treatment protocols.

Key words: Acute coronary syndrome, venous thromboembolism, atrial fibrillation, enoxaparin.

Низкомолекулярный гепарин (НМГ) эноксапарин натрия — один из наиболее часто применяемых антикоагулянтов, эффективность которого хорошо изучена при современных подходах к профилактике и лечению распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (таблица 1) [1-20]. Вместе с тем, любое медикаментозное вмешательство, направленное на ограничение тромбообразования, способно спровоцировать кровотечение. Соответственно, при выборе способов лечения конкретного больного каждый раз необходимо соотносить ожидаемую пользу и возможный вред, сопряженный с применением того или иного антитромботического лекарственного средства. В данном сообщении будут рассмотрены практические подходы, призванные способствовать извлечению максимальной пользы из применения эноксапарина в различных клинических ситуациях за счет обеспечения наилучшего соотношения эффективности и безопасности.

Общие подходы

Необходимость лабораторного контроля. В настоящее время индивидуальная оценка действия НМГ на сис-

тему свертывания крови (на практике оценивается по достигнутому уровню анти-Ха активности) при введении стандартных доз НМГ, включая эноксапарин (Клексан®, САНОФИ-АВЕНТИС ГРУП, Франция), не рекомендуется [21]. Причина широкого распространения подобной точки зрения — достаточная предсказуемость эффекта, а также противоречивые сведения о возможности улучшить эффективность и/или безопасность профилактики и лечения за счет применения лабораторного контроля. Крупные клинические исследования, определившие роль эноксапарина в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений (ТЭО), не предполагали осуществления коагулологического контроля. Соответственно, их результаты показывают, чего можно добиться в случаях, когда антикоагулянтное действие эноксапарина не контролируется и используется заранее оговоренные дозы препарата. Из-за недостаточного изучения до конца не ясно, каких значений лабораторных показателей стоит добиваться на фоне введения НМГ. При этом следует учитывать, что определение анти-Ха активности характеризует только один из многочислен-

©Явелов И.С., 2011
e-mail: yavelov@yahoo.com

[Явелов И.С. — кафедра клинической фармакологии ФУВ].

ных аспектов воздействия этих лекарственных средств на систему гемостаза и в основном дает информацию о содержании действующего вещества в крови. Однако не исключено, что в будущем, при появлении новых фактов, а также при большей доступности определения анти-Ха активности в крови суждение о целесообразности коагулологического контроля при использовании эноксапарина может быть пересмотрено.

На целесообразность коагулологического контроля при применении эноксапарина обычно указывают у больных с серьезной почечной недостаточностью (ПН), выраженным ожирением (ОЖ) — масса тела (МТ) > 150 кг, индекс МТ (ИМТ) > 50 кг/м², а также при применении лечебных доз у беременных [22]. При этом при ПН из-за возможности постепенного накопления препарата в крови (кумуляция) оправдано повторное определение анти-Ха активности в крови на максимуме действия НМГ (для эноксапарина — через 4 ч после подкожной (п/к) инъекции), в то время как при выраженном Ож можно ограничиться однократной оценкой. У беременных с одной стороны МТ растет в основном за счет развивающегося плода, с другой — во втором триместре увеличивается скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что способствует более выраженному выведению НМГ. Целесообразность контроля анти-Ха активности при беременности дискутируется. Согласно одной точке зрения, НМГ в этой ситуации можно дозировать, ориентируясь на МТ, и применять стандартные фиксированные дозы при профилактике венозных ТЭО. Другие специалисты предлагают периодически оценивать уровень анти-Ха активности крови (по разным источникам от 1 раза в мес до 1 раза в 3 мес) [3,23]. Не исключено, что последний подход может быть полезен на поздних сроках беременности, а также у женщин с наиболее высоким риском ТЭО (в частности, при механических протезах клапанов сердца) [23,24]. В настоящее время у беременных изучается целесообразность подбора профилактической дозы эноксапарина с учетом достигнутой анти-Ха активности крови (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01068795>).

Отсутствие необходимости в обязательном коагулологическом контроле не означает, что при использовании эноксапарина лабораторный контроль не нужен вовсе. Поскольку любой антикоагулянт способен спровоцировать кровотечение, во время введения препарата необходимо регулярно оценивать гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht) и активно искать признаки кровотечения. Внутреннее кровотечение следует подозревать при любом неожиданном изменении состояния больного, в особенности при возникновении артериальной гипотонии. В этих случаях целесообразно срочно определить содержание Hb в крови и определить Ht. Поскольку при применении любого препарата гепарина возможно возникновение иммунной тромбоцитопении, до начала лечения и, как минимум, в ближайшие 2 нед, необходимо регулярно оценивать содержание тромбоцитов в крови [25]. Если больному в ближайшие 3,5 мес. вводились препараты гепарина, число тромбоцитов следует определить через 24 ч или в срочном порядке раньше при непредвиденном ухудшении состояния. Наконец, поскольку функция почек играет важнейшую роль в определении противопоказаний к применению НМГ и выбору их дозы, исходно следует определить креатинин (Кр) и в обязательном порядке рассчитать клиренс Кр (ККР) или СКФ. Если примене-

ние эноксапарина продолжается на протяжении длительного времени, целесообразно контролировать функцию почек, в особенности, если возможно ее существенное изменение (таблица 2). Вместе с тем, очевидно, что при необходимости срочного начала лечения при отсутствии явных противопоказаний следует ввести первую стандартную дозу эноксапарина, а затем скорректировать подход к использованию антикоагулянта в зависимости от результатов лабораторного обследования.

Нарушенная функция почек. Эноксапарин, как и другие НМГ, выводится почками. Соответственно, при ПН происходит постепенное накопление препарата в крови, что сопровождается ростом частоты кровотечений. Отмечают, что однократная инъекция эноксапарина у больных с нарушенной функцией почек, в частности перед выполнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), достаточно безопасна, и проблемы ожидаются только при продолжении использования препарата. Определенной пороговой величины здесь не существует, однако известно, что концентрация эноксапарина в крови (измеренная по уровню анти-Ха активности) и риск крупных кровотечений особенно сильно возрастают при снижении ККР (или СКФ) < 30 мл/мин (или мл/мин/1,73 м², соответственно) [21]. Поэтому у данной категории больных рекомендуется уменьшить дозу эноксапарина наполовину. В частности, стандартную лечебную дозу 1 мг/кг вводить п/к не 2, а 1 раз в сут., вместо однократного введения 1,5 мг/кг при лечении венозных ТЭО вводить 1 мг/кг. Профилактическую суточную дозу 40 мг предлагают уменьшить до 20 мг, а кратность введения профилактической дозы 30 мг уменьшить с 2 до 1 раза в сут. Подобное изменение лечебной дозы предусматривалось протоколами многих клинических исследований эноксапарина. Вместе с тем целесообразность уменьшения профилактической дозы мало изучена. Отмечают, что ожидаемое повышение содержания препарата в крови здесь может быть не столь существенным, как при использовании более высоких лечебных доз, и в итоге после повторного п/к введения стандартных профилактических доз анти-Ха активность способна достичь нижней границы, рекомендуемой для лечебных доз эноксапарина. Последнее может оказаться достаточно безопасным, если только у больного нет дополнительных факторов риска (ФР) возникновения кровотечений.

Вместе с тем по данным ретроспективного анализа результатов исследования OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in acute Ischemic Syndromes) применение эноксапарина в стандартной дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. на протяжении в среднем 5 сут. при остром коронарном синдроме (ОКС) без стойких подъемов сегмента ST (ОКСБпST) на ЭКГ сопровождалось заметным ростом частоты крупных кровотечений уже при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и опасность геморрагических осложнений существенно возрастала по мере утяжеления ПН (рисунок 1) [26]. При этом по показателю, характеризующему итоговый эффект лечения с учетом его воздействия на частоту ишемических осложнений и крупные кровотечения, эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. достоверно не отличался от более безопасного подхода (п/к введение фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг в сут.) у больных со СКФ > 58 мл/мин/1,73 м². Вместе с тем при более низкой СКФ эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. по совокупному эффекту заметно уступал фондапаринуксу, скорее всего за счет более частого возникновения крупных кровотечений (рисунок 2).

Таблица 1

Показания к использованию антикоагулянтов для парентерального введения, зарегистрированных в РФ, при наиболее распространенных ССЗ

	НФГ	Далтепарин	Надропарин	Эноксапарин	Фондапаринукс	Бивалирудин
Профилактика ВТЭО	+	+	+*	+	+	-
Лечение ВТЭО	+	+	+	+	+	-
Лечение ОКСбпСТ: не инвазивный подход	+	+	+	+**	+**	-
Лечение ОКСбпСТ: инвазивный подход	+	-	-	+	+	+
Лечение ОКСспСТ: первичное ЧКВ	+	-	-	±	-	+
Лечение ОКСспСТ: стрептокиназа	+	-	-	+	+	-
Лечение ОКСспСТ: алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза	+	-	-	+	-	-
Лечение ОКСспСТ: без реперфузионного лечения	+	-	-	±	+	-
Плановое ЧКВ	+	-	-	±	-	+
Подготовка к КВ при ФП	+	±	±	±	-	-

Примечания: ВТЭО — венозные ТЭО (венозный тромбоз, ТЭЛА); * только у больных высокого риска в дозе 0,4–0,6 мл, подобранной по МТ; ** эноксапарин или фондапаринукс предпочтительнее; ± свидетельства возможности подобного подхода существуют, однако препарат не имеет официального одобрения для использования по данному показанию.

Таблица 2

Лабораторные показатели, которые необходимо контролировать при парентеральном введении эноксапарина

Показатель	Исходно *	Во время лечения	При ухудшении состояния (необъяснимое снижение АД, кровотечение)
Нб	+	+**	+
Нт	+	+**	+
Число тромбоцитов в крови	+	+	-
ККр или СКФ	+	±***	-

Примечание: * у острых больных забор крови на анализ следует осуществить при первой возможности (желательно до начала лечения), однако введение первой дозы препарата не следует откладывать до получения результатов (особенно если период ожидания затягивается);

** при введении лечебных доз — ежедневно или хотя бы через день как минимум на 4–14 сут. или до более ранней отмены эноксапарина;

*** при достаточно длительном введении, если возможно заметное изменение функции почек.

Аналогичная закономерность была отмечена при ретроспективном анализе результатов исследования ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction Treatment — Thrombolysis In Myocardial Infarction 25) при сопоставлении 1-недельных п/к инъекций эноксапарина и 48-часовой внутривенной (в/в) инфузии нефракционированного гепарина (НФГ) при тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с ОКС со стойкими подъемами сегмента ST (ОКСспСТ) на ЭКГ [27]. При учете исходных различий между больными с разным исходным ККр, преимущество эноксапарина перед НФГ по влиянию на сумму случаев смерти, не смертельного рецидива инфаркта миокарда (ИМ) и не смертельного крупного кровотечения отмечалось только при значениях этого показателя > 60 мл/мин (рисунок 3). При этом тенденция к преимуществу эноксапарина отмечалась у больных с ККр < 30 мл/мин, когда протоколом этого клинического испытания предписывалось уменьшить дозу эноксапарина до 1 мг/кг 1 раз в сут. Однако в последнем случае число наблюдений оказалось слишком мало, чтобы продемонстрировать статистическую значимость имевшихся различий (всего n=212). Частота крупных кровотечений при нормальной функции почек (ККр > 90 мл/мин) у больных, получавших эноксапарин и НФГ, была практически одинаковой. Однако по мере снижения ККр рост частоты геморрагических осложнений на эноксапарине оказался более выраженным.

Эти факты позволяют предполагать, что уменьшение дозы эноксапарина может быть оправданным у больных с ККр (или СКФ) от 30 до 60 мл/мин (или мл/мин/1,73 м² соответственно). Однако эффективность и безопасность подобного подхода никогда не изучалась в рамках специально спланированных, проспективных (“доказательных”), клинических испытаний.

Известно, что кардиологическое общество Франции в 2006–2010 гг. у больных с ОКСбпСТ на ЭКГ проводило небольшое открытое исследование VALIDE (Validation of Enoxaparin Dose Adaptation in Patients With Moderate Renal Failure Hospitalized for an Acute Coronary Syndrome) (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412802). В нем изучался уровень анти-Ха активности в крови при снижении стандартной дозы эноксапарина на 25 % в случаях, когда ККр составлял 30–50 мл/мин, и применении стандартной дозы эноксапарина у больных с ККр > 50 мл/мин. К сожалению, найти результаты этого исследования не удалось. Однако в любом случае очевидно, что полученная в нем информация не дает возможности оценить клиническую целесообразность применения уменьшенных доз эноксапарина при нетяжелой ПН (возможности обеспечить большую безопасность без существенного снижения эффективности лечения).

Смена препарата гепарина в процессе лечения. В ходе изучения эноксапарина при ОКСбпСТ оказалось, что одним из факторов, влияющих на эффективность

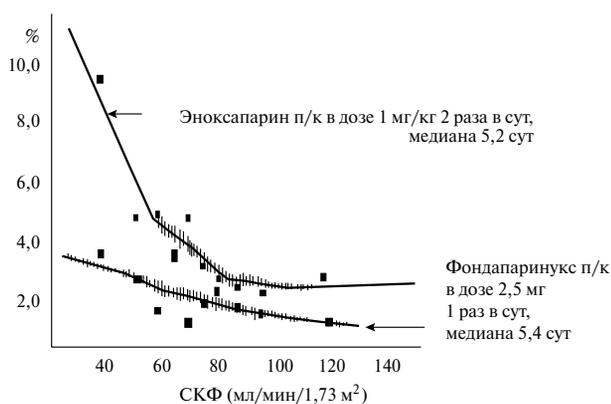


Рис. 1 Частота крупных кровотечений в течение 9 сут. при длительном введении эноксапарина и фондапаринукса у больных с различным ККр в исследовании OASIS-5 [26].

и безопасность терапии, является смена антикоагулянта в процессе лечения (переход с эноксапарина на НФГ и наоборот).

Первоначально это стало очевидным при анализе результатов крупного контролируемого исследования SYNERGY (Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors) [28]. В нем при инвазивном подходе к ведению 10027 больных с ОКСбпСТ и высоким риском неблагоприятного исхода, не имевших тяжелой ПН, сравнивали эффективность и безопасность в/в инфузии НФГ и п/к инъекций эноксапарина в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. В целом при сопоставимой эффективности эноксапарин провоцировал больше крупных кровотечений, оцененных по критериям TIMI. Вместе с тем, при дальнейшем анализе оказалось, что в ~ 75 % случаев лечение антикоагулянтами было начато до включения в данное клиническое испытание и, соответственно, у части больных после рандомизации производился переход с НФГ на эноксапарин или наоборот. В подгруппе из 6138 больных без смены антикоагулянта в начале лечения эноксапарин способствовал достоверному снижению суммы случаев смерти или ИМ в ближайшие 30 сут. на 18 %. В последующем наличие этой закономерности подтвердилось при более детальном анализе [29]. В случаях, когда антикоагулянт меняли в более поздние сроки заболевания, отмечалось удвоение частоты кровотечений, требующих переливания крови.

Осознание значимости данного фактора стало поводом к повторному анализу результатов других исследований эноксапарина при ОКСбпСТ. Оказалось, что смена препарата в начале лечения имела место во многих из них и нередко затрагивала существенное число больных. При мета-анализе 6 крупных, рандомизированных, контролируемых исследований эноксапарина при данной форме ОКС: ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events), TIMI 11B (Thrombolysis In Myocardial Infarction (Phase 11B)), ACUTE II (Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin II), INTERACT (Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of acute Coronary syndrome Treatment), A to Z (Aggrastat to Zocor), SYNERGY, включавших в совокупности 21946 больных, эноксапарин способствовал достоверному снижению риска смерти или не смертельного ИМ за 30 сут. всего на 5 % [30]. Однако при включении в анализ

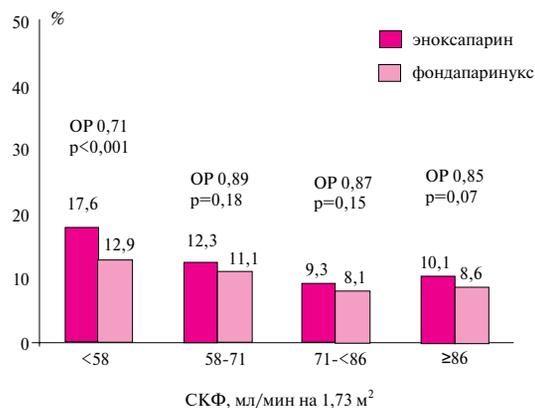


Рис. 2 Сумма случаев смерти, рецидива ИМ, рефрактерной ишемии миокарда или крупного кровотечения за 30 сут. при использовании эноксапарина и НФГ у больных с различным СКФ в исследовании OASIS-5 [26].

только 9836 случаев, когда антитромботического лечения до включения в исследование не проводилось и, соответственно, не было смены препарата в начале лечения, польза от эноксапарина оказалась заметно больше (снижение риска составило уже 19 %). При этом увеличение частоты крупных кровотечений или потребность в переливании крови на эноксапарине отсутствовали. У более широкого контингента больных с ОКСбпСТ, вошедших в регистр GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), смена препарата гепарина в первые сут. лечения была сопряжена с наиболее высокой частотой неблагоприятных исходов во время госпитализации (сумма случаев смерти, ИМ или возобновления ишемии миокарда) [31].

Таким образом, есть основания полагать, что переход с эноксапарина на НФГ или, наоборот, в процессе лечения нежелателен, поскольку с одной стороны может уменьшить эффективность лечения: способствовать возникновению тромботических осложнений, с другой — неблагоприятно отразиться на его безопасности, спровоцировать кровотечение. Очевидно, причина заключается, прежде всего, в том, что приемлемых, проверенных на практике, схем перехода с одного препарата на другой не разработано. В итоге у одних больных в период смены препаратов уровень антикоагуляции может оказаться недостаточным, в то время как у других — избыточным. Так, в рандомизированном исследовании STAKENOX (STACK-on to ENOXaparin study) на 3-и сут. регулярного использования стандартной лечебной дозы эноксапарина у 72 здоровых лиц в возрасте 40-60 лет был изучен эффект дополнительного использования НФГ. Оказалось, что в/в введение НФГ в дозе 70 ЕД/кг через 4, 6 и даже 10 ч после п/к инъекции эноксапарина в дозе 1 мг/кг приводит к существенному увеличению анти-Ха и анти-IIa активности в крови, которая оказалась намного выше принятых терапевтических границ (рисунок 4) [32]. Особенно тревожным представляется тот факт, что подобный эффект сохранялся, как минимум, на протяжении 2 ч.

К сожалению, важность указанного фактора стала очевидной только в ходе анализа результатов многочисленных, крупных, клинических испытаний эноксапарина, и в дальнейшем не была проверена в специально спланированных проспективных исследованиях. Тем не менее, наличие подобной закономерности признается всеми группами экспертов, и смена препарата гепарина в процессе лечения считается крайне нежелательной.

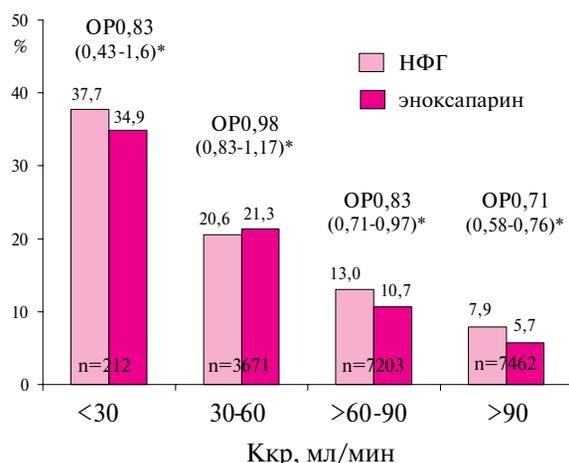


Рис. 3 Сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного крупного кровотечения за 30 сут. при использовании эноксапарина и НФГ у больных с различным ККр в исследовании ExTRACT-TIMI 25 [27].

Схемы перехода с НФГ на эноксапарин или наоборот, рекомендовавшиеся в крупных, контролируемых, клинических исследованиях, представлены в таблице 4. Однако следует учитывать, что именно при применении этих схем были получены представленные выше факты о нежелательности смены препарата гепарина в процессе лечения.

Порядок перехода с эноксапарина на другие препараты НМГ, фондапаринукс натрия, бивалирудин, также как и перехода с них на эноксапарин, не известен.

Другие особенности.

МТ. Лечебные дозы эноксапарина выбираются с учетом МТ. Соображения о роли коагулологического контроля у больных с патологическим Ож приведены выше. Однако основная проблема на практике — ошибки в выборе дозы эноксапарина, связанные с незнанием реальной МТ или неверном расчете необходимого количества препарата. По данным регистра CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines), среди 1378 больных с ОКСбпСТ, получавших НМГ, чрезмерная доза была введена в 13,8 % случаев [33]. Риск крупных кровотечений при этом достоверно увеличился на 39 %. Наиболее существенная опасность (увеличение риска крупных кровотечений на 66 %) отмечалась при выраженном превышении дозы НМГ (> 1,2 мг/кг для эноксапарина). Эти данные соответствуют результатам проведенного ранее клинического исследования TIMI-11A по подбору дозы эноксапарина у больных с ОКСбпСТ [34]. Согласно полученным данным применение более высокой дозы эноксапарина (1,25 вместо 1 мг/кг 2 раза в сут.) сопровождалось более высокой частотой кровотечений во время госпитализации — 6,5 % и 1,9 %, соответственно. Интересно, что введение недостаточной дозы препарата (< 0,95 мг/кг) в регистре CRUSADE оказалось также сопряжено с более высоким риском крупных кровотечений — на 19 % больше, чем при введении 0,95-1,05 мг/кг. По-видимому, это могло быть связано со стремлением врачей обезопасить больных с исходно повышенным риском кровотечений за счет уменьшения рекомендуемой дозы эноксапарина.

Таким образом, представляется, что, по меньшей мере, безопасность эноксапарина тесно связана с правильностью выбора дозы, поскольку ее увеличение на

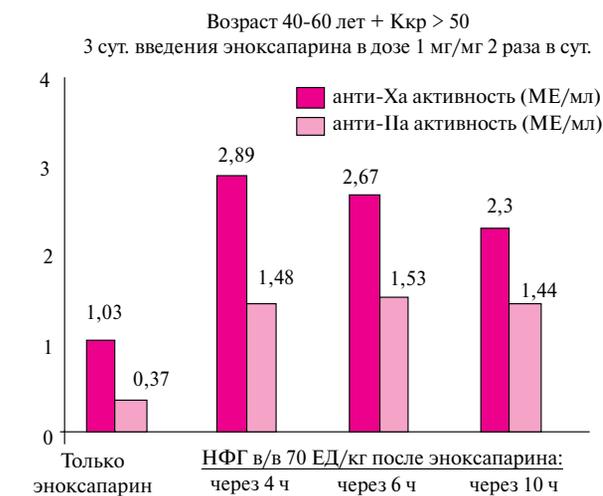


Рис. 4 Результат в/в введения болюса НФГ у больных, получающих лечебную дозу эноксапарина: исследование STAKENOX [32].

~ 20 % сопряжено с заметным ростом частоты крупных кровотечений. Поэтому в случаях, когда точная МТ не известна (в частности, фиксировалась со слов больного), перед следующей инъекцией эноксапарина следует обязательно взвесить пациента и при необходимости скорректировать дозу.

Роль очень низкой или слишком высокой МТ обычно обсуждается, когда для профилактики венозных ТЭО применяется фиксированная доза эноксапарина. В этих случаях привлекают внимание к возможной чрезмерной анти-Ха активности в крови у больных с низкой МТ, в частности, < 45 кг у женщин и 57 кг у мужчин, с одной стороны, и недостаточно высокому содержанию действующего вещества в крови у больных с избыточной МТ — с другой. Соответственно, в первом случае иногда предлагают снижать профилактическую дозу эноксапарина, в частности, с 40 мг 1 раз в сут. до 30 или 20 мг, во втором — увеличивать ее на 25 %. Вместе с тем следует учитывать, что эти подходы, оправданные с фармакологической точки зрения, не проверены в надлежащих клинических исследованиях.

Пожилый возраст. С возрастом обычно происходит снижение функции почек и возрастает риск кровотечений. Однако должен ли возраст в обязательном порядке служить основанием для изменения (уменьшения) дозы эноксапарина, не известно.

В исследовании ExTRACT-TIMI 25 при ТЛТ в первые 6 ч ОКСбпСТ у больных ≥ 75 лет первоначальный болюс эноксапарина не вводили, и доза препарата для п/к введения была уменьшена до 0,75 мг/кг 2 раза в сут. [35]. При этом величина первых двух доз не должна была превышать 75 мг. В итоге частота крупных кровотечений при длительном (1-недельном) введении эноксапарина по сравнению с 48-часовой инфузией НФГ у больных < 75 лет, получавших стандартные лечебные дозы препарата, повышалась в большей степени, чем в возрасте ≥ 75 лет (достоверное увеличение риска на 67 % и 15 %, соответственно). Увеличения риска внутричерепных кровотечений в обеих группах не отмечалось. По-видимому, такой результат был во многом связан с применением уменьшенной дозы препарата у больных ≥ 75 лет. Так, в исследованиях ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic — 3) и ASSENT-3 PLUS, где подобной коррекции дозы не проводилось, у больных > 75 лет на эноксапарине отме-

чалось более частое возникновение крупных и внутривенных кровотечений, чем на НФГ [36,37]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты фармакокинетического исследования, выполненного в подгруппе из 73 больных. Оно показало, что накопление анти-Ха активности у пожилых происходило в меньшей степени, чем у больных < 75 лет. Важно, что снижение дозы эноксапарина у пожилых в исследовании ExTRACT-TIMI 25, способствовавшее повышению безопасности лечения, не привело к потере его эффективности. Соответственно, необходимость коррекции (уменьшения) дозы эноксапарина у больных ≥75 лет при проведении ТЛТ очевидна.

В рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации, появившихся в 2010г, содержится предписание уменьшить дозу эноксапарина до 0,75 мг/кг 2 раза в сут. у больных ≥75 лет при ОКСбпСТ [16]. Однако следует учитывать, что эффективность и безопасность такого подхода в данной клинической ситуации в достаточно крупных (“доказательных”), клинических исследованиях не проверялась.

Очень высокий риск кровотечений. В клинические испытания эноксапарина не включали больных с крайне высоким риском кровотечений, у которых соотношение пользы и риска при использовании эноксапарина может быть иным, чем представлено ниже. В случаях, когда опасность клинически значимых кровотечений представляется достаточно высокой, но нет формальных противопоказаний к использованию антикоагулянтов, может быть принято решение пожертвовать дополнительной эффективностью и/или удобством в пользу безопасности. При этом речь идет о предпочтении в/в инфузии НФГ (как более управляемого способа антикоагуляции) или ограничении сроков введения эноксапарина.

Биологические аналоги эноксапарина. Гепарин — лекарственное средство биологического происхождения, содержащее в качестве активной субстанции химические соединения, выделенные из живых организмов с помощью биотехнологии. Состав НМГ более сложен, чем состав НФГ, поскольку даже при сопоставимой длине молекулы особенности процесса деполимеризации неповторимо изменяет структуру полисахаридных цепей. Из-за сложности состава действующего вещества создание точной копии препаратов такого рода невозможно. Поэтому при разработке генериков речь идет о похожих по ряду свойств, но не абсолютно идентичных лекарственных средствах. При современном уровне знаний нет уверенности в том, что сходство по некоторым физико-химическим свойствам и отдельным параметрам, характеризующим биологическую активность оригинального препарата НМГ и его аналога (анти-Ха и анти-Па активность в крови, их соотношение, уровень ингибитора пути тканевого фактора и другие), обеспечивает равную клиническую эффективность и безопасность. Выяснить это можно только в ходе специально спланированных, проспективных исследований по оценке клинической эквивалентности. Соответственно, пока не появятся результаты подобных исследований, с врачебной точки зрения говорить о взаимозаменяемости оригинальных препаратов НМГ (в частности, эноксапарина) и их биологических аналогов преждевременно [38].

Особенности применения эноксапарина при отдельных заболеваниях

ОКСбпСТ. Целесообразность использования эноксапарина установлена в крупных, контролируемых, клини-

ческих исследованиях при различных современных подходах к лечению этой формы ОКС (таблица 3). Стандартный способ применения препарата заключается в п/к инъекциях 1 мг/кг 2 раза в сут. При этом непосредственно перед первой п/к инъекцией возможно в/в введение 30 мг эноксапарина. Целесообразность в/в болюса не ясна; такой режим дозирования препарата практиковали в исследовании TIMI 11B, давшем положительный результат [40], однако в большинстве клинических исследований с аналогичным результатом болюс эноксапарина не вводили. Возможный аргумент в пользу болюса — более быстрое начало действия, хотя клиническая значимость этого фактора не определена. У больных с ККр (СКФ) < 30, дозу эноксапарина рекомендуют уменьшить на 50 % и вводить 1 мг/кг 1 раз в сут. Рекомендуемая длительность введения эноксапарина при ОКСбпСТ 2-8 сут., и в этих рамках определяется суждением врача о сроках наступления клинической стабилизации. Подобный подход обеспечивает достаточную гибкость. С одной стороны, при отсутствии осложнений лечение может быть продолжено до 1 нед. (или выписки из стационара, если она произошла ранее этого срока), с другой — у стабильных больных с особенно высоким риском кровотечений может быть оправданным краткосрочное введение препарата.

Переход в процессе лечения с эноксапарина на НФГ или наоборот настоятельно не рекомендуется. Если на фоне продолжающегося введения эноксапарина планируется ЧКВ, его можно выполнять, не прерывая лечение эноксапарином. При этом если после последней п/к инъекции препарата прошло не более 8 ч, дополнительного введения антикоагулянта во время процедуры не требуется. В случаях, когда после последней п/к инъекции прошло 8-12 ч, непосредственно перед вмешательством рекомендуется ввести в/в болюс эноксапарина 0,3 мг/кг. Первоначально данная схема использования эноксапарина при ЧКВ была проверена в ряде клинических испытаний [44], затем стала применяться во всех крупных исследованиях с участием этого препарата и в настоящее время является общепризнанной. В рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации, появившихся в 2010г, предусматривается возможность выполнения вмешательства на эноксапарине и в случаях, когда после последней п/к инъекции прошло > 12 ч. В подобной ситуации непосредственно перед вмешательством рекомендуется ввести в/в болюс эноксапарина 0,75 мг/кг [16]. Эта рекомендация основана в основном на результатах проспективного, рандомизированного, открытого исследования STEEPLE (Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patients), включавшего 3528 больных и продемонстрировавшего сопоставимые эффективность и безопасность процедуры (в основном коронарное стентирование) после введения указанной дозы эноксапарина и при стандартном подходе к назначению НФГ. При этом в отличие от НФГ эноксапарин в большинстве случаев обеспечивал желаемый уровень анти-Ха активности в крови [45]. Результаты данного исследования не исключают возможности введения эноксапарина в более низкой дозе (0,5 мг/кг), к достоинствам которой относят большую безопасность, а также возможность удаления интродьюсера сразу после ЧКВ в отличие от дозы 0,75 мг/кг, когда интродьюсер рекомендуется извлекать через 4-6 ч. Однако поскольку более низкая доза эноксапарина реже обеспечивала желаемый уровень антикоагуляции, и при ее применении

Рандомизированные контролируемые исследования по сопоставлению эноксапарина и НФГ у больных с ОКСбпСТ

Исследование	Число больных n	Применение блокатора ГП IIb/IIIa тромбоцитов	Коронарная ангиография ± ангиопластика/ стент по время введения препарата
ESSENCE [39]	3201	Нет	Очень редко
TIMI 11B [40]	3910	Нет	Редко
INTERACT [41]	746	У всех (эптифибатид)	Редко
ACUTE-2 [42]	525	У всех (тирофибан)	30 %
A to Z [43]	3987	У всех (тирофибан)	60 %
SYNERGY [28]	10027	57 % (по решению врача)	92 %

Схемы перехода с НФГ на эноксапарин или наоборот, рекомендовавшиеся в крупных, контролируемых, клинических исследованиях

Уже введено	Переход на
НФГ	Эноксапарин: ввести эноксапарин вне зависимости от АЧТВ не использовать болюс, если больной получил >4000 ЕД НФГ <3 ч назад
Эноксапарин	НФГ: в пределах 8 ч после п/к инъекции эноксапарина начать инфузию 12 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч) в пределах 8-12 ч после п/к инъекции эноксапарина перед началом инфузии ввести болюс 30 ЕД/кг (максимум 5000 ЕД)

в первый мес отмечалась тенденция к более высокой смертности, высказываются сомнения в целесообразности использования подобного подхода на практике (по крайней мере, до появления новых фактов) [46].

Убедительных свидетельств пользы продолжения введения антикоагулянта после успешного ЧКВ нет, поэтому подобный подход для широкого применения не рекомендуется.

ОКСспСТ.

ТЛТ. Эноксапарин — наиболее изученный НМГ при ТЛТ у больных с ОКСспСТ (таблица 5) [47]. Накопленные факты суммированы в мета-анализе 6 наиболее крупных, сравнительных исследований эноксапарина и НФГ при ТЛТ, включавших в совокупности 27131 больного [55]. Согласно его результатам подход, предусматривающий 4-8-суточные п/к инъекции эноксапарина, по сравнению с 2-3-суточной в/в инфузией НФГ обеспечивает уменьшение частоты наиболее важных неблагоприятных исходов, объединяющих как эффективность, так и безопасность лечения (сумма случаев смерти, рецидива ИМ и крупных кровотечений) с 12,9 % до 11,1 % в ближайшие 30 сут., что соответствует достоверному уменьшению риска на 16 % ($p=0,018$). При этом смертность у получавших НФГ и эноксапарин составляла 7,1 % и 6,6 % ($p=0,097$), частота рецидивов ИМ 5,1 % и 3,4 % (снижение риска на 46 %; $p=0,001$), сумма этих событий — 11,7 % и 9,6 % (снижение риска на 22 %; $p=0,002$), соответственно. И хотя частота крупных кровотечений оказалась несколько выше в группах эноксапарина — 1,8 % и 2,5 %, соответственно (увеличение риска на 45 %; $p=0,001$), это не устранило положительное воздействие вмешательства на исходы заболевания, которое, как представляется, в основном связано с предотвращением рецидива ИМ [47].

Польза от 1-недельного применения эноксапарина распространяется как на больных, получавших стрептокиназу, так и на случаи введения алтеплазы или тенектеплазы, а также как на больных, получающих монотерапию

ацетилсалициловой кислотой (АСК), так и ее сочетание с клопидогрелом [56,57]. При этом наибольший положительный эффект ожидается именно от продленного введения препарата. В исследовании ExTRACT-TIMI 25 риск смерти или ИМ при использовании эноксапарина в первые 2 сут. оказался на 10 % ниже, чем при в/в инфузии НФГ. При продолжении введения антикоагулянта вплоть до 8 сут. степень снижения риска возрастала до 23 % [54]. В абсолютном выражении это соответствовало предотвращению 5 и 21 неблагоприятных исходов на каждую 1 тыс. леченных больных, соответственно. При этом частота крупных кровотечений при продленном введении эноксапарина существенно не увеличивалась — 4 и 7 дополнительных случаев на каждую 1 тыс. леченных в первые 48 ч и за 30 сут., соответственно.

При использовании эноксапарина у больных, получающих ТЛТ, рекомендуется придерживаться доз, использовавшихся в крупнейшем, рандомизированном, контролируемом исследовании ExTRACT-TIMI 25, результаты которого стали основанием для регистрации препарата по этому показанию [54]. В нем эноксапарин следовало ввести в промежуток времени от 15 мин до и 30 мин после начала ТЛТ. Доза эноксапарина подбиралась с учетом возраста и функции почек. У больных < 75 лет первоначально вводили болюс 30 мг. Через 15 мин начинали п/к введения 1 мг/кг (2 раза в сут.), причем первые две дозы не должны были превышать 100 мг. У больных ≥ 75 лет болюс не применялся, и доза препарата для п/к введения была уменьшена до 0,75 мг/кг 2 раза в сут., причем величина первых двух доз не должны была превышать 75 мг. В случаях, когда значение ККр составляло <30 мл/мин, доза препарата уменьшалась до 1 мг/кг 1 раз в сут. Если до включения в исследование больной в ближайшие 3 ч уже получил ≥ 4000 ЕД НФГ, болюс эноксапарина не вводили. Длительность использования эноксапарина или плацебо должна была составлять 8 сут. или до выписки, если она наступала ранее.

В исследовании ExTRACT-TIMI 25 не включали больных с повышенным уровнем Кр в крови

Таблица 5

Рандомизированные контролируемые исследования эноксапарина при ТЛТ у больных ОКСспСТ

Исследование	Число больных	Фибринолитик	Группа сравнения
A.Glick и соавт. [48]	103	Стрептокиназа	Плацибо
AMI-CK [49]	496	Стрептокиназа	Плацибо
ASENOX [50]	312	Стрептокиназа	НФГ
S.Baird и соавт. [51]	300	Стрептокиназа	НФГ
ENTIRE-TIMI 23 [52]	456	Стрептокиназа/алтеплаза	НФГ
HART II [53]	400	Алтеплаза	НФГ
ASSENT-3 [36]	4078	Тенектеплаза	НФГ
ASSENT-3 PLUS [37]	1639	Тенектеплаза	НФГ
ExTRACT-TIMI 25 [54]	20506	Стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза	НФГ

(>220 мкмоль/л у мужчин и >177 мкмоль/л у женщин), и указанные значения Кр перечислены среди противопоказаний для использования эноксапарина в сочетании с фибринолитиком. Однако с другой стороны из исследования не исключались больные с ККр <30 мл/мин, что свидетельствует о возможности подобного подхода и в случаях выраженной ПН (при надлежащей коррекции дозы эноксапарина, позволяющей добиться приемлемого соотношения эффективности и безопасности у данной категории больных) [27]. Таким образом, очевидно, что здесь имеется явное противоречие. С одной стороны применение эноксапарина считается противопоказанным уже при сравнительно небольшом повышении уровня Кр в крови, с другой — после соответствующей коррекции дозы препарат можно вводить даже больным с тяжелой ПН. Тем не менее, маловероятно, что эта ситуация когда-либо изменится, поскольку исследований эноксапарина при ТЛТ у больных с ОКСспСТ, сопоставимых по масштабу с ExTRACT-TIMI 25, не ожидается.

В исследовании ExTRACT-TIMI 25 при ЧКВ в первые 8 сут. лечения рекомендовалось продолжать вводить тот антикоагулянт, который больной уже получал в рамках данного клинического испытания (была предусмотрена процедура, позволяющая не нарушать принцип маскировки) [54,58]. В группе эноксапарина в случаях, когда после последней п/к инъекции препарата прошло не более 8 ч, дополнительное введение антикоагулянтов не практиковалось. Если после последней п/к инъекции препарата прошло 8-12 ч, следовало ввести в/в дополнительную дозу эноксапарина 0,3 мг/кг. После успешного ЧКВ антикоагулянты можно было отменить. В итоге в период введения исследуемых препаратов при соблюдении принципов двойного слепого исследования эта процедура была выполнена у 2178 больных [59]. В этой подгруппе при использовании эноксапарина по сравнению с НФГ отмечалось достоверное уменьшение риска суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ, аналогичное исследованию в целом, притом, что частота крупных кровотечений не увеличилась. Подобный эффект был обусловлен меньшей частотой не смертельных рецидивов ИМ у получавших эноксапарин. Таким образом, очевидно, что если на фоне продолжающегося введения эноксапарина после ТЛТ у больных с ОКСспСТ возникает необходимость в ЧКВ, процедуру можно выполнять на фоне продолжающегося использования эноксапарина, без введения других антикоагулянтов. Очевидно также, что после успешного инвазивного вмешательства необходимость в продолжении использования эноксапарина пропадает.

Первичное ЧКВ. Традиционно при ЧКВ используются в/в болюсы НФГ. Вместе с тем, результаты исследования ATOLL (Acute STEMI Treated With Primary Angioplasty and Intravenous 0.5 mg/kg LovenoX or Unfractionated Heparin to Lower Ischemic and Bleeding Events) не исключают, что такая процедура может выполняться под защитой эноксапарина [60]. В этом рандомизированном, клиническом испытании, выполненном на 850 больных, в условиях современного лечения заболевания (частое догоспитальное начало лечения, широкое применение нагрузочных доз клопидогрела и блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов, частое использование тромбэктомии и лучевого доступа) выполнение процедуры после в/в введения эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг, по меньшей мере, не уступало стандартному подходу с использованием НФГ и имело сопоставимую безопасность. Вместе с тем, следует учитывать, что результаты этого исследования пока не опубликованы, и подобный подход не проходил процедур одобрения в контролируемых инстанциях.

Отсутствие реперфузионного лечения. Достаточно крупных (“доказательных”), плацебо-контролируемых исследований эноксапарина в случаях, когда при ОКСспСТ больные остались без реперфузионного лечения, не проводилось. В единственном, небольшом, рандомизированном, клиническом испытании на этом контингенте больных введение эноксапарина (в/в болюс 30 мг, затем п/к 1 мг/кг 2 раза в сут.) на протяжении 2-8 (медиана — ~ 2,5) сут. не уступало по эффективности и безопасности в/в инфузии НФГ [61]. Вместе с тем в рекомендациях Европейского кардиологического общества по ведению больных ИМ↑СТ в случаях, когда не доступен фондапаринукс натрия, предусматривается возможность 1-недельного введения эноксапарина, как это делается при ТЛТ [13]. Очевидно, в основе подобного суждения лежат убежденность в целесообразности введения антикоагулянтов больным, оставшимся без реперфузионного лечения, а также наибольшая близость эноксапарина по изученности к препарату, обладающему наилучшей доказательной базой.

Профилактика и лечение венозных ТЭО

Хирургические больные. Профилактика венозных ТЭО в периоперационном периоде — одно из показаний, при котором целесообразность применения эноксапарина наиболее хорошо документирована. Доказательства получены на широком круге больных при выполнении абдоминальных, торакальных, гинекологических, урологических, ортопедических, нейрохирургических операций, тяжелой травме [62-

74]. При этом речь идет о профилактическом п/к введении 3 фиксированных режимов дозирования препарата: 20 мг 1 раз в сут. у некоторых категорий больных с умеренным риском венозных ТЭО; 40 мг 1 раз в сут. у больных более высокого риска; 30 мг 2 раза в сут. Первые два способа профилактики распространены в Европе (включая Российскую Федерацию), последний используется в США. В большинстве клинических исследований первая профилактическая доза 20-40 мг вводилась за 2 ч до операции в общей хирургии и за 12 ч до крупной ортопедической операции (протезирование тазобедренного или коленного суставов). Вместе с тем, опираясь на результаты отдельных клинических испытаний и накопленный опыт практического использования эноксапарина, некоторые группы экспертов предлагают вводить первую дозу эноксапарина 40 мг за 12 ч до любых хирургических вмешательств и указывают на возможность начала профилактики дозой 40 мг через 12-24 ч после операции [5,68,70,74-76]. Обоснованием служит стремление уменьшить частоту кровотечений в периоперационном периоде.

Стандартная изученная длительность профилактики после операции составляет 7-14 сут. или до выписки в более ранние сроки. Однако у отдельных категорий больных высокого риска: крупные операции на брюшной полости и в полости малого таза по поводу рака, протезирование тазобедренного и, возможно, коленного суставов, операции при переломе бедренной кости, есть свидетельства в пользу продления профилактики до 28-35 сут. [1,5]. Доказательства, полученные с помощью эноксапарина, распространяются на крупные полостные операции по поводу рака, а также протезирование тазобедренного сустава [77,78].

Нехирургические больные. Эноксапарин в фиксированной дозе 40 мг 1 раз в сут. п/к существенно снижает риск венозных ТЭО у различных категорий нехирургических больных, включая больных высокого риска, и, по крайней мере, в последнем случае по эффективности превосходит НФГ [79-87]. Стандартная (изученная) длительность профилактики составляет 6-14 сут. Вместе с тем эноксапарин — единственный НМГ, для которого изучена целесообразность более длительного введения у больных с сохраняющимися ФР [88]. В плацебо-контролируемом исследовании EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization), выполненном на 6085 больных ≥ 40 лет с различными нехирургическими заболеваниями и существенным ограничением двигательного режима изучалась целесообразность продления введения стандартной профилактической дозы эноксапарина на 1 мес. после обязательного 1-2 недельного введения препарата. Его результаты оказались не однозначными: с одной стороны продленное использование антикоагулянта способствовало снижению опасности венозных ТЭО, с другой — сопровождалось увеличением частоты

крупных кровотечений. И хотя в целом польза превосходила риск геморрагических осложнений, из-за большой разнородности больных, участвовавших в данном клиническом испытании, остается неясным, кто конкретно нуждается в длительной профилактике и имеет приемлемое соотношение эффективности и безопасности. Результаты ретроспективного анализа дают основания предполагать, что продление профилактики может быть оправдано как минимум у лиц с сохраняющимся выраженным ограничением двигательной активности в постели, больных > 70 лет, а также у женщин.

Характерно, что при изучении фондапаринукса натрия и новых назначаемых антикоагулянтов рег ос в профилактике венозных ТЭО (апикабан, дабигатран, ривароксабан) именно эноксапарин был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку во многих странах его применение представляется эталонным и наиболее распространенным в данной клинической ситуации.

Лечение венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений

Эноксапарин, как минимум, не уступает в/в инфузии НФГ в лечении тромбоза глубоких вен и/или не массивной тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА). В сравнительных, клинических исследованиях изучали применение препарата в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. и 1,5 мг/кг 1 раз в сут. [62,89-91]. Соответственно, именно такие режимы дозирования рекомендуются для широкого клинического применения.

Подготовка к кардиоверсии при фибрилляции предсердий

Результаты двух рандомизированных, клинических испытаний указывают на возможность применения эноксапарина при подготовке к кардиоверсии (КВ) больных с затянувшимся пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП). В случаях, когда тактика ведения определялась с использованием чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ), начало лечения с эноксапарина в дозе 1 мг/кг и переходом на варфарин, была сопоставима со стандартным подходом, предполагающим в/в инфузию НФГ до подбора дозы антагониста витамина К [92]. При электрической КВ у 496 больных с неклапанной ФП п/к введение эноксапарина в дозе 1 мг/кг на протяжении 2-8 сут. с переходом на 40 мг или 60 мг 2 раза в сут. (для пациентов с МТ < 65 кг и ≥ 60 мг, соответственно) оказалось эквивалентным в/в инфузии НФГ с переходом на фенпрокумон [93]. Эноксапарин начинали вводить до КВ и продолжали использовать 28 сут. после нее, а в случаях, когда ЧП ЭхоКГ не проводилась или был выявлен тромб в левом предсердии, эноксапарин вводили также в течение 21 сут. до КВ. Хотя данное показание отсутствует в списке одобренных регулируемыми инстанциями, на возможность использования НМГ вместо НФГ при КВ у больных с ФП указывают современные клинические рекомендации [18,20].

Литература

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381S-453.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 454S-545.
3. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315.
4. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2011; 123: DOI:10.1161/CIR.0b013e318214914f
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология 2010, 1, выпуск 2: 3-37.
6. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur

- Heart J 2007; 28:1598-660.
7. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation JACC* 2011; 57: 215-367.
 8. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al. Antithrombotic Therapy for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 670S-707.
 9. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. *Кардиология* 2001; 10 (приложение).
 10. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Полная версия доступна на сайте www.acc.org.
 11. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2008; 51: 210-47.
 12. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271-306.
 13. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
 14. Goodman SG, Menon V, Cannon CP, et al. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 708S-75.
 15. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST ЭКГ. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(8), приложение 1.
 16. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-55.
 17. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC* 2008; 51: 172-209.
 18. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
 19. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104-23.
 20. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Проект рекомендаций ВНОК и ВНОА, 2011 г. Опубликовано в Интернет на сайте www.cardiosite.ru.
 21. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 141S-59.
 22. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007; 28: 880-913.
 23. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S-86.
 24. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, et al. Changes in Enoxaparin Pharmacokinetics During Pregnancy and Implications for Antithrombotic Therapeutic Strategy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2008; 84: 370-7.
 25. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 340S-80.
 26. Fox KAA, Bassand J-P, Mehta SR, et al.; on behalf of the OASIS 5 Investigators. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 147: 304-10.
 27. Fox KAA, Antman EM, Montalescot G, et al. The Impact of Renal Dysfunction on Outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC* 2007; 49: 2249-55.
 28. The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy. Primary Results of the SYNERGY Randomized Trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54.
 29. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, et al.; on behalf of the SYNERGY Trial Investigators. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY Trial. *JACC* 2006; 48: 1346-54.
 30. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and Bleeding Complications Among Patients Randomized to Enoxaparin or Unfractionated Heparin for Antithrombin Therapy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. A Systematic Overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.
 31. Gore JM, Spencer FA, Goldberg RJ, et al; on behalf of the GRACE Investigators. Use of Heparins in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Am J Med* 2007; 120: 63-71.
 32. Drouet L, Bal dit Sollier C, Martin J. Adding intravenous unfractionated heparin to standard enoxaparin causes excessive anticoagulation not detected by activated clotting time: results of the STACK-on to ENOXaparin (STACKENOX) study. *Am Heart J* 2009; 158: 177-84.
 33. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al.; for the CRUSADE Investigators. Excess Dosing of Antiplatelet and Antithrombin Agents in the Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108-16.
 34. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. *JACC* 1997; 29: 1474-82.
 35. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007; 28: 1066-71.
 36. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-13.
 37. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and Safety of Tenecteplase in Combination With the Low-Molecular-Weight Heparin Enoxaparin or Unfractionated Heparin in the Prehospital Setting. The Assessment of the Safety and Efficacy of

- a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003; 108: 135-42.
38. Явелов И.С. Низкомолекулярные гепарины: основные свойства и возможности создания аналогов. *Клин фармак тер* 2010; 1: 56-63.
 39. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
 40. Antman E, McCabe C, Gurfinkel E, et al. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
 41. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, et al.; for the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized Evaluation of the Safety and Efficacy of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Receiving the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Eptifibatide. *Circulation* 2003; 107: 238-44.
 42. Cohen M, Theroux P, Borzak S, et al.; on behalf of the ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: The ACUTE II study. *Am Heart J* 2002; 144: 470-7.
 43. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al.; for the A to Z Investigators. Safety and Efficacy of Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Who Receive Tirofiban and Aspirin. *JAMA* 2004; 292: 55-64.
 44. Wong GC, Giugliano RP, Antman EM. Use of Low-Molecular-Weight Heparins in the Management of Acute Coronary Artery Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2003; 289: 331-42.
 45. Montalescot G, White HD, Gallo R; for the STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1006-17.
 46. O'Neill WW. Risk of Bleeding after Elective Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1058-9.
 47. Явелов И.С. Роль низкомолекулярных гепаринов при тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда. *Кардиоваск тер профил* 2009; 8 (6): 111-22.
 48. Glick A, Kornowski R, Michowich Y, et al. Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1145-8.
 49. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, et al., for the AMI-SK Investigators. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjuvant to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction: The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1282-90.
 50. Tatu-Chitoiu G, Teodorescu C, Flueraşu A, et al. Accelerated SK + enoxaparin — a new thrombolytic regimen in acute MI. The ASENEX study. *Rom J Intern Med* 1998; 36: 183-96.
 51. Baird S, Menown I, McBride S, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin following fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 627-32.
 52. Antman E, Louwerenburg H, Baars H, et al. Enoxaparin as Adjunctive Antithrombin Therapy for ST-Elevation Myocardial Infarction. Results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105: 1642-9.
 53. Ross A, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized Comparison of Enoxaparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, With Unfractionated Heparin Adjunctive to Recombinant Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis and Aspirin Second Trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648-52.
 54. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-88.
 55. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 2077-86.
 56. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1566-73.
 57. Sabatine MS, Morrow DA, Dalby A, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Also Treated With Clopidogrel. *JACC* 2007; 49: 2256-63.
 58. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction: Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149: 217-26.
 59. Gibson CM, Murphy SA, Montalescot G, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Percutaneous Coronary Intervention in Patients Receiving Enoxaparin or Unfractionated Heparin After Fibrinolytic Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC* 2007; 49: 2238-46.
 60. Stiles S. ATOLL seen as supporting enoxaparin over standard heparin in primary PCI. Доступно в Интернет по адресу: <http://www.theheart.org/article/1115961.do>.
 61. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, et al. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *JACC* 2003; 42: 1348-56.
 62. Панченко Е.П., Кириенко А.И., Явелов И.С. Клиническое применение низкомолекулярного гепарина эноксапарина: основные показания, дозы, доказательства эффективности. *Клин фармак тер* 2003; 12 (4): 52-5.
 63. Samama MM, Bernard P, Bonnardot JP, et al.; for GENOX multicentric trial. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75: 128-31.
 64. Gazzaniga GM, Angelini G, Pastorino G, et al. Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after major surgery: multicentric study. The Italian Study Group. *Int J Surg* 1993; 78: 271-5.
 65. Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, et al. A comparison trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 1995; 169: 567-71.
 66. Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T, et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery. Multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg* 1995; 161: 663-8.
 67. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized

- multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099-103.
68. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 339: 80-5.
69. Planes A, Vochelle N, Mazas F, et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; 60: 407-10.
70. Planes A, Vochelle N, Fagola M, et al. Efficacy and safety of perioperative enoxaparin regimen in a total hip replacement under various anesthetics. *Am J Surg* 1991; 161: 525-31.
71. The Danish Enoxaparin Study Group. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus Dextran 70. The prevention of postoperative deep vein thrombosis after total hip replacement. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1621-4.
72. Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V, et al. Prophylaxis for prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Bone and Joint Surg* 1994; 76: 1814-8.
73. Avikainen V, von Bonsdorff H, Partio E, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) compared with unfractionated heparin in prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip replacement. *Ann Chir Gynaecol* 1995; 84: 85-90.
74. Samama CM, Clergue F, Barre J, et al. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compressing stockings in total hip replacement surgery. *Br J Anaesth* 1997; 78: 660-5.
75. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696-700.
76. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 336-45.
77. The ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80.
78. Planes A, Vochelle N, Darmon J-Y, et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224-8.
79. Явелов И.С. Профилактика венозного тромбоза и тромбоемболии легочной артерии у терапевтических больных: уточнение показаний к ее проведению. *Тер архив* 2007; 9: 70-9.
80. Явелов И.С. Особенности применения антикоагулянтов для парентерального введения при распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях. *Сердце* 2004; 3 (3): 119-29.
81. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al., for the Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group (MEDENOX). 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.
82. Alikhana R, Cohen AT, Combeb S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003; 14: 341-6.
83. Lehler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in nonsurgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low molecular weight heparin (enoxaparin). The PRIME Study Group. *Haemostasis* 1996; 26: 49-56.
84. Kleber FX, Witt C, Flosbach CW, et al. And the PRINCE study group. Study to compare the efficacy and safety of the LMWH Enoxaparin and standard heparin in the prevention of thromboembolic events in medical patients with cardiopulmonary diseases. *Ann Hematol* 1998; 76 (suppl 1): 261.
85. Kleber FX, Flosbach CW, Koppenhagen K, et al. Comparison of the low molecular weight heparin enoxaparin with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic events in medical patients with heart failure NYHA III/IV (PRINCE II study). *Circulation* 1999; 100 (Suppl I): I-619.
86. Hillbom M, Eriola T, Sotaniemi K, et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 84-92.
87. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al.; on behalf of the PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347-55.
88. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al.; for the EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-18.
89. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1541-6.
90. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-81.
91. Merli G, Spiro TE, Olsson C-G, et al.; for the Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous Enoxaparin Once or Twice Daily Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.
92. Murray RD, Deitcher SR, Shah A, et al. Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 200-8.
93. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al.; on Behalf of the ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin) Study Group. Safety and Efficacy of Enoxaparin Compared With Unfractionated Heparin and Oral Anticoagulants for Prevention of Thromboembolic Complications in Cardioversion of Nonvalvular Atrial Fibrillation. The Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) Trial. *Circulation* 2004; 109: 997-1003.

Поступила 08/07-2011

Растительные стерины и станолаы как пищевые факторы, снижающие гиперхолестеринемию путем ингибирования всасывания холестерина в кишечнике

М.А. Хучиева*, Н.В. Перова, Н.М. Ахмеджанов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравооцразвития России. Москва, Россия

Plant sterols and stanols as dietary factors reducing hypercholesterolemia by inhibiting intestinal cholesterol absorption

М.А. Khuchieva*, N.V. Perova, N.M. Akhmedzhanov

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Обзор посвящен механизму действия, гиполипидемической активности, структурной характеристике и безопасности применения растительных стеринов и станолаов. Фитостерины и фитостанолаы ингибируют всасывание холестерина (ХС) в кишечнике, тем самым снижают его уровень в плазме крови. Особое внимание уделено проспективным эпидемиологическим исследованиям, в которых на репрезентативной выборке показано, что концентрация фитостеринов и фитостанолаов в плазме крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) была значительно ниже по сравнению с лицами без этого заболевания. При оценке относительного риска было обнаружено, что двукратное увеличение концентрации ситостерина в сыворотке крови связано со снижением риска ИБС на 22 %. Показано, что эфиры растительных стеринов и станолаов могут рассматриваться как эффективные и безопасные ингредиенты, обогащение пищи которыми снижает уровень ХС в крови — одного из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: растительные станолаы-фитостанолаы, растительные стерины-фитостерины, дислипидемия, гиперхолестеринемия, атеросклероз.

The review is focussed on the mechanisms of action, lipid-lowering activity, structural characteristics, and safety of plant sterins and stanols. Phytosterins and phytostanols inhibit intestinal cholesterol (CH) absorption, therefore decreasing plasma CH levels. The emphasis is put on prospective epidemiological studies of representative samples, which demonstrated that plasma concentrations of phytosterins and phytostanols in patients with coronary heart disease (CHD) are substantially lower than in CHD-free participants. A two-fold increase in serum sytosterin concentration was associated with a reduction in relative risk of CHD by 22 %. Plant sterin and sterol esters could be regarded as effective and safe dietary ingredients decreasing blood levels of CH — one of the major cardiovascular disease risk factors.

Key words: Plant stanols — phytostanols, plant sterins — phytosterins, dyslipidemia, hypercholesterolemia, atherosclerosis.

Три главных фактора риска (ФР): повышенный уровень холестерина (ХС) сыворотки крови, курение и повышенное артериальное давление (АД) или их комбинация ответственны за 75 % всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире. Клинические исследования показали, что снижение гиперхолестеринемии (ГХС) с помощью модификации диеты или с использованием фармацевтических препаратов сопряжено со снижением частоты новых случаев и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Эти проблемы актуальны для населения

России, в которой заболеваемость и смертность от ССЗ, обусловленных атеросклерозом, высока. По официальным данным Федеральной службы государственной статистики лишь с 2005г наметилась небольшая тенденция к снижению [2].

В международных и национальных научных программах по первичной и вторичной профилактике ССЗ и их осложнений были достигнуты значительные успехи в снижении частоты клинических проявлений ИБС и смертности от ССЗ. Примечательно, что основным эффектом

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: mad2997@yandex.ru
Тел.: (915) 209-33-10

[Хучиева М.А. (*контактное лицо) — м.н.с. отдела вторичной профилактики ХНИЗ, Перова Н.В. — в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, Ахмеджанов Н.М. — в.н.с. отдела вторичной профилактики ХНИЗ].

в этих программах было снижение уровня в плазме крови ХС преимущественно за счет уменьшения уровня ХС, входящего в состав липопротеидов низкой плотности (ЛНП). В ряде научных программ было доказано, что снижение уровня ХС ЛНП даже у лиц без ГХС ведет к положительным сдвигам в течении ИБС и смертности от нее [3-11].

В практическом здравоохранении России гиполипидемическая терапия, в основном с использованием таких мощных холестерин-снижающих препаратов, как статины, назначается пациентам преимущественно при наличии клинических симптомов ИБС, реже при других ССЗ, и практически не применяется для снижения даже значительно повышенного уровня ХС в сыворотке крови в отсутствие клинической картины ССЗ, связанных с атеросклерозом. В то же время опыт западных стран, например, Финляндии, свидетельствует о том, что значительное снижение заболеваемости и смертности от ИБС на национальном уровне достигается при активном оздоровлении образа жизни населения всех возрастных групп (гр.) с включением факторов питания, снижающих уровень ХС [12]. В материалах Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) США содержатся рекомендации по изменению образа жизни и привычек питания, направленные на снижение уровня ХС в сыворотке крови, а также приводятся доказательства взаимосвязи оздоровления питания каждого человека со снижением его суммарного риска развития или осложнений ССЗ [13]. В Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ также делается акцент на модификации образа жизни и здоровой диете. Диета — обязательный компонент контроля сердечно-сосудистого риска. Разнообразное и сбалансированное питание в сочетании с регулярными физическими нагрузками имеет ключевое значение для сохранения функции сердечно-сосудистой системы [14]. Всероссийское научное общество кардиологов в своих национальных клинических рекомендациях по профилактике ССЗ показывает, что регулярный прием растительных станолов (не менее 3 г в сут.) сопровождается снижением концентрации в сыворотке крови общего ХС (ОХС) и ХС ЛНП на 10-15 % [15].

Холестерин эндогенный и экзогенный

ХС в физиологических условиях — жизненно необходимое организму человека вещество: он входит в состав мембран всех клеток; является предшественником стероидных гормонов, в т.ч. половых; из ХС образуются желчные кислоты, необходимые в кишечнике для всасывания жиров. Основные источники ХС плазмы крови: эндогенный — синтез в организме, преимущественно в печени, и экзогенный — всасывание в тонком кишечнике ХС, поступающего с пищей, а также с желчью из печени. Организм освобождается от ХС через билиарный клиренс и экскрецию [16]. За сутки в организме человека синтезируется 1000-1200 мг ХС; с пищей в кишечник поступает в среднем еще 400 мг. Количество ХС, равное сумме синтезированного и всосавшегося из кишечника ХС, должно ежедневно выводиться из организма. Катаболизм ХС, помимо печени, осуществляется лишь в нескольких тканях, причем в малых количествах: 50 мг/сут. расходуется на биосинтез стероидных гормонов в надпочечниках, яичках и яичниках, еще ~ 100 мг/сут. ХС удаляется вместе с отшелушивающимся эпидермисом. Основным органом, обеспечивающим выведение ХС с желчью — до 200 мг/сут., является печень. В кишечнике ~ 50 мг билиарного ХС реабсорби-

руется энтероцитами; ~ 1200 мг ХС свободного и 400 мг ХС в виде желчных кислот выводится из организма с кишечным содержимым [16].

При нарушении процессов обмена ХС, например, повышенном синтезе или замедленном катаболизме, уровень ХС в плазме крови, взятой натощак, повышается. Это обусловлено в основном увеличением содержания ХС, входящего в состав аполипопротеин (апо) В-100-содержащих липопротеидов: ЛНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Они несут ХС из мест его основного синтеза — печени к внепеченочным тканям, в т.ч. осуществляют транспорт в артериальную стенку, что способствует развитию атеросклеротического повреждения сосуда.

При всасывании пищевого и билиарного ХС в составе мицелл — комплексов липидов с желчными кислотами, из просвета кишечника в энтероциты, в этих клетках происходит активная эстерификация ХС с участием фермента ацетилхолестерин ацилтрансферазы (АХАТ). В энтероцитах из эфиров ХС, триглицеридов (ТГ) и апоВ-48 образуются хиломикроны (ХМ), которые секретируются в лимфатическую систему, транспортирующую их в кровеносное русло. В капиллярах большая часть ТГ в составе ХМ подвергается под действием фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ) гидролизу с образованием “остатков”, или “ремнантов” ХМ, которые, с одной стороны, могут участвовать в формировании атеросклеротических бляшек (АБ), а с другой — поступать в клетки печени, транспортируя в нее преимущественно экзогенный ХС. Вследствие этого синтез собственного эндогенного ХС в клетках несколько уменьшается, но принесенные “ремнантами” липиды становятся источником избыточной продукции и поступления в кровоток апоВ-100 содержащих ЛОНП, которые под действием ферментов ЛПЛ и печеночной липазы превращаются в липопротеины промежуточной плотности (ЛПП) и далее в наиболее атерогенные ЛНП.

Растительные стерины и станола

Всасывание в кишечнике и метаболизм

Если ХС является незаменимым компонентом клеточных мембран у высших видов животных организмов, включая человека, то растительные стерины и станола выполняют аналогичную функцию в растениях; они содержатся в малых количествах в растительных маслах, семенах растений, орехах [17]. Стерины (в западной литературе их называют стеролами) и станола растительного происхождения — фитостерины и фитостанола, по структуре близки ХС. Из растительных стеринов наиболее распространены ситостерин (С-29) и кампестерин (С-28), которые отличаются от молекул ХС наличием дополнительной метильной или этильной группы в боковой цепи. При полном насыщении водородом молекул фитостеринов ликвидируется единственная двойная связь, и образуются соединения, называемые станолами. Наиболее распространенный растительный станол — ситостанол — представляет собой насыщенный продукт ситостерина.

На первом этапе всасывания в тонком кишечнике молекулы ХС, фитостеринов и станолов входят в состав мицелл, растворимость которых обусловлена желчными кислотами, формирующими эти мицеллы. Фитостерины и особенно фитостанола обладают большей гидрофобностью, чем молекулы ХС [18], поэтому они конкурируют с ХС за “место” в мицеллах и вытесняют часть молекул

ХС из них. Нагруженные стеринами и станолами мицеллы взаимодействуют со щеточной каймой энтероцитов и легко транспортируются из просвета кишечника внутрь клетки [19]. Молекулы ХС, которые не вошли в состав мицелл, не могут абсорбироваться эпителиальными клетками кишечника и выводятся из организма с кишечным содержимым.

Абсорбция ХС и фитостеринов происходит с участием белка, подобного регулятору трансмембранного транспорта ряда веществ, так называемого Niemann — Pick C1 Like I Protein (NPC1L1). Согласно полученным данным, у трансгенных мышей, дефицитных по NPC1L1, в сыворотке крови отсутствуют определяемые концентрации стерина, что подтверждает роль NPC1L1 в их абсорбции [20].

Избыток всосавшихся молекул неэстерифицированного ХС и фитостеринов транспортируются из энтероцитов обратно в просвет кишечника посредством специфического, так называемого, стерина насоса (“sterolin pump”), содержащего АТФ-связывающие кассетные белки ABCG5 и ABCG8 [21-22].

Фитостерины всасываются в кишечнике менее эффективно, чем ХС, и это является одной из причин того, что содержание фитостеринов в сыворотке крови составляет в норме <0,5 % от содержания ХС. Другая причина такого различия в том, что уровень ХС в крови в значительной степени определяется его эндогенным синтезом. Растительные станола абсорбируются еще в меньшей степени, чем растительные стерин, и их уровень в сыворотке крови составляет ничтожную долю — ~ 0,05 % от содержания ХС. Если абсорбция ХС в кишечнике составляет 20-80 %, то абсорбция поступившего с пищей ситостерина — всего 1,5-5 % [23]. Уровень в сыворотке крови ситостерина составляет 0,3-1,7 мг/дл [24], а содержание станолов еще меньше, тогда как уровень ХС в крови в норме ~ 200 мг/дл.

Таким образом, из вышеизложенного можно сделать вывод, что фитостерины и, особенно, фитостанола в кишечнике всасываются хуже, чем ХС, но ингибируют его всасывание.

Влияние на обмен ХС

Первые экспериментальные исследования по изучению способности растительных стерина снижать уровень ХС в сыворотке крови и печени были проведены на цыплятах в начале 50-х годов прошлого века [25]. Позднее в опытах на крысах было показано, что потребление повышенных количеств растительных станолов, наряду со снижением алиментарной ГХС, ведет к снижению проявлений экспериментального атеросклероза [26]. ХС-снижающее действие растительных стерина было продемонстрировано в клиническом исследовании у лиц с ГХС [27]. В первых работах использовались большие количества превалирующего фитостанола — ситостанола до 10 г/сут., что приводило к снижению уровня ОХС сыворотки крови на 20 %, хотя высокая доза и меловой (известковый) привкус ситостанола лимитировали его использование для снижения ГХС у людей. Было показано, что потребление человеком растительного ситостанола в количестве всего 3 г/сут. приводит к снижению его всасывания в кишечнике и вследствие этого снижению его уровня в сыворотке крови на ~ 10 % [28].

В опытах *in vitro* было показано, что включение молекул станолов в смешанные мицеллы увеличивает экспрессию АТФ-связывающего кассетного транспортера ABCA1 в энтероцитах, выделенных из кишечника челове-

ка [29]. Предположение об участии этого транспортера, в обеспечении выброса всосавшегося с мицелл ими свободного ХС из энтероцитов обратно в просвет кишечника, было опровергнуто данными о том, что транспортер ABCA1 располагается на базолатеральной мембране энтероцита, т. е. на поверхности клетки, обращенной к подлежащим тканям кишечной стенки, поэтому не может опосредовать выброс ХС в просвет кишечника.

Для выявления других возможных посредников снижения всасывания ХС фитостанолами было выполнено исследование с участием пациентов, которые в течение 8 нед. принимали 3,8-4,0 г/сут. эфиров фитостанолов [30]. Это исследование позволило показать, что эффективность фитостанолов в отношении снижения уровня ХС ЛНП не зависела от уровня и активности таких регуляторов обмена ХС, как апоА-IV, сквенджер-рецептор В-1 (SR-B1) рецептор, ГМГ-КоА-редуктаза, белок-переносчик эфиров ХС и генотип апоЕ. В экспериментах на хомячках было показано, что введение в их пищу эфиров фитостанолов снижает уровень ХС в плазме крови на 36 %, при этом в энтероцитах накапливаются вместе с ХС и эфиры растительных станолов [31]. Однако это не приводит к изменениям в уровне матричной рибонуклеиновой кислоты (м-РНК) какого-либо из кассетных ABC-белков, транспортирующих ХС и другие стерин через мембрану энтероцита, а также белка NPC1L1. Однако если бы механизм снижения всасывания ХС в кишечнике под действием фитостанолов был бы связан только с их высоким сродством к мицеллам, то максимальная эффективность станолов по снижению уровня ХС в крови проявлялась бы только в период их поступления в составе пищи. Однако было показано, что потребление 2,5 г эфиров фитостанолов один раз в сут. оказывает такое же снижающее действие на уровень ХС ЛНП, как прием той же дозы фитостанолов, разделенной на 3 порции в сут. (на завтрак, обед и ужин) [32]. Иными словами, уменьшение включения ХС в смешанные мицеллы не является единственным механизмом ХС-снижающего действия фитостанолов. Авторы исследования предполагают наличие посттранскрипционного механизма регуляции содержания или активности белков-транспортеров ABCG5/ABCG8 фитостанолами. Не исключено также, что супрессия белка NPC1L1 при накоплении в энтероцитах ХС и растительных станолов предохраняет организм от избыточной абсорбции ХС.

Вследствие мощного ингибирования фитостеринами и фитостанолами всасывания как экзогенного, так и эндогенного ХС уменьшается, снижается его поступление в гепатоциты. В ответ на это в гепатоцитах несколько увеличивается синтез ХС и значительно возрастает рецепторный захват клетками печени из плазмы крови ЛНП, благодаря увеличению экспрессии рецепторов к белкам этих липопротеидов. Суммарным итогом этих процессов является снижение содержания на 8-14 % ОХС и ХС, входящего в состав наиболее атерогенных ЛНП. Это весьма существенно, поскольку, согласно данных мета-анализа, снижение уровня ОХС сыворотки крови на 10 % ведет к снижению риска развития ИБС на 20-50 % [33], причем этот факт зависит от возраста: чем моложе пациент, тем более выражено у них уменьшение риска развития ИБС при снижении ХС крови.

Фитостеринемия

В 1974г было описано заболевание ситостеринемия, которое характеризуется накоплением в сыворотке крови

и тканях растительных стеринах в связи с их повышенной абсорбцией в кишечнике, что сопряжено с преждевременным развитием атеросклероза [34-35]. Ситостеринемия (фитостеринемия) представляет собой крайне редкое наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, которое в популяции встречается у 1 на 5 млн. человек, и связано с гомозиготным дефектом одного из генов белков-транспортеров стерина: ABCG5 или ABCG8 [36]. У пациентов с фитостеринемией имеются или две мутантных аллели ABCG5, или две мутантных аллели ABCG8, но клинической разницы между гомозиготами по этим генам не обнаружено [37]. Известно, что гиперабсорбция фитостерина, обусловленная генетическим дефектом белков-транспортеров стерина ABCG5/ABCG8, может способствовать преждевременному развитию ИБС. Это позволило высказать предположение о том, что резко повышенный уровень в плазме крови фитостерина может быть добавочным фактором развития ИБС в популяции и влиять на индивидуальный риск развития ИБС [36]. У гетерозигот, по функциональным дефектам в ABCG5 или ABCG8, какие бы то ни было симптомы ССЗ, отсутствуют, хотя обнаружено умеренное увеличение абсорбции фитостерина при нормальной или увеличенной их экскреции [35], поэтому общее количество стерина в организме остается нормальным.

Белки-транспортеры ABCG5 и ABCG8 не только регулируют обратный выброс стерина из энтероцитов кишечника, но и ответственны за билиарную экскрецию фитостерина. В ограниченном сравнительном исследовании было показано, что количество ситостерина в организме практически здорового человека составлял 290 мг, а у 2 пациентов с гомозиготной фитостеринемией количество ситостерина в 13 (3 500 мг) и в 17 (4 800 мг) раз больше, как из-за повышенной абсорбции, так и из-за сниженной экскреции ситостерина [38].

Фитостеринемия сопряжена со сниженным синтезом ХС на 50-80 % из-за низкой активности его ключевого фермента ГМГ-КоА-редуктазы, в основном в печени. При этом активность рецепторов ЛНП остается неизменной или даже возрастает, видимо для компенсации сниженной продукции ХС в клетках [39]. При ситостеринемии угнетена активность изоформы СУР7А цитохрома Р450 и печеночного фермента 27-гидроксилазы, в результате чего синтез желчных кислот из ХС снижается, а уровень ХС в крови повышается. Вследствие вариации активности этих взаимосвязанных множественных механизмов обмена ситостерина и ХС детерминанты, определяющие нормальный или повышенный уровень ХС при ситостеринемии и связь их с ССЗ, четко не установлены [40].

Генетически обусловленную фитостеринемию обычно предполагают у детей и в юношеском возрасте при наличии сухожильных ксантом в отсутствие анамнеза семейной ГХС, несмотря на повышенный у них уровень ХС. Определение повышенного уровня ХС у пациентов с фитостеринемией часто является следствием того, что стандартные методы определения ХС не позволяют дифференцировать его от фитостерина; для того, чтобы отличить повышение уровня фитостерина от ГХС, используют газожидкостную хроматографию или жидкостную хроматографию высокого разрешения либо масс-спектрометрию [41].

Наряду с фитостеринемией возможно повышение уровня ХС в плазме крови [40,42]. Подозрение на генети-

чески обусловленную фитостеринемию может возникать в тех случаях, когда на фоне холестерин-снижающей диеты уровень ХС в сыворотке крови снижается на > 45 %, тогда как обычный эффект диеты составляет не более 10-12 %. Наблюдается меньшее, чем обычно, снижение уровня ХС и ХС ЛНП при лечении препаратами, угнетающими синтез ХС [42]. Это было связано с тем, что определяющие ХС методы не были специфичны и оценивали, как ОХС, так и стерины.

При выявлении лиц с генетически детерминированной гомозиготной фитостеринемией, обусловленной резким повышением всасывания из кишечника всех стеринах (и фитостеринах, и ХС), необходимо начать раннюю профилактику атеросклероза. В последние годы активно применяется эзетимиб, который ингибирует абсорбцию из кишечника всех стеринах, в т.ч. фитостеринах.

Ассоциация уровня в крови растительных стеринах с проявлениями ИБС

В связи с данными об опасности наследственной фитостеринемии в отношении усугубляющего влияния на развитие атеросклероза возникает необходимость в отношении использования пищевых стеринах и станолов, т.к. при этом несколько повышается их уровень в крови. При обследовании группы лиц (n=595) с ГХС и их ближайших родственников была обнаружена связь повышенного уровня в крови стеринах с клиническими проявлениями ИБС [15]. Более высокое содержание в крови кампестерина и ситостерина, сопряженное с их повышенным отношением к уровню ХС, было обнаружено у пациентов с семейным анамнезом наличия ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), а также у женщин в постменопаузе, что объяснили повышенной абсорбцией в кишечнике всех стеринах [40,43].

В эпидемиологическом исследовании PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster study), проведенном в Германии, показано, что повышенный уровень ситостерина в плазме крови у лиц с ГХС удваивает риск развития ИБС [44]. Фитостерины были обнаружены в АБ, полученных при артериоэктомии [45].

В основе участия фитостеринах в развитии атеросклеротического повреждения артериальной стенки, помимо избыточного их всасывания, может лежать и ряд других механизмов. Фитостерины способны ускорять воспалительные процессы, а также посредством неизвестных пока механизмов повышать отложение ХС в тканях; об этом свидетельствует то, что сухожильные ксантомы при гиперситостеринемии состоят в основном из ХС. Фитостерины подвержены окислению в большей степени, чем ХС, что также может усиливать их атерогенный потенциал [40,46].

Тот факт, что при повышенном потреблении стеринах их уровень в плазме крови и тканях, включая артериальную стенку, увеличивается, был известен и ранее. Но поскольку на клапанах аорты часто развиваются АБ с накоплением большого количества ХС, трудно сделать однозначный вывод о клиническом значении существенно меньших в сравнении с ХС депозитов фитостеринах в ткани клапанов [47].

В исследованиях на экспериментальных животных, мышцах с "выбитыми" генами белков ABCG8, развивалась гиперфитостеринемия, не сопровождающаяся более высоким, чем в контроле, уровнем в крови ХС или более

развитыми атеросклеротическими повреждениями артерий. Эти результаты свидетельствуют о том, что уровень в сыворотке крови фитостеринов и фитостанолов все-таки не может рассматриваться как фактор, способствующий развитию атеросклеротического поражения артериальной стенки [48].

В 2008г было показано, что у мышей 4-недельное вскармливание обычной для них пищей, обогащенной 2 % эфиров растительных стерина, не привело к снижению уровня ХС плазмы крови, хотя уровень стерина в ней увеличился [49]. Во фрагменте *in vitro* указанной работы в ответ на добавление в инкубационную среду вазорелаксирующих агентов снижалась ст. эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) фрагмента аорты, полученной от животных, которым стерина давали с пищей, хотя эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНЗВД) оставалась неизменной. Авторы работы делают заключение, что фитостерины в эксперименте на животных вызывают снижение ЭЗВД. Однако вряд ли можно перенести эти результаты на человека, т. к. в экспериментах на мышцах фитостерины применялись в 100 раз более высокой дозе, чем в клинических исследованиях. Был изучен вопрос о возможной роли эфиров фитостеринов в формировании атеросклеротических поражений аортальных клапанов у людей [49]. В исследовании участвовали 82 пациента с высоким риском осложнений ССЗ, госпитализированных по поводу атеросклеротических поражений створок аортальных клапанов для их замены. Среди них 10 пациентов в течение последних 2 лет потребляли спреда, обогащенные эфирами стерина, в т.ч. 6 человек — регулярно в дозе 1,5 г/сут. Была обнаружена прямая корреляция между содержанием растительных стерина в плазме крови и в ткани створок аортальных клапанов. Следует отметить, что лечение статинами, также сопровождается увеличением содержания растительных стерина в очагах атеросклеротического поражения, но это никак не отражается на их высокой клинической эффективности. Эти данные дают основание полагать, что появление растительных стерина в области атеросклеротического поражения не имеет выраженного патологического значения.

В редакционном комментарии к опубликованной работе [49] говорится, что у людей растительные стерина снижают уровень ХС плазмы крови, и поэтому фитостерины широко рекомендуются для использования в популяционной стратегии лечения ГХС [49,50]. В ряде недавних работ показано, что потребление человеком растительных стерина и станолов улучшает функции эндотелия, что противоречит данным, изложенным в работе [51].

Есть публикации, согласно которым повышенная концентрация растительных стерина в плазме крови способствует развитию атеросклероза и ИБС [52-55]. Однако данные современных эпидемиологических исследований такую ассоциацию не подтверждают [56-57]. Наиболее убедительными представляются результаты недавно выполненного, большого, когортного исследования LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam) с участием 1242 пожилых людей > 65 лет [57]. Случайные выборки лиц этого возраста были обследованы в трех регионах Нидерландов. Из числа обследованных 125 человек страдали ИБС. Было обнаружено, что концентрация растительных стерина в плазме крови у пациентов с ИБС была значительно ниже по сравнению с обследованными лицами без этого заболевания. Полученные в разных исследо-

ваниях противоречивые данные об ассоциации уровня растительных стерина и ИБС могут быть объяснены различными методами их определения, характеризующимися разной специфичностью в отношении отдельных стерина. В исследовании LASA была применена наиболее чувствительная комбинация современных методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии с селективным мониторингом ионов, исключавшая перекрестное определение индивидуальных фитостерина и ХС или его предшественников [57]. Результаты исследования LASA, проведенного на популяционном уровне у пожилых лиц, показали, что концентрация растительных стерина в плазме крови и их отношение к уровню ХС значительно выше у лиц без ИБС, чем у пациентов с этим заболеванием. Иными словами, повышенная концентрация растительных стерина в крови была ассоциирована не с повышенным, а, напротив, со сниженным риском ИБС. При оценке относительного риска было обнаружено, что двукратное увеличение концентрации стерина в сыворотке крови ассоциировалось со снижением риска ИБС на 22 %. Авторы популяционного исследования сделали вывод, что низкая концентрация в крови растительных стерина может представлять собой новый независимый ФР ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Создание и применение “функциональных” продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами

Безопасность применения растительных стерина и станолов

Фитостерины и их эфиры в настоящее время широко используются для обогащения ими продуктов питания, которые, способствуют снижению уровня ОХС и ХС ЛНП, являющихся доказанными классическими ФР развития ИБС. Результаты исследований по изучению безопасности потребления фитостерина и фитостанолов в составе обогащенных ими пищевых продуктов не подтвердили каких-либо серьезных нежелательных эффектов (НЭ), или высокой частоты клинических проявлений атеросклероза у лиц, потреблявших продукты обогащенные станолами [58]. Это было подтверждено в длительной профилактической программе, проведенной в Финляндии, при наблюдении за большой когортой лиц (n=2500), употреблявших обогащенные растительными станолами маргарины (спреда), при сравнении с контролем, т. е. лицами, употреблявшими аналогичные спреда без станолов [59].

Более чем в 40 исследованиях не было обнаружено серьезных НЭ продуктов, содержащих эфиры станолов, включая отсутствие нежелательных реакций желудочно-кишечного тракта [60]. Отсутствовали НЭ ситостанола у детей с ГХС, которые получали его в течение 7 мес. Длительный прием продуктов, обогащенных эфирами фитостанолов, безопасен в связи с их хорошей переносимостью и минимальной абсорбцией в кишечнике, он не влияет заметно на уровень в сыворотке крови жирорастворимых гормонов [61].

История создания “функциональных” продуктов и эффекты их использования

На пути создания пищевых продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами в нужном количестве, было много препятствий. В первую очередь, широкому практическому использованию этих соединений мешала низкая растворимость стерина и станолов. Было показано, что фитостерины и фитостанолы эффективны в присутствии незначительных количеств лецити-

на, или растительных масел. Эти ограничения явились главным побуждающим мотивом применения эстерификации стеринов и станолов, что превращает их из кристаллического порошка, практически нерастворимого ни в жировых, ни в водных средах, в жировую субстанцию, которую можно легко включить в различные пищевые продукты: спреды, кефир, йогурт, молоко и др. Технология этого процесса принадлежит финским исследователям [60], которые, добавив к препарату станолов растительное (рапсовое) масло и проведя реакцию эстерификации, получили эфиры станолов, которые прекрасно смешивались с любыми пищевыми продуктами, при этом станола не теряли свойств ингибировать всасывание ХС в энтероцитах тонкой кишки. Эфиры растительных стеринов и станолов легко включаются в состав спредов и менее жирных молочных продуктов (молока, йогурта, кефира и др.). Такие продукты, обогащенные эфирами фитостерина и фитостанола, в связи с эффективностью по снижению ГХС и с безопасностью применения стали называть "функциональными" [32].

За последние годы во всем мире было проведено > 40 клинических исследований по оценке эффективности различных видов пищевых продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами. В одном из них изучали эффект потребления майонеза из рапсового масла, содержащего и не содержащего эфиры ситостанола, пациентами с умеренной ГХС [62]. После введения с пищей эфир ситостанола, в количестве 3,4 г/сут. (в пересчете на свободный станол) в течение 6 нед. по сравнению с плацебо (майонезом), уровень ХС ЛНП снизился на 10 %. В аналогичном исследовании было выявлено снижение ХС ЛНП на ~ 16 % после употребления эфир ситостанола в дозе 2 г/сут. в виде майонеза, тогда как значимого эффекта при использовании ситостанола в меньшей дозе 800 мг/сут. получено не было [63]. Снижение уровней ОХС и ХС ЛНП под действием эфир ситостанола в дозе 3 г/сут. было продемонстрировано у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) и у детей с семейной ГХС (снижение уровня ХС ЛНП на 15 %) [64].

Кульминацией успеха была публикация в 1995г. результатов исследования в рамках Северо-Карельского проекта, в котором изучали влияние на уровень ХС ЛНП краткосрочного и длительного до 1 года введения в рацион пациентов с умеренной ГХС спреда на базе рапсового масла, содержащего различные дозы эфир ситостанола. Результаты были впечатляющими: замена обычного диетического жира (24 г/сут.) на спред из рапсового масла с добавкой эфир ситостанола (2,6 г/сут.) в течение первых 6 мес. привела к устойчивому снижению уровня ХС ЛНП на 12,9-13,5 % [60]. Через 6 мес. группа была разделена на 2 подгруппы: 50 % пациентов продолжали получать эфиры ситостанола в той же дозе (2,6 г/сут.), а другие 50 % пациентов перешли на прием меньшего количества эфир фитостанолов (1,8 г/сут.). В результате, у тех, кто продолжал получать 2,6 г/сут. эфир станола, уровень ХС ЛНП еще более снизился, и к концу года приема был на 15,2 % ниже исходного, или на 14 % ниже, чем в группе, получавшей спред плацебо (без ситостанола). Содержание ХС ЛНП у пациентов, переведенных на меньшую дозу станола (1,8 г/сут.), осталось на уровне, достигнутом за 6 мес. приема дозы 2,6 г/сут., т. е. на 13,5 % ниже исходного. Таким образом, было выявлено, что эффективность эфир станола в кол. 1,8 г/сут. при длительном приме-

нии эквивалентна их эффективности в дозе 2,6 г/сут. при более коротком приеме. Примечательно, что снижение уровня ХС ЛНП отмечалось уже через 1-2 нед. после начала приема эфир станола. Эти результаты свидетельствуют о том, что конкурентное ингибирование всасывания ХС в кишечнике эфирами станолов сказывается на снижении ХС ЛНП сыворотки крови очень рано, а достигнутый уровень поддерживается в течение длительного времени.

Таким образом, в Северо-Карельском проекте было доказано, что употребление эфир фитостанолов в дозах > 1,8 г/сут. является эффективным, длительно действующим вмешательством по снижению ХС и ХС ЛНП плазмы крови. Результаты этого проекта послужили основой для рекомендаций по широкому использованию "функциональных" продуктов для немедикаментозной коррекции содержания ХС и ХС ЛНП, сначала в Финляндии, затем в других регионах Европы, а также Северной Америке.

В 2007-2008 гг. были опубликованы результаты 3 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, проведенных по единому протоколу в 23 центрах Франции (n=194) [65], Италии (n=116) [66] и Испании (n=86) [67] с участием лиц в возрасте 18-85 лет с уровнем ХС ЛНП 3,35-4,9 ммоль/л. На протяжении 6 нед. пациенты получали ежедневно 100 г йогурта, содержащего 1,6 г эфир фитостерина. Все три группы (гр.), получавшие йогурт с фитостеринами, включали 199 человек, 3 гр. плацебо - 195 человек. Во всех 3 исследованиях [65-67] опытная и контрольная гр. не различались по исходным величинам исследуемых параметров. Через 3 нед. лечения у пациентов, принимавших продукт, обогащенный фитостеринами, снижение содержания ОХС в сыворотке крови по сравнению с исходными величинами составило от 5,7 % до 13,9 %, через 6 нед. — от 5,6 % до 10,2 %. У лиц разных групп через 3 нед. потребления йогурта, обогащенного фитостеринами, уровень ХС ЛНП снижался с 8,6 % до 10,6 %, а через 6 нед. — с 8,5 % до 12,2 % по сравнению с исходными значениями и с 7,8 % до 11,3 % по сравнению с контрольной гр. В гр., получавших контрольный продукт, не содержащий фитостерина, через 3 и 6 нед. достоверных изменений содержания ОХС и ХС ЛНП не наблюдалось.

Одной из основных задач испанского исследования [67] была оценка способности фитостерин-содержащего низкожирового йогурта снижать уровень ХС ЛНП до целевого (<3,3 ммоль/л) у лиц из гр. низкого риска, т. е. без клинических проявлений атеросклероза при наличии ≥ 2 липидных ФР, а также снижать уровень ХС ЛНП (<2,6 ммоль/л) у пациентов, перенесших первое сосудистое осложнение или страдающих СД с клиническими проявлениями. Через 6 нед. исследования указанные целевые значения в гр. лиц, получивших фитостерина, были достигнуты в 50 % случаев, по сравнению с 20 % в гр. контроля.

В связи с имеющимися в литературе данными [68] о том, что потребление фитостерин-содержащих продуктов снижает всасывание жирорастворимых витаминов, в первую очередь β-каротина, в рассматриваемых 3 работах [65-67], были исследованы различные показатели окислительной системы. В исследовании, проведенном во Франции [43], было обнаружено снижение содержания в плазме крови β-каротина на 12 % в гр. пациентов, получавших фитостерина, по сравнению с контрольной гр. Однако после стандартизации данных по уровню ХС ЛНП различия между опытной и контрольной гр. оказались статистически не значимыми. Более того, было показано, что при потреблении йогурта, обогащенного фитостеринами, в плазме крови снизился уровень окисленных форм

ЛНП, а это является одним из маркеров снижения окислительного стресса (ОС). Окисленные ЛНП обладают провоспалительными свойствами и усугубляют атеросклеротическое повреждение сосудистой стенки, включая разрыв АБ, сопровождающийся клиническими осложнениями атеротромбоза, как на ранних, так и на поздних стадиях развития [69]. Концентрация окисленных ЛНП в плазме крови является прогностическим показателем риска развития острых осложнений ИБС [70].

В исследовании, проведенном в Италии [66], в качестве еще одного показателя влияния фитостероидов на ОС использовались уровень в плазме крови его признанного маркера изопростана. Изопростаны, высвобождаются из мембран под действием фосфолипаз, способствуют спазму сосудов, агрегации тромбоцитов и пролиферации клеток. В исследовании [66] было показано, что уровень изопростана в плазме крови лиц, употреблявших обогащенный фитостеринами йогурт, снизился за 6 нед. в гораздо большей степени, чем в контрольной гр.

Таким образом, результаты 3 международных, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследований показывают, что потребление фитостероидов в дозе 1,6 г дают следующие эффекты: снижение уровня ОХС до 13,9 % и ХС ЛНП до 12,2 %, не вызывают изменения или даже снижают показатели ОС.

Небольших количеств фитостероидов и фитостанолов, содержащихся в природных растительных пищевых продуктах, не достаточно для того, чтобы снизить уровень ХС в крови. В среднем за сут. человек потребляет с растительной пищей 30-50 мг станолов (пшеница, рис, кукуруза, соевое масло), тогда как минимальная суточная доза станола, снижающая ОХС и ХС ЛНП, составляет 1,5 г [63]. При сходной способности фитостероидов и фитостанолов препятствовать всасыванию ХС клетками кишечника сами станола в меньшей степени, чем фитостерины, абсорбируются энтероцитами; более того, они препятствуют всасыванию энтероцитами не только ХС, но и растительных стеринов и в большей степени, чем стерины выводятся из организма.

Согласно данным многочисленных исследований по оценке количества потребления в пищевые продукты растительных стеринов и станолов, которое требуется для адекватного снижения абсорбции ХС в кишечнике и снижения уровня ХС сыворотки крови, в основном за счет снижения ХС ЛНП, оно должно составлять 1,6-2,6 г/сут. В варианте диеты, рекомендуемой NCEP (II этап), появилась рекомендация ввести в ежедневное потребление населением продуктов, содержащих растительные стерины или станола в дозе 2 г/сут. [71].

В 2009г были опубликованы данные результаты изучавшей влияние фитостероидов на липиды сыворотки крови у мужчин и женщин с ГХС, различавшихся по генотипу апоЕ. Фитостерины снижают уровень ОХС и ХС ЛНП, но с большой вариабельностью у разных людей. В этом двойном слепом, рандомизированном исследовании приняли участие 217 пациентов. В течение 4 нед. они соблюдали гиполипидемическую диету, после чего в течение 5 нед. употребляли в пищу контрольный маргарин (n=87), либо маргарин с фитостеринами (n=120). У 26 из пациентов была аллель E2, у 51 — аллель E4 и у 130 пациентов — аллель E3. Из исследования выбыли 10 пациентов. Исходно концентрация ХС ЛНП была ниже у пациентов с аллелью E2, чем у пациентов с аллелями E3 и E4. Во время лечения стеринами уровень

ОХС и ХС ЛНП и соотношения ХС / ХС ЛНП и ХС ЛНП / ХС ЛВП снизилось у пациентов с аллелями E2 и E3. Таким образом, был сделан вывод, что ответ на фитостерины зависит от генотипа, т. е. его различий по аллельному составу апоЕ и наименее эффективно лечение фитостеринами пациентов с апоЕ4 [72].

Во Франции было выполнено исследование, цель которого заключалась в изучении влияния соевого напитка, обогащенного фитостеринами, на профилях липидов крови у пациентов с умеренной ГХС. В этом двойном слепом, рандомизированном исследовании приняли участие 50 пациентов, часть из которых употребляла соевый напиток, обогащенный эфирами фитостероидов (2,6 г) и контрольная гр., употреблявшая соевый напиток без фитостероидов. Регулярное потребление напитка сои, обогащенного фитостеринами, в течение 8 недель значительно уменьшило содержание ХС ЛНП плазмы крови на 7 % по сравнению с исходным уровнем. ОХС и ХС не-ЛВП снизились на 7 % и 9 %, соответственно. Результаты были высокодостоверными, достоверное снижение ЛНП в гр. плацебо отсутствовало. Данный соевый продукт хорошо переносился пациентами. Из вышеизложенного был сделан вывод, что регулярное потребление соевого напитка, обогащенного фитостеринами, приводит к значительному снижению как ОХС, так и ХС ЛНП плазмы крови и оказывает помощь в коррекции умеренной ГХС [73].

В международном исследовании LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular health study) с участием 2440 пациентов, в котором исследовалась взаимосвязь ХС, фитостероидов в плазме крови с тяжестью ИБС был сделан вывод, что атерогенная роль фитостероидов сама по себе маловероятна, и скорее не связана с атеросклерозом у людей без наследственной гиперситостеринемии [74].

Управление по пищевым продуктам и лекарствам США (FDA-Food and Drug Administration) включила в рекомендации по здоровому образу жизни питание, содержащее фитостерины при ограничении насыщенного жира и ХС [70]. Американская Ассоциация сердца представила фитостерины как средство терапевтического выбора для пациентов с умеренно повышенным уровнем ХС [75]. Ряд других хорошо известных научных кардиологических обществ рекомендовал регулярное потребление пищевых продуктов, обогащенных фитостеринами как важное диетологическое вмешательство с целью немедикаментозного снижения умеренной ГХС [76-78].

Продукты, обогащенные эфирами фитостероидов и фитостанолов — растительных соединений, близких по формуле к ХС и снижающих его всасывание в кишечнике (йогурты, кефир, молоко, маргарины-спреды и др.), вошли в число первых, по праву заслуживающих название “функциональных” пищевых продуктов. Полученные в многочисленных, международных исследованиях результаты дают основания полагать, что такие “функциональные” продукты могут использоваться в комплексе немедикаментозных мероприятий, по снижению уровня ГХС и повышенного ХС ЛНП. Как показали последние эпидемиологические исследования несколько повышенный уровень ситостерина в крови, который может развиваться при применении фитостероидов, ассоциируется со сниженным риском ИБС. Использование в России “функциональных” продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами, даст возможность снижать ХС у населения России.

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 заб укреп здор 2002; 2: 2-3.
2. Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник 2009.
3. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events (CARE) study. Circulation 1999; 99: 216-23.
4. Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. N Eng J Med 1998; 339: 1349-57.
5. West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of highrisk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. Lancet 1996; 348: 1339-42.
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 138-9.
7. Shwartz GG, Waters D, Olsson AG. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1998; 81: 578-81.
8. Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. Am J Cardiol 2001; 87(9): 1074-9.
9. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Симвастанин (Зокор) 20 мг и ловастатин (Холетар) 40 мг у больных ИБС и первичной гиперхолестеринемией. Исследование эквивалентных доз. Клин фармак тер 2001; 10(4): 1-4.
10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360(9326): 7-22.
11. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet 1994; 344(8923): 633-8.
12. Puska P. Successful strategies to influence national diets: the Finnish experience. Zdrav Var 2003; 43: 191-6.
13. Grundy SM. United States Cholesterol Guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density-lipoprotein-lowering therapy. Am J Cardiol 2001; 88(suppl2): 23J-7.
14. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 Suppl 2: S1-113.
15. Российские национальные клинические рекомендации (IV пересмотр). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваск тер профил 2009; 6 приложение 3: 29-30.
16. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 5th ed. New-york: Wiley-Liss 2002; 1150.
17. Weihrauch JL, Gardner JM. Sterol content of foods of plant origin. J Am Diet Assoc 1978; 73: 39-47.
18. Plat J, Mensink P. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. Am J Cardiol 2005; 96(1A): I5D-22.
19. Igel M, Giesa U, Lutjohann D, von Bergmann K. Comparison of the intestinal uptake of cholesterol, plant sterols, and stanols in mice. J Lipid Res 2003; 44: 3: 533-8.
20. Altmann SW, Davis JHR, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science 2004; 303: 881-8.
21. Yu L, Hammer PE, Li-Hawkins J, et al. Disruption of ABCG5 and ABCG8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 16237-42.
22. von Bergmann K, Sudhop T, Lutjohann D. Cholesterol and plant sterols absorption: recent insights. Am J Cardiol 2005; 96 (1A): I0D.
23. Kritchevsky D. Phytosterols. In: Kritchevsky D, Bonfield C (eds). Dietary Fiber in Health and Disease. NY: Plenum Press New-York 1997; 235-43.
24. Glueck CJ, Speirs J, Tracy T, et al. Relationships of serum plant sterols (phytosterols and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature CHD in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives Metabolism 1991; 40: 842-8.
25. Peterson DW. Effect of soybean in the diet on plasma and liver cholesterol in chickens. Proc Soc Exp Biol Med 1951; 78: 143-7.
26. Sugano MF, Kamo I, Ikeda I, et al. Lipid-lowering activity of fitostanols in rats. Atherosclerosis 1976; 24: 301-9.
27. Lees AM, Mok HY, Lees RS, et al. Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. Atherosclerosis 1977; 28: 325-8.
28. Grundy SM, Mok HY. Effect of low dose phytosterols on cholesterol absorption in man. In: Greten H. (ed). Lipoprotein Metabolism. Berlin: Springer-Verlag 1976; 112-8.
29. Plat J, Mensink RP. Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption. FASEB J 2002; 16:10: 1248-53.
30. Plat J, Mensink RP. Relationship of genetic variation in genes encoding apolipoprotein A-IV, scavenger receptor BI, HMG-CoA reductase, CETP and apolipoprotein E with cholesterol metabolism and the response to plant stanol ester consumption. Eur J Clin Invest 2002; 32: 4: 242-50.
31. Field FJ, Born E, Mathur SN. Stanol esters decrease plasma cholesterol independently of intestinal ABC sterol transporters and Niemann-Pick C1-like protein gene expression. J Lipid Res 2004; 45: 2252-9.
32. Ptat J, van Onselen EN, van Heugten MM, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. Eur J Clin Nutr 2000; 54:4: 671.
33. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ 1994; 308: 367-72.
34. Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. J Clin Invest 1974; 53: 1033-43.
35. Salen G, Shefer S, Nguyen L, et al. Sitosterolemia. J Lipid Res 1992; 33: 945-55.
36. Berge KE, von Bergmann K, Lutjohann D, et al. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. J Lipid Res 2002; 43: 486-94.
37. Lu K, Lee MH, Hazard S, et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. Am J Hum Genet 2001;

- 69: 278-9.
38. Salen G, Shore V, Tim GS, et al. Increased sitosterol absorption, decreased removal, and expanded body pools compensate for reduced cholesterol synthesis in sitosterolemia with xanthomatosis. *J Lipid Res* 1989; 30: 1319-30.
39. Nguyen LB, Shefer G, Salen G, et al. A molecular defect in hepatic cholesterol biosynthesis in sitosterolemia with xanthomatosis. *J Clin Invest* 1990; 86: 923-31.
40. Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. Review. *Atherosclerosis* 2006; 186: 12-9.
41. Hidaka H, Nikamura T, Aoki T, et al. Increased plasma plant sterol levels in heterozygotes with sitosterolemia and Xanthomatosis. *J Lipid Res* 1990; 31: 827-31.
42. Belamarich PF, Deckelbaum RJ, Start CJ, et al. Response to diet and cholestyramine in patient with sitosterolemia. *Pediatrics* 1990; 86: 977-81.
43. Subhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for CHD. *Metabolism* 2002; 51: 1519-21.
44. Assman G, Gullen P. Elevation of plasma sitosterol concentration is associated with an increased risk for coronary events in the PROCAM study. *Suppl IV Circ* 2003; 108: 730.
45. Mellies MJ, Ishikawa TT, Glueck CJ. Phytosterols in aortic tissue in adults and infants. *J Lab Clin Med* 1976; 88: 914-21.
46. Salen G, Horak I, Rothkopf M, et al. Lethal atherosclerosis associated with abnormal plasma and tissue sterol composition in sitosterolemia with xanthomatosis. *J Lipid Res* 1985; 26: 1126-33.
47. Miettinen TA, Railo M, Lepantalo M, et al. Plant sterols in serum and in atherosclerotic plaques of patients undergoing carotid endarterectomy. *JACC* 2005; 45: 1794-801.
48. Wilund KR, Yu I, Xu F, et al. No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2326-32.
49. Weingartner O, Lutjohann D, Ji S, et al. Vascular effects of Diet Supplementation with Plant Sterols. *JACC* 2008; 51: 1553-61.
50. Miettinen T, Gylling H. Vascular Effects of Diets, Especially Plant Sterol Ester Consumption. *JACC* 2008; 51: 1562-3.
51. de Jong A, Plat J, Hoeks AP, Mensink RP. Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on endothelial function and arterial stiffness in patients on statin treatment. *Atherosclerosis* 2007; 8: 1.
52. Weingartner O, Bohm M, Laufs U. Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolemia. *EJH* 2009; 30: 404-9.
53. Sutherland WHF, Williams MJA, Hye ER, et al. Association of plasma noncholesterol sterol levels with severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 386-91.
54. Rajaratnam RA, Gylling H, Miettinen TA. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. *JACC* 2000; 35: 1185-91.
55. Assmann G, Gullen P. Elevation in plasma sitosterol concentration is associated with increased risk for coronary events in the PROCAM study. *Circulation* 2003; 108(Suppl.): 3300.
56. Wilund KR, Yu I, Xu F, et al. No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2004; 24: 2326-32.
57. Fassbender K, Lutjohann D, Miranda G, et al. Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk — The LASA study. *Atherosclerosis* 2008; 196: 283-8.
58. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965-78.
59. Anttolainen M, Luoto R, Uutela A, et al. Characteristics of users and nonusers of plant stanol ester margarine in Finland; an approach to study functional foods. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 1365-8.
60. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1308-12.
61. Becker M, Staab D, van Bergmann K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in children with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr* 1993; 122: 292-6.
62. Vanhanen HT, Blomquist S, Ehnholm C, et al. Serum cholesterol, cholesterol precursors and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apo E phenotypes during dietary sitostanol treatment. *J Lipid Res* 1993; 34: 1535-44.
63. Vanhanen HT, Hajander J, Lehtovirta H, Miettinen TA. Serum levels, absorption efficiency, faecal elimination and synthesis of cholesterol during increasing doses of dietary sitostanol esters in hypercholesterolaemic subjects. *Clin Sci (Lond.)* 1994; 87: 61-7.
64. Miettinen TA, Vanhanen HT. Dietary sitostanol related to absorption. Synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein phenotypes. *Atherosclerosis* 1994; 105: 217-26.
65. Hansel B, Nicolle C, Lalanne F, et al. Effect of low-fat, fermented milk enriched with plant sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 790-6.
66. Mannarino EM, Pirro M, Coriese C, et al. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: A multicenter Italian study. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2008; 20: 1-7.
67. Plana N, Nicolle C, Ferre R, et al. Plant sterol-enriched fermented milk enhances the attainment of LDL-cholesterol goal in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr* 2008; 47: 32-9.
68. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320: 861-4.
69. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-41.
70. FDA talk paper. FDA authorizes new coronary plant stanol esters. <http://www.cfscan.fda.gov/lrd/tpsterol.html> (15 desember 2008).
71. Grundy SM. Stanol esters as a component of maximal dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am J Cardiol* 2005; 96 (1A): 47D-50.
72. Francisco J, Sanchez-Muniz, Kevin C, et al. Serum lipid and antioxidant responses in hypercholesterolemic men and women receiving plant sterol esters vary by apolipoprotein E genotype. *J Nutr* 2009; 139: 13-9.
73. Weidner C, Krempf M, Bard J, et al. Cholesterol lowering effect of a soy drink enriched with plant sterols in a French population with moderate hypercholesterolemia. *Lipids in health and disease* 2008; 7: 35.
74. Silbernagel G, Rentier W, Landl E, et al. The relationships of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with the severity of coronary artery disease. *Lipid Res* 2009; 50: 334-41.
75. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendation revision. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2006; 26: 2186-91.
76. Dietary Recommendations. Cella Villalobos, Spain; Spanish Cardiology Society/ Spanish Health Minister; 2001.
77. Cholesterol lowering diet. Diet in promotion of heart health. Association of Clinical and Public Health Nutritionists in Finland 2002; Report 2.
78. Plant sterols and stanols. A position. statement from the Heart Foundations of Australia; 1999.

Вторичная профилактика ССЗ: кардиопротективная медикаментозная терапия

Сравнительное изучение фармакокинетики и биоэквивалентности Агрегаль (ЗАО Оболенское, Россия) и Плавикса (Санофи-Винтроп, Франция).

Протокол: *открытое, сравнительное рандомизированное перекрестное исследование.*

Материал и методы: проводилась оценка биоэквивалентности путем определения концентрации неактивного метаболита клопидогреля в плазме крови добровольцев. Добровольцы удовлетворяли критериям включения, и были в соответствии с планом рандомизации разделены на 2 группы для участия в перекрестном исследовании. Первая группа (гр. А) получала Агрегаль (А), вторая (гр. В) – Плавикс (П) по следующей схеме: утром натощак по 2 таблетки по 75 мг однократно, на 7-й день происходила перемена принимаемого препарата.

В организме человека клопидогрель подвергается биотрансформации в печени с образованием активного метаболита – тиольного производного, содержание которого в крови не достигает уровня, поддающегося определению (менее 0,000025 мкг/мл). Поэтому с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием проводилось измерение уровня основного неактивного метаболита – клопидогрель-кислоты – с оценкой фармакокинетики после однократного приема сравниваемых препаратов клопидогреля.

Результаты. Установлено, что полнота и скорость всасывания клопидогреля из препаратов А и П практически одинаковы. Основные характеристики фармакокинетики обоих препаратов были близки. Характер зависимости “концентрация – время” практически не отличается. Так, среднее значение S_{max} А равно $3,79 \pm 0,77$ мкг/мл, S_{max} препарат П – $3,8 \pm 0,88$ мкг/мл. Среднее значение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови у А T_{max} $1,39 \pm 0,37$, T_{max} препарата П – $1,31 \pm 0,35$ ч. Среднее значение площади под фармакокинетической кривой, как и остальные параметры фармакокинетики также были близки. При оценке биодоступности выявлено, что среднее значение биодоступности А по отношению к П составляет $0,998 \pm 0,252$; при этом парный анализ фармакокинетических параметров не выявил статистически значимых различий между препаратами. Не выявлено статистически достоверных различий в процессе всасывания (как по полноте и по скорости всасывания).

Препараты могут считаться биоэквивалентными, так как 90% доверительный интервал для отношения логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} и S_{max} находятся в пределах 0,08-1,25 и не выходят за установленные рамки.

Также по результатам исследования не было обнаружено проявлений нежелательного действия препаратов А и П на состояние добровольцев.

Заключение. Результаты данного исследования показали, что испытуемый препарат Агрегаль (ЗАО Оболенское, Россия) является биоэквивалентным препарату сравнения Плавикс (Санофи-Винтроп, Франция).

Примечание. Препараты: Агрегаль (ЗАО Оболенское, Россия), Плавикс (Санофи-Авентис, Франция).

Сравнительное изучение эффективности, переносимости и безопасности генерического препарата аторвастатина – Атомакс® (ЗАО МАКИЗ-ФАРМА) по сравнению с препаратом Липримар (Пфайзер) во вторичной профилактике у больных ИБС с первичной гиперхолестеринемией.

Протокол: *открытое сравнительное рандомизированное перекрестное исследование.*

Материал и методы: включено 27 пациентов, которые удовлетворяли критериям включения, случайным способом были распределены в 2 группы путем простой рандомизации для участия в перекрестном исследовании без периода “отмывки”. Первая группа (14 больных) получала Липримар в течение первых 6 недель, затем ее переводили на Атомакс®, и, наоборот, вторая группа пациентов (13 человек) в течение первых 6 недель получала Атомакс®, а следующие 6 недель – Липримар. Между группами не было значимых различий по возрасту, полу и исходным параметрам липидов сыворотки крови.

Назначенные ранее липидоснижающие препараты были отменены. Затем в течение 4-х недель включенные в исследование пациенты соблюдали низкохолестериновую диету и принимали только рекомендованные антиангинальные и гипотензивные препараты (если это было необходимо).

После осмотра у всех пациентов были взяты пробы крови для проведения биохимического анализа (определение уровней АСТ, АЛТ, КФК, ЩФ, общего ХС, ТГ и ХС ЛПВП).

Результаты: после назначения препаратов в течение первых 6 недель терапии две пациентки второй группы были исключены из исследования в связи с самостоятельным прекращением терапии. Одна больная прекратила прием препарата в связи с обнаружением у нее опухоли молочной железы, у другой пациентки после 8 дней терапии появились боли в икроножных мышцах, которые прекратились после отмены препарата.

Показатели липидов крови в конце первого периода исследования (6 недель терапии) не имели статистически значимых различий между двумя группами.

По окончании первого периода все пациенты первой группы (n=14) были переведены на Атомаск®, а пациенты второй группы – на Липримар (n=11). Лечение продолжалось в течение последующих 6 недель. Дальнейшего выбывания пациентов не наблюдалось, таким образом, исследование завершили 25 человек. У этих пациентов отмечалась хорошая переносимость препаратов вне зависимости от производителя. Данные исследования демонстрируют отсутствие значимых различий в уровне липидов между сравниваемыми группами по окончании второго периода (и завершения) исследования.

В обеих группах в процессе лечения отмечалось значимое изменение уровней общего ХС и ХС ЛПНП (p<0,05). Снижение уровня ХС ЛПНП при приеме Липримар составляло 30-31% от исходного уровня, Атомаск® – 29-30%. Что касается ТГ и ХС ЛПВП, их динамика в обеих группах была статистически недостоверной (данные не показаны).

Заключение. Результаты данного исследования показали, что Атомаск® (генерический аторвастатин ЗАО “МАКИЗ-Фарма”, Россия) в дозе 10 мг, в сравнении с оригинальным препаратом Липримар (“Pfizer”, США) обладал схожей клинической эффективностью и переносимостью.

Публикации: Малышев П.П., Каминная В.И., Кухарчук В.В. Аторвастатин как препарат выбора при лечении выраженных нарушений липидного обмена// Русский медицинский журнал. – 2006 – Том14., №20; Малышев П.П., Каминная В.И., Рожкова Т.А., Тутунов В.С., Кухарчук В.В. Сравнительная гиполипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атомаск и Липримар у пациентов с гиперхолестеринемией.// Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. – 2007. – №3. – С.2-6.

Примечание. Препараты: Атомаск® (генерический аторвастатин ЗАО “МАКИЗ-Фарма”, Россия); Липримар (“Pfizer”, США)

Открытое рандомизированное сравнительное исследование Бипрола и Конкора в двух параллельных группах пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) (систолическое АД (САД) 140-179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт. ст.).

Протокол: *открытое, сравнительное исследование в двух параллельных группах с подбором дозы, рандомизированное (1:1).*

Материал и методы. Оценивали антигипертензивный эффект терапии (16 нед. лечения), основанной на Бипроле (Б), в сравнении с Конкором (К) у пациентов с АГ (n=60) (М – 47% и Ж 53%); ср.возр. 57,6±12,7 лет с АГ I-II ст.

Лечение: Начальная доза бисопролола в обеих группах составила 5 мг. При недостаточной эффективности (среднее ДАД ≥ 90 мм рт.ст. при измерении в положении сидя) и отсутствии побочных эффектов через 2 недели от начала терапии (визит 3) доза бисо-

пролола увеличивалась вдвое до 10 мг/сутки. В течение последующего 14-недельного периода лечения доза исследуемых препаратов не изменялась. В том случае, если через 4 недели от начала лечения (визит 4) не происходило достижения целевых цифр АД, к терапии добавлялся гипотиазид в дозе 25 мг/сутки или при наличии у пациента сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе – индапамид.

Результаты: на фоне лечения обоими препаратами бисопролола отмечалось достоверное снижение АД. Б приводил к достоверному снижению как САД, так и ДАД уже через 2 недели лечения (визит 2). К 16 неделе лечения (визит 7), отмечалось снижение САД (p<0,001). Сходная динамика была характерна и для показателей АД и ЧСС стоя (p<0,001). В группе К также отмечалось статистически значимое снижение САД, ДАД и ЧСС ко 2 неделе лечения, а также к концу исследования снизилось и САД (p<0,001), и ДАД (p<0,001).

Отрицательный хронотропный эффект – снижение ЧСС – развивался как на фоне применения Б (p<0,001), так и на фоне применения К (p<0,001).

При проведении сравнительного анализа антигипертензивной эффективности не было выявлено статистически значимых различий по данным САД (p>0,05) и ДАД (p>0,05), между группами Б и К. Это свидетельствует о сопоставимости антигипертензивного эффекта обоих препаратов бисопролола. Не было выявлено различий и в снижении ЧСС на фоне Б и К (p>0,05).

При проведении сравнительного анализа показателей АД (суточного САД, дневных показателей САД, ночного снижения) не было выявлено статистически значимых различий между группами Б и К.

При анализе основных параметров Эхо-КГ (КСР, КДР, ЗСЛЖ, МЖП, ФВ) достоверных различий между группами также получено не было.

Заключение. Как известно, основной целью лечения пациентов с АГ является достижение целевых цифр АД. В исследовании целевых цифр АД (140/90 мм рт.ст.) удалось достичь у 77% пациентов в группе Б и у 76% пациентов (% от пациентов, закончивших лечение) в группе К (различия недостоверны). Оба препарата бисопролола обладают достоверной антигипертензивной активностью и сходным профилем безопасности.

Примечание. Препараты: БИПРОЛ (ЗАО “МАКИЗ-ФАРМА”), КОНКОР (E. Merck, Германия).

Оценка эффективности и безопасности применения нефиксированной комбинации диуретика индапамида и иАПФ эналаприла в комплексном лечении стабильной АГ III степени (ЭПИГРАФ).

Протокол: *открытое, многоцентровое исследование.*

Материал и методы. Включено 550 больных с АГ. Набор пациентов осуществлялся в амбулаторных условиях, в исследовании принимали участие более 30 центров в 17 городах России и 89 врачей.

В зависимости от уровня систолического артериального давления (САД) были сформированы три группы по приему эналаприла (Э.): группа 1 – артериальное давление (АД) 160/170 мм рт.ст. (124 пациента), группа 2 – АД 170/180 мм рт.ст. (328 пациентов) и группа 3 – АД свыше 180 мм рт.ст. (98 пациентов). Средний возраст обследованных составил $55,3 \pm 0,4$ (1892) лет. Среди наблюдавшихся было Ж. – 319 (58%) и М. – 231 (42%). Первичная АГ диагностирована у 352 (63,8%) больных. Исходные цифры АД составили 174,1/100,6 мм рт.ст., при этом АГ II степени имела место у 452 больных (82%), а АГ III степени у 98 (18%) пациентов.

Лечение. Все пациенты после периода отмывки получали 2,5 мг индапамида (И.) в день. Период активной терапии составил 12 недель. Доза Э. могла быть увеличена в любой из групп наблюдения для достижения целевого уровня АД. При недостижении целевых уровней АД (контрольное исследование после четырех недель лечения) доза Э. в каждой из подгрупп могла быть увеличена. 429 (78%) пациентов сохранили назначенные исходно дозы лекарств, а у 121 (22%) потребовалась коррекция доз Э. В первой группе (5 мг Э. плюс 2,5 мг И.) повышение дозы (в среднем по группе на 3,2 мг/сут.) имело место почти у каждого третьего (31%) пациента. Во второй (10 мг Э. плюс 2,5 мг И.) дозировка Э. повысилась в среднем по группе на 3,3 мг/сут. у каждого пятого (21%). В третьей группе (20 мг Э. плюс 2,5 мг И.) повышение дозировки иАПФ (~ на 10,8 мг) потребовалось только у каждого восьмого (13%) больного. В итоге средняя дозировка Э. к концу исследования составила 15,2 мг в комбинации с И. 2,5 мг.

Результаты: САД достоверно снизилось со $174,1 \pm 19,6$ до $137,3 \pm 14,5$ мм рт.ст. Уровень снижения составил 38,8 мм рт.ст., что соответствует 20,4% от исходного ($p < 0,001$). Диастолическое АД (ДАД) также достоверно снижалось со $100,6 \pm 11,6$ до $83,1 \pm 7,4$ мм рт.ст. Степень снижения составляла 17,5 мм рт.ст., или 14,7% от исходного ($p < 0,001$). Кроме того, во время лечения зарегистрировано достоверное уменьшение ЧСС с 85,5 до 80,2 уд/мин, на 5,3 уд/мин, или на 6,2% ($p < 0,001$). В результате проводимой терапии, достижение целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) достигалось у 385 из 550 (70%) пациентов. Если добавить к этому тех больных, у которых снижение уровня АД составило более 20/10 мм рт.ст., то число эффективно леченных составит 424 (77,1%) из 550 обследованных. Необходимо

отметить, что при использовании отдельных критериев по достижению целевого САД или ДАД имеется существенная разница. Так, снижение ДАД ниже 90 мм рт.ст. достигалось у 521 (94,7%) больного, в то время как нормализация САД (ниже 140 мм рт.ст.) зарегистрирована лишь у 372 из 550 пациентов (67,6%).

Заключение

- Даже при умеренном повышении АД монотерапия не может считаться достаточной, целесообразно сразу начинать терапию гипотензивными средствами двух классов, при АГ II степени комбинация иАПФ с диуретиками должна рассматриваться, как один из наиболее эффективных и безопасных способов лечения; сочетание эналаприла с индапамидом высокоэффективно и достаточно безопасно;

- Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом в лечении АГ не зависит от пола, возраста и причины, вызвавшей повышение АД (первичная АГ и вторичная АГ почечного генеза); особенно предпочтительно сочетание эналаприла с индапамидом у женщин, у которых монотерапия иАПФ может быть менее эффективной;

- При исходном уровне АД от 160 до 170 мм рт.ст. у больных с АГ комбинация даже невысоких доз иАПФ эналаприла (до 20 мг/сут.) с малыми дозами индапамида (2,5 мг/сут.) является средством выбора для нормализации АД;

- При повышении исходных цифр АД от 170 до 180 мм рт.ст. дозы иАПФ в такой комбинации должны быть увеличены до максимально рекомендованных (для эналаприла – до 40 мг/сут.).

- Проведенное исследование обосновало целесообразность следующих нефиксированных комбинаций Э. и И. Энзикс – 10 мг Э. и 2,5 мг И.; Энзикс ДУО – 10 мг Э. и 2,5 мг И. + 10 мг Э.; Энзикс ДУО форте – 20 мг Э. и 2,5 мг И. + 20 мг Э.

Публикации: Эналаприл Плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной Гипертонии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинации Фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев – от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ// Сердце. – 2005., Том 2., №4. – С.9-14.

Примечание: ЭНЗИКС, Энзикс Дуо, Энзикс Дуо Форте производства АО “ХЕМОФАРМ”.

Гипертонический криз: основные проблемы лечения и профилактики*

Проведение активной кардиоваскулярной профилактики в ежедневной клинической практике является важнейшим условием снижения смертности среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Артериальная гипертензия (АГ) — одна из наиболее острых медико-социальных проблем, как в России, так и в мире, и является ведущей причиной смерти населения (12,8%), что составляет 7,5 млн. человек в год [1].

Гипертонический криз (ГК) — это остро возникшее выраженное повышение артериального давления (АД), сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней [2].

По проблеме ГК у больных АГ опубликован ряд обобщающих работ российских и зарубежных авторов [3-15]. Согласно данным разных исследователей, ГК имеют место у 1-7% больных АГ.

ГК подразделяют на две большие группы — осложненные (жизнеугрожающие) и неосложненные (нежизнеугрожающие) ГК. В большинстве случаев ГК развивается при систолическом АД >180 мм рт.ст. и/или диастолическом АД >120 мм рт.ст., однако возможно развитие данного неотложного состояния и при менее выраженном повышении АД. У всех больных с ГК требуется немедленное начало гипотензивной терапии [2,16-18].

Целью лечения является не только купирование ГК и посткризовая стабилизация состояния больных АГ, но и последующая профилактика повторных кризов, уменьшение суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, лечение больных, госпитализированных по поводу ГК, состоит из трех последовательных этапов: купирования криза, посткризовой стабилизации на госпитальном этапе, поддерживающей антигипертензивной терапии в постгоспитальном периоде.

Критерии эффективности лечения:

- исчезновение или выраженное уменьшение клинической симптоматики ГК и снижение уровня АД <180 и 110 мм рт.ст.;
- скорость снижения АД составляет 15-25% в течение 90-120 мин;
- последующее достижение целевого АД в течение нескольких часов, но не более 24-48 ч от начала терапии.

Из приведенных в таблице 1 данных следует, что наиболее быстрым и краткосрочным действием обладает нитропруссид натрия, а урапидил при быстром начале действия обладает наибольшей его продолжительностью. Нитропруссид натрия характеризуется наибольшей токсичностью, а урапидил — наименьшим числом побочных эффектов. [19].

Таблица 1

Сравнительная характеристика некоторых лекарственных средств, рекомендованных для купирования ГК у больных АГ [17, 18]

Препарат	Начало действия	Длительность	Побочные эффекты
Эналаприлат	15 мин	4-6 ч	Гипотензия, ангионевротический отек, почечная недостаточность
Нитропруссид натрия	Сразу	1-2 мин	Гипотензия, рвота, интоксикация
Урапидил	3-4 мин	8-12 ч	Седация
Лабеталол	5-10 мин	2-6 ч	Тошнота, рвота, бронхоспазм, атриовентрикулярная блокада
Эсмолол	1-2 мин	10-30 мин	Гипотензия, рвота, бронхоспазм, сердечная недостаточность

Таблица 2

Тактика купирования ГК у больных ГБ на фоне ИБС

Препарат	ГК, осложненный острой коронарной недостаточностью	ГК, осложненный острой левожелудочковой недостаточностью	Неосложненный ГК	
			высокий риск осложнений	невысокий риск осложнений
Эналаприлат ^а (внутривенно 1,25 мг)	++	++	++	+ (*)
Клофелин ^а (внутривенно 0,1 мг)	+	+	+	
Эбрантил ^а (внутривенно 10-100 мг, 0,5-2,0 мг/мин)	+	+	+	
Нитроглицерин ^б (внутривенно 20-100 мкг/мин)	++	++		
Лазикс ^б (внутривенно 40-120 мг)		++		
Обзидан ^б (внутривенно 2,5-5 мг)	+	(при тахикардии)	+	(при тахикардии)
Дроперидол ^б (внутривенно 5-10 мг)	+	(при выраженном болевом синдроме)	+	(при психоэмоциональном возбуждении)

Примечание: ^а Препараты 1-го ряда (с них нужно начинать купирование ГК). ^б Препараты 2-го ряда (вводятся дополнительно к препаратам 1-го ряда при наличии клинических показаний). ++ Предпочтительно использовать; + возможно использовать. *При неосложненных ГК с невысоким риском осложнений в отдельных случаях (частично купированный ГК, технические сложности внутривенного введения) возможно применение нифедипина сублингвально в дозе 10-20 мг.

Из приведенных в таблице 2 [19,30] лекарственных средств для купирования ГК важно обратить внимание на урапидил (Эбрантил). Это препарат, обладающий как центральным (влияет на активность сосудодвигательного центра, что проявляется в предотвращении рефлекторного увеличения тонуса симпатической нервной системы), так и периферическим (блокирует периферические постсинаптические α_1 -адренорецепторы) механизмами антигипертензивного действия [20-23].

Клиническая эффективность урапидила (Эбрантила) у больных с ГК доказана в ряде исследований, что нашло отражение в информационном письме Европейского общества гипертонии [18]. Опыт использования урапидила в нашей стране значительно меньше, чем в странах Западной Европы.

По результатам российских исследований [24,25] у 50 больных с ГК внутривенное введение Эбрантила (средняя доза 50 мг в течение 90 мин инфузии) приводило к снижению систолического АД на 26% и

диастолического – на 23%, при этом частота сердечных сокращений достоверно не изменялась. Так же отмечена хорошая переносимость препарата.

Таким образом, с учетом большого позитивного опыта зарубежных исследователей [20-23, 26-28] и широкого использования урапидила в лечении больных с ГК, полученных положительных результатов отечественных исследователей [24,25,29], есть основания для более широкого практического применения данного препарата.

На этапах посткризовой стабилизации в госпитальном периоде и поддерживающей антигипертензивной терапии в постгоспитальном периоде лечение следует проводить в соответствии с общепринятыми рекомендациями по лечению больных АГ с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [2,16,17]. Важно подчеркнуть, что эффективное лечение АГ у больных в посткризовом периоде является одновременно основным средством эффективной профилактики повторных ГК.

Литература

1. Global Health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization 2009.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертонии 2010; 3:5-26
3. Голиков А.П., Рябинин ВА, Лукьянов М.М. Кризы при гипертонической болезни. Врач. 2002; 1:34-5.
4. Арабидзе ГТ, Арабидзе ГТ. Гипертонические кризы: классификация, диагностика осложнений, лечение. Междунардн. мед. журн. 1999; 5 (1): 40-4
5. Задонченко В.С., Белякова Т.И., Горбачева ЕВ. Гипертонические кризы. Тер. арх. 1998; 8: 72-4.
6. Верткин АЛ. Гипертонические кризы. Cons.Med. 2000; 2:362-7.
7. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы, современные принципы терапии. Системн. гипертенз. 2004; 6 (2).
8. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Гипертонические кризы: существуют ли реальные противоречия в классификации и лечении? Сердце. 2003; 2 (3): 116-27.
9. Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. Chest 2000; 118: 214-27.
10. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 2000; 356:411-7.
11. Blumenfeld JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. AJH 2001; 14:1154-67.
12. Elliott WJ. Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. J Clin Hypertens 2004; 6:587-92.
13. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. Cardiol Clin 2006; 24:135-46.
14. Herbert CJ, Vidt DG. Hypertensive crises. Prim Care Office Pract 2008; 35:475-87.
15. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. Cardiol Rev 2010; 18 (2): 102-7.
16. Manchia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25 (6): 1105-87
17. Chambanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003; 289:2560-72.
18. Rosei E.A., Salvetti M., Farshang C. European Society of Hypertension scientific newsletter: Treatment of hypertensive urgencies and emergencies. Journal of Hypertension 2006, 24(12): 2482-2485.
19. Лукьянов М.М., А.П. Голиков. Гипертонические кризы: основные положения диагностики, лечения и профилактики. Болезни сердца и сосудов, 2010. -N 3. -С.37-40
20. Spah F, Grosser KD, Thieme G. Acute haemodynamic effects of urapidil and nifedipine in hypertensive urgencies and emergencies. Drugs 1990; 40 (suppl. 4): 58-59.
21. Hirschil MM, Seidler D, Zeiner A et al. Intravenous urapidil versus sublingual nifedipine in the treatment of hypertensive urgencies. Am J Emerg Med 1993; 11 (6): 653-6.
22. Hirschl MM, Binder M, Bur A et al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. Intensive Care Med 1997; 23:885-8.
23. Woistschlager C, Bur A, Vicek M et al. Comparison of intravenous urapidil and oral captopril in patients with hypertensive urgencies. Journal of Human Hypertension. 2006; 20: 707-9.
24. Семенова ЕВ. Клиническая эффективность Эбрантила (урапидила) при купировании гипертонических кризов. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1999.
25. Голиков АП., Семенова Е.В., Лукьянов М.М. и др. Новые возможности дифференцированной терапии гипертонических кризов под мониторным контролем. Топ-Медицина. 1997; 5:4-8.
26. Hirschl MM, Seidler D, Mullner M et al Efficacy of different antihypertensive drugs in emergency department. J Hum Hypertens 1996; 10 (Suppl. 3): 143-6.
27. Alijotas-Reig J, Bove-Farre I, De Cabo Frances F et al. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. Am J Emerg Med 2001; 19 (2): 130-3.
28. Schober JG, Pilosoff W, Buhlmeier K et al. Urapidil therapy for acute hypertensive crisis in infants and children. Eur J Pediatr 1984; 143 (2): 87-91.
29. Голиков П.П., Давыдов Б.В., Марченко В.В. и др. Влияние урапидила на окислительный стресс при гипертонических кризах. Клинич. мед. 2000; 78:42-5.
30. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Руднев Д.В. и др. Тактика лечения и профилактики кризов у больных гипертонической болезнью на фоне ишемической болезнью сердца. Метод. Рекомендации. - М. 2005. - 24 с.

*реферат статьи Лукьянов М.М., А.П. Голиков. Гипертонические кризы: основные положения диагностики, лечения и профилактики. Болезни сердца и сосудов, 2010. N 3. С. 37-40

Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией

Вилнис Дзерве, д.м.н., председатель ученого совета Института кардиологии Латвийского университета

Поздняков Юрий Михайлович, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного кардиологического центра

В ходе завершеного международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования препарата Милдронат® (МИЛСС II), были получены результаты, свидетельствующие о том, что применение Милдроната® при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией приводит к существенному улучшению состояния больного и повышению качества жизни пациента.

Милдронат® — корректор метаболизма, обладающий антиангинальным и противоишемическим эффектами. Препарат применяется в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: хронической ишемической болезни сердца (стабильной стенокардии), хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатий, а также при функциональных нарушениях сердечно-сосудистой системы; при терапии острых и хронических ишемических цереброваскулярных нарушений; в случаях снижения работоспособности, физических и умственных перегрузок, и в период реконвалесценции после различных заболеваний.

Цель и задачи исследования

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности терапии Милдронатом® в дозе 1000 мг в сутки, в сочетании со стандартной терапией при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Основной задачей исследования являлась оценка эффективности Милдроната® в отношении симптомов ишемической болезни сердца (ИБС) и влияния Милдроната на толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией. Важным оценивавшимся показателем являлось также качество жизни пациентов.

Схема проведения международного исследования фазы III

Исследование МИЛСС II проводилось в соответствии с правилами “Качественной клинической практики” (ICH/GCP) и требованиями нормативных актов Европейского союза о I — IV фазах клинических исследований, в 37 исследовательских центрах в четырех странах — Латвии, Литве, России и Украине. Исследование фазы III было построено как рандомизированное, двой-

ное-слепое, плацебо-контролируемое клиническое испытание. Для получения статистически достоверных результатов в анализ было необходимо включить данные не менее 210 пациентов. В исследовании участвовало 278 пациентов обоего пола, с хронической ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией) II-III класса (Canadian Cardiovascular Society). Исследование было плацебо-контролируемым: в течение всего периода исследования пациенты получали индивидуально подобранную стандартную терапию, а также Милдронат® или плацебо. Период исследования составил 13 месяцев: 4 недели подготовительного периода и 12 месяцев рандомизированной терапии — двойного слепого лечения. Основным объективным методом изучения толерантности пациентов к физической нагрузке был выбран метод велоэргометрии.

Результаты исследования

Исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим данным, анамнезу болезни, сопутствующей лекарственной терапии, курению. Все пациенты получали стандартное антиангинальное лечение (бета-блокатор, ацетилсалициловую кислоту, статины, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина).

В группе Милдроната, среднее изменение общего времени нагрузки через 12 месяцев по сравнению с исходным состоянием составило 55,05 ($\pm 88,01$) секунды в группе пациентов, принимавших Милдронат®, и 0,79 ($\pm 68,21$) секунды в группе получавших плацебо. Различия между группами были значимыми ($p < 0,001$). В популяции пациентов, включенных в анализ с использованием LOCF метод, изменение общего времени нагрузки через 12 месяцев по сравнению с исходным состоянием составило 54,29 ($\pm 86,84$) секунды в группе пациентов, принимавших, Милдронат®, и 1,57 ($\pm 68,31$) секунды в группе получавших плацебо. Различия между группами были значимыми ($p < 0,001$).

Среднее изменение максимально достижимой нагрузки в группе пациентов, получавших Милдронат, составило $7,78 \pm 13,90$ W, в то время как среди пациентов, получавших плацебо — $0,10 \pm 12,40$ W, различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$).

До начала терапии среднее время до возникновения депрессии сегмента ST не менее чем на 1 мм в группе пациентов, получавших Милдронат, составило $425,63 \pm 160,97$ секунды, в то время как в группе плацебо — $398,98 \pm 45,75$ секунд, различия между группами были незначимыми ($p=0,185$) Через 12 месяцев время до возникновения депрессии сегмента ST не менее чем на 1 мм в группе пациентов, получавших Милдронат, возросло до $483,83 \pm 193,99$ секунд, в то время как в группе плацебо — до $425,98 \pm 159,12$ секунд, различия между группами были статистически значимыми ($p=0,01$)

Исходно среднее время до возникновения приступа стенокардии у пациентов в группе Милдроната составляло $460,50 \pm 155,51$ секунд, а в группе плацебо — $443,29 \pm 148,23$ секунд, различия между группами были недостоверными ($p=0,340$). Через 12 месяцев у пациентов получавших Милдронат время до возникновения приступа стенокардии, возросло до $490,50 \pm 207,27$ секунд, в то время как в группе пациентов, получавших плацебо, время до возникновения приступа стенокардии практически не изменилось — $443,06 \pm 168,91$ секунд, различия между группами были достоверными ($p=0,044$).

При длительном применении в течение 12 месяцев Милдронат хорошо переносился больными, не было выявлено статистически значимых различий между группами по параметрам безопасности.

Выводы

Результаты исследования МИЛСС II продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната® повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает качество жизни пациентов.

Несмотря на современные достижения фармакологии и интервенционной медицины в комплексной терапии ИБС, существует многочисленная популяция пациентов, у которых не удается в полном объеме достичь адекватного контроля симптомов ИБС. Препараты метаболической терапии, положительно влияющие на выраженность симптомов заболевания и улучшающие социальные функции пациентов, в настоящее время являются неотъемлемым компонентом терапии сердечно-сосудистых заболеваний.



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в **8-ом Глобальном Форуме по клиническим исследованиям в кардиологии (CVCT)**, который состоится в Париже 1-3 декабря 2011 г.

Форум будет организован проф. **Файз Зеннадом** и проф. **Бертам Питом** совместно с **Европейским Обществом Кардиологов** (Рабочая группа Сердечно-Сосудистой Фармакологии и Лекарственной терапии) и **Французским Обществом Кардиологов**.

CVCT Форум представляет наиболее всеобъемлющий и авторитетный в мире обзор текущих работ по клиническим испытаниям в области сердечно-сосудистых заболеваний.

Посетители CVCT Форума — это эксперты, вовлеченные в клинические испытания лекарственных средств в кардиологии: врачи кардиологи, научные сотрудники профильных научно-исследовательских учреждений, специалисты в области организации здравоохранения, представители фармацевтических компаний.

Цели CVCT форума:

- Ознакомление практикующих врачей и молодых исследователей с научной базой клинических испытаний, начиная с дизайна, протокола клинического испытания и до интерпретации результатов клинического исследования;
- Изучение базовых знаний, которые приводят к разработке дизайна основных клинических исследований;
- Определение и понимание наилучших доказательств, полученных в клинических испытаниях;

- Изучение влияния результатов клинических испытаний на обновление руководств;
- Определение наиболее важных положений в сердечно-сосудистой медицине;
- Поиск новых направлений клинических исследований в кардиологии.

Зарегистрировавшись в качестве участника форума, Вы получаете возможность:

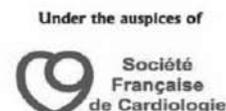
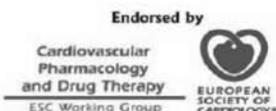
- посетить и принять участие в пленарных заседаниях;
- участвовать во всех основных секциях, дискуссиях и семинарах;
- представить постерное сообщение.
- Цена участия составляет 400 евро для представителей стран Центральной и Восточной Европы.

Научный комитет также предоставляет ограниченное количество грантов для молодых ученых (до 35 лет), грант включает оплату регистрационного взноса и проживание в отеле.

Просим всех желающих представить свои научные работы, срок подачи тезисов до **1 октября 2011 г.** Регистрация и подача тезисов осуществляется через сайт конгресса www.globalcvctforum.com Тезисы принятые Научным комитетом будут опубликованы в материалах форума.

Организационная поддержка конгресса в Восточной Европе осуществляется компанией *East Site Management & Research*: +38 057 702 63 76 Факс: +38 057 702 63 77

Анна Терентьева E-mail: aterentyeva@esmar.com.ua, **Музычко Ольга** E-mail: omuzychko@esmar.com.ua www.globalcvctforum.com



9.00-10.30 Красный зал
Юбилей кардиологических журналов
Российский кардиологический журнал – 15 лет
Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 10 лет
Симпозиум
Председатели: Люсов В.А. (Москва), Оганов Р.Г. (Москва)

1. Оганов Р.Г. (Москва) Эпидемию ССЗ остановит профилактика.
2. Колпаков Е.В., Люсов В.А., Александровский А.А. (Москва, Саранск) Постоянная кардиостимуляция при аритмогенной СН.
3. Школьникова М.А. (Москва) Генетически детерминированные нарушения ритма сердца.
4. Дощицин В.Л. (Москва) Современная концепция медикаментозной терапии аритмии сердца.



Журналу 10 лет

КВТнП



РКЖ

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
Приглашаем Вас на симпозиум,
который будет проводиться в рамках
“Национального конгресса кардиологов-2011”,
посвященный юбилеям журналов ВНОК –
“Российский кардиологический
журнал” и “Кардиоваскулярная терапия
и профилактика”.

12 октября, Красный зал
9.00-10.30

ЖДЕМ ВАС!



Журналу 15 лет

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ
ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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 язвеногенного 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.