

Департамент здравоохранения города Москвы
Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

В сотрудничестве и при поддержке



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

www.rosocardio.ru

№ 5, 2013

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Фонд содействия развитию кардиологии
«Кардиопрогресс»
При поддержке Российского кардиологического общества

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

25–27 марта 2014 г.
г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размещена на официальном вебсайте
www.cardioprogress.ru



Департамент здравоохранения
города Москвы

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

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

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

Журнал включен в следующие индексы
цитирования:
*Web of Science, Web of Knowledge,
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports/Science Edition,
Российский индекс научного цитирования,
Импакт-фактор (РИНЦ 2011) 0,657*

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

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

Информация о подписке: www.rosccardio.ru

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

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

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

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

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

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

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

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 12 5'2013 / Vol.12 5'2013

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р. Г. (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Бузиашивили Ю. И. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Глезер М. Г. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газиантеп, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. Б. (Тбилиси, Грузия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Вихирева О. В. (Москва)

РЕДАКТОР

Киселева Н. В. (Москва)

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В. (Москва)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В. (Москва)

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА

Андреева В. Ю. (Москва)

Адрес Редакции:

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

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

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

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Шумейко Е. А.
Функциональные сдвиги микрокровоотока
у больных артериальной гипертензией
с различными индивидуально-типологическими
особенностями в условиях блокады кальциевых
каналов

4

Верткин А. Л., Скотников А. С., Мычка В. Б.,
Прохорова Ю. В., Хамурзова М. А., Узueva Э. И.
Совершенствование методики повышения
квалификации врачей в лечении артериальной
гипертензии

11

Маркова А. В., Шварц Ю. Г.
Прогрессирование хронической болезни почек
и динамика факторов сердечно-сосудистого риска
в течение 12 месяцев у больных артериальной
гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

16

Ишемическая болезнь сердца

Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Малышева А. М.,
Полянская Ю. Н., Гофман Е. А., Лерман О. В.,
Мазаев В. П., Деев А. Д.

22

Значение отдельных показателей и интегральных
индексов пробы с дозированной физической
нагрузкой на тредмиле для выявления тяжести
стенотического поражения коронарных артерий

Матвеева С. А.

29

Взаимосвязи между показателями липидного
спектра и глюкозы крови у мужчин с ишемической
болезнью сердца, метаболическим синдромом
и сахарным диабетом 2 типа

Сумин А. Н., Карпович А. В., Безденежных А. В.,
Барбараш О. Л.

34

Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого
индекса у больных ишемической болезнью сердца:
влияние периферического атеросклероза

Острый коронарный синдром

Посненкова О. М., Киселев А. Р., Гриднев В. И.,
Попова Ю. В., Довгалецкий П. Я., Ощепкова Е. В.
Оценка мероприятий по реперфузии миокарда
у больных с острым коронарным синдромом
с подъемом сегмента ST на основе критериев
Американского колледжа кардиологии/
Американской ассоциации сердца

40

Метаболический синдром

Кириченко Л. Л., Овсянников К. В., Федосеев А. Н.,
Королев А. П., Будрик О. В.

45

Оценка мотивационно-когнитивного статуса
у врачей первичного звена здравоохранения при
лечении больных с метаболическим синдромом

Остеопороз

Собченко К. Е., Скрипникова И. А., Новиков В. Е.,
Попкова Т. В., Дыдыкина И. С., Смирнов А. В.,
Выгодин В. А., Насонов Е. Л., Бойцов С. А.

49

Изучение ассоциации антигипертензивной
и липидснижающей терапии с костной массой
в зависимости от факторов риска остеопороза

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Vasiliev A. P., Streltsova N. N., Shumeiko E. A.
Calcium channel blockade and functional
microcirculation changes in hypertensive patients with
different individual and typological characteristics

Vertkin A. L., Skotnikov A. S., Mychka V. B., Prokhorova
Yu. V., Khamurzova M. A., Uzueva E. I.

Improving the methodology of continuous medical
education in the context of arterial hypertension
treatment

Markova A. V., Schwartz Yu. G.

Progressing chronic kidney disease and the 12-month
dynamics of cardiovascular risk factors in patients with
arterial hypertension and Type 2 diabetes mellitus

Coronary heart disease

Martsevich S. Yu., Tolpygina S. N., Malysheva A. M.,
Polyanskaya Yu. N., Gofman E. A., Lerman O. V.,
Mazaev V. P., Deev A. D.

Value of specific parameters and integrative indices
of treadmill test for the assessment of coronary stenosis
severity

Matveeva S. A.

Association between blood lipid profile and blood
glucose levels in men with coronary heart disease,
metabolic syndrome, and Type 2 diabetes mellitus

Sumin A. N., Karpovich A. V., Bezdenzhnykh A. V.,
Barbarash O. L.

Cardio-ankle vascular index in patients with coronary
heart disease: role of peripheral atherosclerosis

Acute coronary syndrome

Posnenkova O. M., Kiselev A. R., Gridnev V. I.,
Popova Yu. V., Dovgalevskyi P. Ya., Oshchepkova E. V.
Assessment of myocardial reperfusion quality in patients
with acute coronary syndrome and ST segment
elevation, based on the criteria by the American College
of Cardiology/American Heart Association

Metabolic syndrome

Kirichenko L. L., Ovsyannikov K. V., Fedoseev A. N.,
Korolev A. P., Budrik O. V.

Assessment of motivational and cognitive status
of primary care clinicians who treat metabolic
syndrome patients

Osteoporosis

Sobchenko K. E., Skripnikova I. A., Novikov V. E.,
Popkova T. V., Dydykina I. S., Smirnov A. V.,
Vygodin V. A., Nasonov E. L., Boytsov S. A.

Association between antihypertensive and lipid-lowering
therapy, bone mass, and osteoporosis risk factors

Регистры и исследования

Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Загребельный А. В.,
Трипкош С. Г., Айду Ф. А., Деев А. Д.
Исследование приверженности лечению
у пациентов амбулаторно-поликлинического звена
(по данным регистра ПРОФИЛЬ)

56

Эпидемиология и профилактика

Никитин Ю. П., Татарина О. В.,
Макаренкова К. В.
Этнические особенности липидного профиля
крови жителей Сибири в возрасте 60–69 лет

62

Лечение

Новикова М. В., Глезер М. Г.
Влияние триметазидина МВ на показатели
суточного мониторирования электрокардиограммы
и параметры вариабельности сердечного ритма

68

Мнение по проблеме

Минушкина Л. О.
Комбинированная терапия в лечении
артериальной гипертензии: эффективность
сочетания лерканидипина и эналаприла

75

Глезер М. Г., Асташкин Е. И., Соколова И. Н.
Роль препаратов с отрицательным хронотропным
эффектом в лечении пациентов с ишемической
болезнью сердца и сердечной недостаточностью

81

Калвинш И. Я.
Новые патогенетические факторы развития
и возможные подходы к лечению атеросклероза

87

Обзор

Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д.,
Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.
Сердце и возраст (часть III): методы воздействия
на процессы старения

91

Registers and studies

Lukina Yu.V., Martsevich S. Yu., Zagrebelnyi A. V.,
Tripkosh S. G., Aidu F. A., Deev A. D.
Therapy compliance in ambulatory patients: PROFILE
Registry data

Epidemiology and prevention

Nikitin Yu.P., Tatarinova O. V., Makarenkova K. V.
Ethnic features of blood lipid profile in Siberians aged
60–69 years

Treatment

Novikova M. V., Glezer M. G.
Trimetazidine MR effects on the parameters of 24-hour
electrocardiogram monitoring and heart rate variability

Opinion on a problem

Minushkina L. O.
Combination therapy in the management of arterial
hypertension: effectiveness of the lercanidipine and
enalapril combination

Glezer M.G., Astashkin E.I., Sokolova I.N.
Role of medications with negative chronotropic effect
in the treatment of patients with coronary heart disease
and heart failure

Kalvinsh I. Ya.
New pathogenetic factors of atherosclerosis
development and potential therapeutic approaches

Review

Akasheva D. U., Plokhova E. V., Strazhesko I. D.,
Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N.
Heart and age (Part III): modifying ageing processes

Функциональные сдвиги микрокровотока у больных артериальной гипертензией с различными индивидуально-типологическими особенностями в условиях блокады кальциевых каналов

Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Шумейко Е. А.

Филиал ФГБУ “Научно-исследовательский институт кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”. Тюмень, Россия

Цель. Выявить у больных артериальной гипертензией (АГ) функциональные особенности индивидуально-типологических вариантов периферического кровотока и оценить изменение микроциркуляторной картины под влиянием однократного приема нифедипина.

Материал и методы. Исследование микроциркуляции (МЦ) проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у 39 больных АГ 2–3 ст.

Результаты. Полученные данные продемонстрировали выраженную вариабельность параметров периферического кровотока у больных АГ. По результатам исследования было выделено 3 типа ЛДФ-грамм: аperiодический (АпТ), гиперемический и гипоемический. Однократный прием нифедипина (20 мг) сопровождался равнозначным антигипертензивным эффектом в исследуемых группах больных. При этом наблюдались позитивные сдвиги в МЦ картине,

характеризующиеся значительным увеличением числа лиц с АпТ ЛДФ-граммы, отражающей наиболее сбалансированный вариант регуляторных механизмов периферического кровотока и увеличение вклада в гемоперфузию пульсового кровенаполнения.

Заключение. Реорганизация периферического кровотока под влиянием нифедипина у больных АГ сопровождалась ростом числа лиц с аperiодическим типом ЛДФ-граммы, отражающим наиболее сбалансированный вариант регуляторных механизмов МЦ.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, артериальная гипертензия, типы микроциркуляции, нифедипин.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 4–10

Поступила 18/06–2012

Принята к публикации 20/08–2013

Calcium channel blockade and functional microcirculation changes in hypertensive patients with different individual and typological characteristics

Vasiliev A. P., Streltsova N. N., Shumeiko E. A.

Research Institute of Cardiology, Tumen Cardiology Centre, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Tumen, Russia

Aim. To identify individual and typological functional features of peripheral blood flow and assess microcirculation (MC) dynamics after a single-dose administration of nifedipine in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. Laser Doppler flowmetry (LDF) was used for the MC assessment in 39 patients with Stage II–III AH.

Results. Marked variability in peripheral blood flow parameters was demonstrated for AH patients. Three main LDF types were identified: aperiodic (ApT), hyperemic, and hypoemic. Single-dose administration of nifedipine (20 mg) resulted in a similar antihypertensive effect across all patient groups. Positive MC dynamics was observed, which manifest-

ed in a marked increase in the number of patients with ApT (the most balanced type of peripheral blood flow regulation) and increased input of pulse blood filling into hemoperfusion.

Conclusion. In AH patients, nifedipine-induced changes in peripheral blood flow were associated with an increased number of participants with ApT, as the most balanced type of MC regulation.

Key words: laser Doppler flowmetry, arterial hypertension, microcirculation types, nifedipine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 4–10

Введение

Интимный функциональный контакт микрососудистого русла (МСР) с тканями является одним из определяющих факторов, обеспечения гомеостаза организма посредством сложной и тонкой регуляции микроциркуляции (МЦ) в соответствии с метаболическими запросами тканей. Для осуществления этой задачи используется большой арсенал средств контроля тонуса МСР. К их числу относятся

гистомеханические, кислородозависимые и гистометаболические механизмы локальной саморегуляции [1–5].

В условиях патологии — артериальная гипертензия (АГ), функционирование МЦ значительно усложняется в результате нарушения регуляции тонуса МСР: гиперсимпатикотонии, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальной дисфункции; изменения

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3452) 20–73–86

e-mail: sss@cardio.tmn.ru

[Васильев А. П. — д. м. н., главный научный сотрудник филиала, Стрельцова Н. Н. — н. с. филиала, Шумейко Е. А. — заведующая приемным отделением, врач-кардиолог высшей категории филиала].

реологии крови, явлений ремоделирования сосудистой стенки и редификации. Необходимо помнить об индивидуальном структурно-функциональном своеобразии периферического кровотока и патогенетических особенностях заболевания. Все это обуславливает большое разнообразие МЦ картины у больных АГ, отражая в каждом случае специфику путей обеспечения капиллярно-тканевого обмена — фундаментального предназначения микрогемодинамики. Принимая во внимание вышеизложенное, можно предположить, что реакция МСР на однотипное фармакологическое воздействие будет иметь неоднозначный характер. В этой связи целью настоящего исследования явилось выявление у больных АГ функциональных особенностей различных индивидуально-типологических вариантов периферического кровотока и оценка изменений МЦ картины под влиянием однократного приема антигипертензивного препарата (АГП) с выраженным вазолитическим эффектом.

Материал и методы

Исследованы 39 больных АГ 2–3 ст., мужского и женского пола (23 мужчины, 16 женщин), с длительно-стью заболевания не менее 5 лет, отобранных на амбулаторном приеме (средний возраст $54 \pm 1,1$ года). Из исследования исключались пациенты с сердечной недостаточностью (СН) > I функционального класса (ФК), имеющие сахарный диабет (СД), хронические заболевания бронхолегочной системы, крови и другую патологию, способную оказать влияние на состояние периферического кровотока. Принимая во внимание тот факт, что включенные в исследование больные принимали неадекватно малые дозы короткодействующих АГП различных классов, сочли возможным ограничиться двухдневной отменой медикаментов перед исследованием.

Поскольку целью работы явилась оценка характера изменений МЦ картины у больных АГ с различными ее вариантами под влиянием стандартного действия антигипертензивного фактора, а не уточнение фармакодинамических особенностей конкретного лекарственного препарата, для исследования был выбран нифедипин — хорошо изученный препарат, обладающий мощным вазодилатирующим эффектом и коротким периодом достижения максимальной концентрации в крови после приема [1].

После 2-суточной отмены лекарственных препаратов исследуемым дважды, до и через 2 ч после субингивального приема 20 мг нифедипина, проводили исследование МЦ методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате “ЛАКК-02” (НПП “ЛАЗМА”, Россия). Исследование, продолжавшееся не менее 30 мин, проводили в утренние часы, натощак, в горизонтальном положении больного, при температуре воздуха $22\text{--}24\text{ }^{\circ}\text{C}$. Датчик фиксировался на наружной поверхности левого предплечья на 4 см выше шиловидного отростка. Оценивали следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ; перф.ед.), отражающий средний уровень гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени; среднее квадратичное отклонение (СКО, флакс; перф.ед.) — средние колебания перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ; коэффициент вариации

($K_v = \text{СКО} / \text{ПМ} \times 100\%$), свидетельствующий о вазомоторной активности сосудов. Вычисление частотно-амплитудного спектра колебаний перфузии осуществлялось с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения методом вейвлет-преобразования. В различных диапазонах частот оценивали амплитудные показатели, отражающие активные механизмы МЦ: выраженность эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) функции микрососудов. Пассивные факторы регуляции представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями (Ад) и пульсовым кровотоком (Ас). Расчетным методом определяли показатель артериоло-венулярного шунтирования крови (ПШ; ед.) и миогенный тонус (МТ). Величину вклада амплитуд различных ритмических составляющих в общую мощность спектра рассчитывали по формуле $P = (A_z^2 / A_z^2 + A_n^2 + A_m^2 + A_d^2 + A_c^2) \times 100\%$. Индекс эффективности МЦ (ИЭМ) вычислялся по формуле: $\text{ИЭМ} = (A_z + A_n + A_m) / (A_d + A_c)$ или $\Sigma A / \Sigma P$. В ходе окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК; %) и максимальный уровень гемоперфузии ткани (ПМ_{max} ; перф.ед.) [3, 6–8]. Среднее артериальное давление (АДср) рассчитывали по формуле: $\text{АДср} = \text{диастолическое АД (ДАД)} + [\text{систолическое АД (САД)} - \text{ДАД}] / 3$; мм рт.ст.).

Статистический анализ. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ “Statistika 7.0”. Данные представлены как $M \pm m$. Для оценки распределения показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различия показателей использовали критерий t Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Вилкоксона для парных сравнений (при распределении, отличном от нормального). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования МЦ методом ЛДФ был выявлен большой разброс параметров, характеризующих различные стороны функционального состояния периферической гемодинамики. У больных АГ со сходными клинико-анамнестическими данными: возрастно-гендерный состав, стаж клинических проявлений гипертонической болезни (ГБ), ст. АГ и уровень АДср в момент исследования (таблица 1), выраженность отдельных показателей базального кровотока отличалась в 7–10 раз. Еще большей изменчивостью характеризовалась величина амплитуды колебаний кровотока в различных частотных диапазонах. Этот факт находит подтверждение при сопоставлении результатов индивидуального анализа ЛДФ-грамм у больных АГ. Как представлено на рисунке 1, в первом случае (А) основная роль в обеспечении тканевой гемоперфузии принадлежит нейрогенному и респираторному механизмам. Другой пример (Б) демонстрирует преобладание весьма умеренных значений амплитуд колебаний кровотока в диапазоне пассивных механизмов его контроля (дыхательного и пульсового) на фоне выраженного общего снижения модуляций на ЛДФ-грамме. У больного Г. (В) доминирую-

Таблица 1

Изменение АДер и параметров МЦ под влиянием нифедипина

Гр. больных с различными ЛДФ-граммами	АДер мм рт.ст.	ПМ перф.ед.	СКО перф.ед.	Кv %	ПМтах перф.ед.	РКК %	Аэ перф.ед.	Ан перф.ед.	Ам перф.ед.	Ад перф.ед.	Ас перф.ед.	ΣА/ΣП (ИЭМ) ед.
АпТ исходно	1 117,6±3,8	7,5±0,4	0,67±0,05	9,0±0,6	13,8±0,7	191,7±15,3	0,28±0,035	0,39±0,06	0,28±0,045	0,15±0,024	0,3±0,04	0,95/0,45 (2,1)
нифедипин	2 *** 104,1±2,4	8,3±0,6	0,66±0,08	7,9±0,7	12,0±0,7	148,4±12,0	0,22±0,025	0,24±0,03	0,16±0,018	0,15±0,026	0,37±0,06	0,62/0,52 (1,2)
ГрТ исходно	3 120,7±3,5	8,0±0,3	0,24±0,03	3,0±0,5	12,8±0,6	159,1±10,4	0,12±0,004	0,11±0,015	0,08±0,01	0,09±0,018	0,12±0,019	0,31/0,21 (1,5)
нифедипин	4 *** 104,7±3,1	10,8±1,2	0,69±0,2	5,7±0,8	13,6±1,2	124,0±10,6	0,19±0,06	0,16±0,022	0,13±0,02	0,13±0,02	0,27±0,06	0,48/0,40 (1,2)
ГпТ исходно	5 117,4±2,9	4,2±0,2	0,24±0,03	4,7±0,5	9,2±0,7	186,9±11,2	0,11±0,015	0,11±0,019	0,07±0,01	0,05±0,012	0,11±0,018	0,29/0,16 (1,25)
нифедипин	6 *** 102,8±2,5	7,7±1,0	0,64±0,1	8,3±1,2	9,3±1,1	127,3±9,2	0,23±0,028	0,18±0,015	0,14±0,013	0,14±0,029	0,3±0,038	0,55/0,44 (1,25)
p 1–3	нд	нд	<0,001	<0,001	нд	нд	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	-
p 1–5	нд	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	нд	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
p 2–4	нд	нд	нд	<0,05	нд	нд	нд	<0,05	нд	нд	нд	-
p 2–6	нд	нд	нд	нд	<0,05	нд	нд	нд	нд	нд	нд	-
p 3–5	нд	<0,001	нд	<0,05	<0,01	<0,05	нд	нд	нд	нд	нд	-
p 4–6	нд	нд	нд	нд	<0,01	нд	нд	нд	нд	нд	нд	-

Примечание: звездочками помечены достоверные различия показателей в группах больных: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001; нд – недостоверно.

Таблица 2

Процентный вклад различных составляющих в общую мощность спектра флуксуций у больных АГ до и после приема нифедипина

Гр. больных с различными типами ЛДФ-грамм		% Аэ	% Ан	% Ам	% Ад	% Ас
АпТ	исходно	18,6	36,1	18,6	5,3	21,4
	нифедипин	16,6	19,8	8,7	7,7	47,2
±%		-10,7	-45,1	-53,2	+45,3	+120,5
ГрТ	исходно	28,3	23,8	11,8	7,1	29,0
	нифедипин	21,7	15,4	10,2	8,7	44,0
±%		-23,3	-35,3	-13,5	+22,5	+51,7
ГпТ	исходно	25,7	25,7	9,2	13,6	25,8
	нифедипин	24,6	15,1	9,1	9,1	42,1
±%		-4,3	-41,2	-1,1	-33,3	+63,2

щами, хотя и весьма скромными по амплитудным характеристикам, в обеспечении гемодициркуляции являются Аэ и Ас.

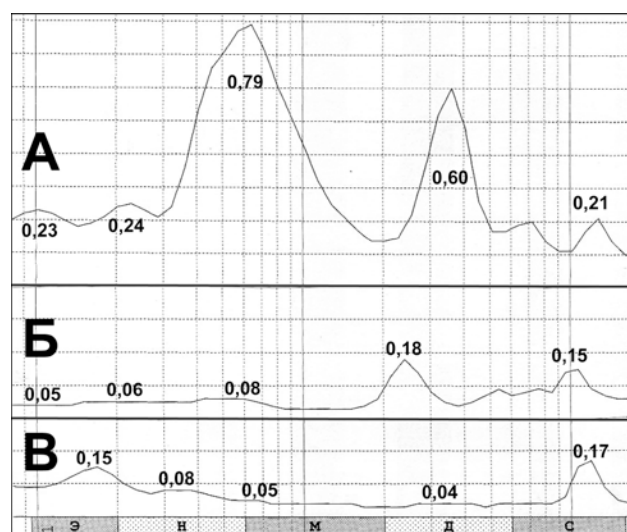
Столь выраженная вариабельность параметров ЛДФ-граммы обусловлена индивидуальными особенностями МСР, а также его пространственной неоднородностью [7, 9–11]. Это диктует необходимость проведения анализа МЦ с учетом типов ее гемодинамики. В соответствии с существующими рекомендациями [12] в качестве критериев определения индивидуально-типологических вариантов МЦ рассматриваются следующие параметры ЛДФ-граммы: ПМ, СКО, ИЭМ, данные амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм. Это позволило выделить 3 типа ЛДФ-грамм: аperiодический (АпТ), гиперемический (ГрТ) и гипоемический (ГпТ).

АпТ характеризовался высокоамплитудными аperiодическими колебаниями и встречался у 19 (48,5%) исследованных больных АГ. Данному типу свойственно сбалансированное состояние механизмов регуляции МСР, обусловленное симпатическими и парасимпатическими влияниями. ГрТ отличается монотонным характером колебаний с высокой перфузией. Он наблюдался у 11 (27,3%) пациентов, отражая относительное усиление парасимпатических влияний. Для ГпТ характерно сочетание монотонной формы ЛДФ-граммы с низкой перфузией. Такой тип МЦ отмечался у 24,2% больных, свидетельствуя о преобладании в регуляции тканевого кровотока симпатических влияний и спастическом состоянии микрососудов [12–14]. Значения АДср в гр. были идентичны, несмотря на существенные отличия МЦ картины (таблица 1).

Анализ параметров МЦ у больных с АпТ показал довольно высокий уровень ПМ, составивший $7,5 \pm 0,4$ перф.ед. При этом высокие значения Кв ($9,0 \pm 0,6\%$) свидетельствуют о преимущественном вкладе активных факторов контроля микрокровотока. Исследование ритмов колебаний гемоперфузии продемонстрировало высокое значение их амплитуд, в диапазоне Ан механизма регуляции тонуса МСР. Высокие амплитудные характеристики

колебания микрокровотока в сочетании с выраженными значениями СКО указывают на повышенную напряженность функционирования системы регуляции микрососудистых процессов. Изучение процентного соотношения ритмических составляющих в общем спектре флуксуций – величины амплитуды колебаний кровотока в различных частотных диапазонах, показало, что максимальный вклад вносит Ан (36,1%) (таблица 2). Вклад Аэ и Ам ритмов (по 18,6%) значительно ему уступает и соответствует доли участия Ас колебаний (21,4%).

Таким образом, в общем спектре регуляторных процессов у больных АГ с АпТ МЦ доминировал Ан компонент, осуществляющий “вход в микроциркуляторное русло”. Высокий уровень Ас колебаний свидетельствует о достаточном притоке крови



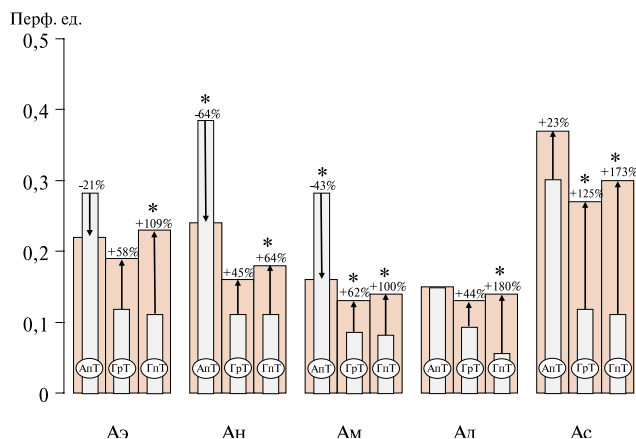
Примечание: цифрами обозначены значения амплитуд колебаний кровотока в различных частотных диапазонах в перф.ед.; Э – эндотелиальный, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С – пульсовой диапазоны колебаний кровотока.

Рис. 1 Примеры ЛДФ-граммы больных АГ (вейвлет-преобразование).

А. Больной П., 52 г. АД 150/100 мм рт.ст.

Б. Больной З., 54 г. АД 155/110 мм рт.ст.

В. Больной С., 49 л. АД 160/105 мм рт.ст.



Примечание: узкие столбики — значения показателей на исходном этапе исследования; широкие — после приема нифедипина; * — достоверное различие показателей в исследуемых гр. больных.

Рис. 2 Динамика колебаний микрокровотока кожи в различных частотных диапазонах у больных АГ с различным исходным типом МЦ после приема нифедипина.

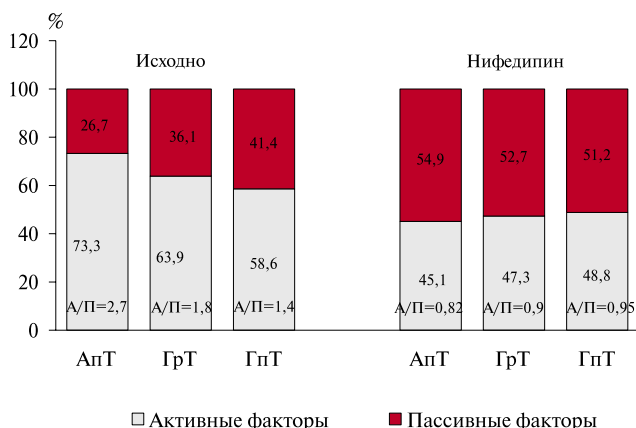


Рис. 3 Соотношение вклада активных и пассивных механизмов контроля МЦ у больных АГ до и после приема нифедипина.

в капиллярное русло, а низкая доля участия Ад модуляций указывает на своевременный отток периферической крови. В целом данный вариант периферической гемодинамики можно охарактеризовать как сбалансированный. Это подтверждается довольно высоким ИЭМ — 2,1 ед., что, однако, обеспечивается значительным функциональным напряжением регуляторных систем.

ГрТ ЛДФ-граммы отличался высоким ПМ ($8,0 \pm 0,3$ перф.ед.) и низким уровнем СКО ($0,24 \pm 0,03$ перф.ед.). Частотно-амплитудный спектр колебаний кровотока характеризовался низкими значениями амплитуд во всех частотных диапазонах, достоверно отличаясь от аналогичных показателей у больных с АпТ (таблица 1). Минимальная выраженность ритмических колебаний наблюдалась в секторе Ам компонента, составляя $0,08 \pm 0,01$ перф.ед., что на 71,4% меньше по сравнению с АпТ МЦ. Факт выраженной констрикции прекапиллярных

сфинктеров подтверждает также показатель МТ, превысивший таковой у исследуемых с АпТ ЛДФ-граммы на 52,7% — $3,42 \pm 0,33$ ед. vs $2,24 \pm 0,2$ ед. ($p < 0,01$). Анализ процентного распределения ритмических компонентов в общем спектре флаксмоций подтвердил полученные данные. Вклад Ам колебаний составил 11,8%, что на 6,8% ниже, чем аналогичный показатель при АпТ (таблица 2).

Таким образом, у пациентов с ГрТ периферической гемодинамики доминировали Аэ и Ас колебания — 28,3% и 29,0%, соответственно, обеспечивающие основной приток крови в МСР. Однако низкая доля участия вазомоторных осцилляций указывает на повышенный тонус МСР, оказывающий сопротивление капиллярной перфузии и способствующий активизации артериоло-венулярного шунтирования крови. Это, в частности, подтверждает более высокий ПШ — $1,63 \pm 0,17$ ед. vs $1,3 \pm 0,1$ ед. у исследуемых с АпТ МЦ.

Полученные результаты дают основание полагать, что высокий уровень тканевой перфузии у больных с ГрТ МЦ в значительной мере обусловлен непродуктивным шунтовым кровотоком и венозным полнокровием. Такой характер МЦ картины обусловил более низкие значения ИЭМ — 1,5 ед.

ГпТ ЛДФ-граммы отличался почти в 2 раза более низкими по сравнению с предыдущими вариантами ЛДФ-грамм значениями ПМ — $4,2 \pm 0,2$ перф.ед., и уровня СКО — $0,24 \pm 0,03$ перф.ед. Как и в предыдущей группе (гр) пациентов, частотно-амплитудный спектр колебаний кровотока отличался низкими значениями флаксмоций, особенно выраженными в Ам диапазоне частот, что также указывает на вазоконстрикцию артериол и прекапиллярных сфинктеров. Это подтверждает анализ структуры ритмических составляющих колебаний гемоперфузии, из которого следует, что на Ам компонент приходится минимальная доля — 9,2% (таблица 2). При этом вклад в общий спектр низкочастотных Аэ и Ан и высокочастотных Ас колебаний был идентичным (по 25,7%). Данному типу ЛДФ-граммы свойственен также максимальный, по сравнению с другими вариантами МЦ, вклад Ад в общую структуру ритмических колебаний (13,6%), что свидетельствует о затрудненном венозном оттоке.

Таким образом, ГпТ ЛДФ-граммы характеризуется наиболее выраженным ослаблением вазомоторного механизма регуляции МСР, сопровождающимся констрикцией микрососудов и ростом периферического сосудистого сопротивления, угнетением активных механизмов регуляции МСР, затруднением венозного оттока с формированием венозного полнокровия, снижением показателя общей эффективности МЦ и ограничением тканевой гемоперфузии, преимущественно за счет нутритивного кровотока. Кроме того, низкий уровень

$PM_{max}=9,2\pm0,7$ перф.ед. — на 33,3% ниже, чем в группе гр. АпТ и на 28,1% в гр. ГрТ ($p<0,01$) в значительной мере, вероятно, обусловлен структурно-морфологическими изменениями МСР: органическая редификация, ремоделирование сосудистой стенки. Представленные результаты дают основание полагать, что ГпТ ЛДФ-граммы отражает наименее благоприятный вариант периферической гемодинамики у больных АГ. Данный факт подтверждается результатами ранее проведенных исследований, продемонстрировавших наиболее выраженные негативные изменения в органах-мишенях и худший прогноз у больных со спастическим и застойным гемодинамическими типами МЦ [15].

Следует отметить, что регистрация того или иного варианта гемоциркуляции при проведении исследований в идентичных условиях носит довольно стабильный характер. Коэффициент вариации (воспроизводимости) отдельных типов ЛДФ-граммы составил 13,4%.

В условиях выраженной вариабельности структурно-функциональной организации периферической гемоциркуляции у больных АГ антигипертензивное воздействие, вызывающее возмущение в данной системе, также не может быть однотипным и зависит от исходного состояния МЦ.

Нифедипин снижал АД в исследуемых гр. на одинаковую величину — в пределах 11,4–13,2%. Реорганизация МСР при этом сопровождалась увеличением частоты ЛДФ-грамм АпТ с 48,5% до 87,9%. У больных с исходным АпТ МЦ наблюдалось достоверное снижение первоначально повышенной амплитуды колебаний кровотока в Ан (на 64%) и Ам (на 43%) частотных диапазонах, что сопровождалось уменьшением суммарного значения флаксмоций факторов активного контроля тонуса МСР (ΣA) с 0,95 перф.ед. до 0,62 перф.ед. Это указывает на уменьшение напряженности функционирования механизмов регуляции МСР. Отчасти данный факт подтверждает выраженная тенденция к снижению показателя Кв (рисунок 2).

У пациентов с ГрТ и ГпТ ЛДФ-грамм нифедипин вызывал однонаправленные изменения различной выраженности, характеризующиеся достоверным ростом ПМ на 35% и 83%, увеличением СКО с $0,24\pm0,03$ перф.ед. до $0,69\pm0,2$ перф.ед. ($p<0,05$) и $0,64\pm0,1$ перф.ед. ($p<0,01$), соответственно. Отмечено также снижение в указанных гр. больных РКК на 22% и 32% ($p<0,01$), что при сохранении PM_{max} на прежнем уровне, вероятно, обусловлено ограничением плотности МС органической природы.

Частотно-амплитудный анализ продемонстрировал рост амплитуд колебаний во всех ритмических составляющих, наиболее значимый в гр. ГпТ. При этом исследуемые показатели в итоге пришли к одинаковому уровню значений модуляций во всех

3 гр. больных АГ в результате уменьшения выраженности колебаний кровотока у больных с АпТ ЛДФ-граммы и их увеличения у пациентов с ГрТ и ГпТ.

Оценка процентного вклада ритмических составляющих в общую мощность спектра флаксмоций (таблица 2) продемонстрировала аналогичную закономерность. Общим для исследуемых гр. пациентов явилось сохранение на фоне антигипертензивного эффекта нифедипина роли эндотелиального фактора (16,6%–24,6% вклада) низкой доли участия флаксмоций вазомоторного ритма (8,7%–10,2% вклада) и доминирующего значения в обеспечении тканевой перфузии пульсового кровенаполнения МСР (42,1%–47,2% вклада). Существенное увеличение роли пассивных механизмов контроля периферической гемоциркуляции демонстрирует рисунок 3. Следует еще раз подчеркнуть, что, несмотря на выраженную вариабельность МЦ у больных АГ, под влиянием антигипертензивного действия нифедипина она приобретает сходную картину в исследуемых гр. пациентов.

Заключение

Проведенные исследования еще раз подтвердили факт выраженных изменений МСР при АГ. Была также выявлена значительная индивидуальнотипологическая вариабельность функциональных параметров МЦ с различной выраженностью патологических сдвигов у пациентов с идентичными клинико-анамнестическими данными. Принимая во внимание фундаментальную роль МЦ в жизнедеятельности организма, параметры ее структурно-функционального состояния могут быть использованы в качестве одного из дополнительных критериев выделения гр. больных с повышенным риском развития осложнений и менее благоприятным прогнозом. В такую гр. могут быть включены больные с ГпТ ЛДФ-граммы. Именно они более всего нуждаются в активной антигипертензивной терапии (АГТ).

Использование с этой целью нифедипина оказало равнозначный антигипертензивный эффект у больных с различным характером ЛДФ-грамм. Мощное вазолитическое действие препарата, являясь доминирующим стимулом, приводит к дифференцированной модификации периферической гемодинамики в независимости от ее первоначального состояния и формированию, в конечном итоге, однотипной картины МЦ. По данным настоящего исследования реорганизация периферического кровотока сопровождалась ростом числа лиц с АпТ ЛДФ-граммы, который по современным представлениям отражает наиболее сбалансированный вариант регуляторных механизмов, оптимальные взаимоотношения факторов активной регуляции тонуса МСР [6, 7]. При этом рост параметра пульсового кровенаполнения в условиях возросшей роли актив-

ных механизмов контроля микрокровотока, по-видимому, следует расценивать как дополнительный фактор увеличения тканевой гемоперфузии, а не показатель снижения эффективности МЦ.

Таким образом, однократный прием нифедипина в целом приводил к позитивным сдвигам в МЦ картине.

Литература

1. Pharmacological regulation of vascular tone. Galenko-Jaroshevskij P.A. (red). M.: Izdatelstvo RAMN 1999; 608 p. Russian (Фармакологическая регуляция тонуса сосудов. Галенко-Ярошевский П.А. (ред). М.: Издательство РАМН 1999; 608 с).
2. Zajchik ASH, Churilov LP. General pathology. Spb.: JeLBI-SPb 2001; 624 p. Russian (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патология. СПб.: ЭЛБИ-СПб 2001; 624 с).
3. Microcirculation in cardiology. Makolkin V.I. (red). M.: "Vizart" 2004; 36 p. Russian (Микроциркуляция в кардиологии. Маколкин В.И. (ред). М.: "Визарт" 2004; 36 с).
4. Levy B.I. Microcirculation in hypertension: therapeutic implication. Medicographia 1999; 21:1: 62–4.
5. Schmid-Schonbein GW. What is relevance of microcirculation in cardiovascular disease? In: Microcirculation in cardiovascular disease. Lippincot Williams & Wilkins 2000; 1–13.
6. Bran'ko VV, Vahljaev VD, Bogdanova JeA. Application of laser Doppler flowmetry in cardiology. Russian Medical Journal 1998; 3:34–8. Russian (Бранько В.В., Вахляев В.Д., Богданова Э.А. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Российский медицинский журнал 1998; 3:34–8).
7. Laser Doppler flowmetry of microcirculation. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. (red). M.: "Medicina" 2005; 256 p. Russian (Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. (ред). М.: "Медицина" 2005; 256 с).
8. Yvonne-Tee GB, Ghulam Rasool AN, Sukari Halim A, et al. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, prethysmography and laser-Doppler instruments: Its strengths and weaknesses. Clinical Hemorheology and Microcirculation 2006; 34:473–7.
9. Makolkin VI, Podzolkov VI, Pavlov VI i dr. The state of microcirculation in arterial hypertension. Cardiology 2003; 5:56–67. Russian (Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. и др. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология 2003; 5:56–67).
10. Belgaro G, Laurora G, Cesarone M, et al. Microcirculation in high perfusion microangiopathy. J Cardiovasc Sugn (Torino) 1995; 36:393–8.
11. Bongard O, Bounameaux H. Clinical investigations of skin microcirculation. Dermatology 1993; 186: 6–11.
12. Kozlov VI, Azizov GA, Ibragimov R.H., i dr. Individual and typological characteristics of microcirculation in human beings. Regional Haemodynamics and Microcirculation 2005; 1 (13):77–8. Russian (Козлов В.И., Азизов Г.А. Ибрагимов Р.Х., и др. Индивидуально-типологические особенности микроциркуляции у человека. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2005; 1 (13):77–8).
13. Litvin FB. Morphofunctional alterations of the microcirculatory system in children, teenagers and young adults living in different radio-ecological conditions. Avtoref. diss... doktora biologich. nauk. Moskva 2006; 37 p. Russian (Литвин Ф.Б. Морфофункциональная перестройка системы микроциркуляции у детей подростков и юношей, проживающих в условиях с разными радиоэкологическими условиями. Автореф дисс доктора биол наук. Москва 2006; 37 с).
14. Vasil'ev AP, Strel'cova NN, Sekisova MA. Functional characteristics of microcirculation and their prognostic value in patients with arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (5): 14–9. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Функциональные особенности микроциркуляторной картины у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (5):14–9).
15. Chujan EN, Tribat NS, Anachenko MN. Individual and typological characteristics of microcirculatory parameters. Proceedings of Taurida National V.I. Vernadsky University. Series: Biology, chemistry 2008; 3 (21) (60): 190–203. Russian (Чуян Е.Н., Трибрат Н.С., Аначенко М.Н. Индивидуально-типологические особенности показателей микроциркуляции. Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия "Биология, химия" 2008; 3 (21) (60):190–203).
16. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, et al. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? Circulation 2001; 104:735–40.
17. Struijker Boudier HAJ. Hypertension and the microcirculation. In: Kaplan N., ed. Hypertension, microcirculation and end organ damage. London; Lippincot Williams & Wilkins. 2002:49–55.

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ "РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА"

4 июня – 6 июня 2014 г, г. Санкт-Петербург

Глубокоуважаемые коллеги!

Интерактивная программа мероприятия посвящена обсуждению практических вопросов с учетом последних рекомендаций Европейского кардиологического общества, будут представлены лекции, освещающие наиболее актуальные проблемы современной кардиологии. Ведущие российские и европейские специалисты обсудят клинические случаи и основные положения рекомендаций, будет выделено достаточно времени для вопросов и открытой дискуссии.

Представить результаты оригинальных исследований можно в виде постерных докладов.

Исходя из современных представлений, АГТ должна приводить не только к стойкому снижению АД, но и сопровождаться органопротективным действием [16, 17]. С этих позиций эффективность АГП в значительной мере обусловлена выраженностью их участия в оптимизации условий капиллярно-тканевого обмена.

В ходе дискуссий будут обсуждаться ключевые вопросы кардиологии, в том числе, острый коронарный синдром, хроническая ишемическая болезнь сердца, поражение сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете, ресинхронизирующая терапия.

Мы надеемся, что программа Форума будет интересна широкому профилю специалистов.

До встречи в Санкт-Петербурге в июне 2014 года!

Сопредседатели научного комитета

Профессор М. Комажда (Франция)

Профессор Е. В. Шляхто (Россия)

Информация об Образовательном Форуме размещена на официальном сайте: www.scardio.ru

Совершенствование методики повышения квалификации врачей в лечении артериальной гипертензии

Верткин А. Л., Скотников А. С., Мычка В. Б., Прохорова Ю. В., Хамурзова М. А., Узueva Э. И.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Определить роль алгоритмизации назначения антигипертензивной терапии (АГТ) и повышения квалификации врачей в лечении артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. По материалам протоколов патологоанатомических вскрытий проанализирована распространенность АГ, спектр ее осложнений и структура коморбидной патологии у 3239 пациентов многопрофильного стационара г. Москвы. Произведен анализ назначаемой АГТ пациентам при жизни на амбулаторном этапе; проводился опрос врачей-терапевтов поликлиник о качестве лекций.

Результаты. Среди пациентов, умерших по причине сердечно-сосудистых заболеваний отмечена, высокая частота распространения АГ (96,1%) с признаками поражения органов-мишеней (ПОМ), тесная связь величины артериального давления (АД) с риском развития сосудистых катастроф, широкий спектр коморбидной патологии и ее осложнений. В работе показано отсутствие единообра-

зия схем и режимов АГТ у пациентов сопоставимых по полу, возрасту, структуре и тяжести коморбидной патологии.

Заключение. Достижение целевых уровней АД не смогло предотвратить развитие сосудистых катастроф, ставших причинами летальных исходов пациентов. АГТ назначалась без учета органопротективных и плейотропных свойств препаратов. Разработка алгоритма назначения АГТ с учетом возраста, гендерных различий, наличия ПОМ и перенесенных сосудистых катастроф улучшило восприятие врачами лекционного материала.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, органопротективные свойства, плейотропные эффекты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 11-15
Поступила 04/07-2013

Принята к публикации 26/08-2013

Improving the methodology of continuous medical education in the context of arterial hypertension treatment

Vertkin A. L., Skotnikov A. S., Mychka V. B., Prokhorova Yu. V., Khamurzova M. A., Uzueva E. I.

A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Aim. To assess the role of the algorithm-based selection of antihypertensive therapy (AHT) and the continuous medical education in the treatment of arterial hypertension (AH).

Material and methods. Based on the autopsy data, we analysed the prevalence of AH and the structure of its complications and comorbidities among 3239 patients of a multidisciplinary Moscow City hospital. We also analysed the practices of preceding ambulatory AHT and conducted the survey on the quality of continuous medical education lectures delivered to internal medicine specialists working at polyclinics.

Results. Among patients who died from cardiovascular disease, a high prevalence of AH (96,1%) was combined with prevalent target organ damage (TOD), a strong association between blood pressure (BP) levels and the risk of major cardiovascular events, and a wide range of

comorbidities and AH complications. There was a lack of universal AHT schemes and regimens for patients of similar age, gender, and nature and severity of comorbidities.

Conclusion. Achievement of target BP levels failed to prevent major cardiovascular events which resulted in fatal outcomes. AHT was administered without adequate consideration of organo-protective and pleiotropic effects of antihypertensive medications. The development of an algorithm which considered age, gender, TOD presence, and previous major cardiovascular events in the selection of AHT had improved the doctors' understanding of the lecture information.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, organo-protective effects, pleiotropic effects.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 11-15

Согласно результатам эпидемиологических исследований, в России заболеваемость болезнями, характеризующимися повышенным артериальным давлением (АД) составляет 7801,4 случаев на 100 тыс. населения [1], а распространенность артериальной гипертензии (АГ) у лиц >15 лет составляет 39,5% [2]. Поражение "органов-мишеней" (ПОМ) делает АГ заболеванием, основная опасность которого связана с высоким риском развития кардио- и цереброваскулярных

катастроф, хронической почечной недостаточности (ХПН), прогрессирования атеросклероза, ожирения (Ож) и сахарного диабета 2 типа (СД-2) [3].

Ведение больных АГ в России регламентируется клиническими рекомендациями, согласно которым выделяют пять основных: ингибиторы ангиотензин-превращающего (ИАПФ), сартаны, антагонисты кальция (АК), тиазидные диуретики (тД), β-адрено-блокаторы (β-АБ) и три дополнительных:

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (926) 115-15-66

e-mail: victoria-mychka@yandex.ru; Prokhorovay@list.ru

[Верткин А. Л. – д. м.н., проф., заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Скотников А. С. – к. м.н., доцент кафедры, Мычка В. Б.* – д. м.н., профессор кафедры, Прохорова Ю. В. – аспирант кафедры, Хамурзова М. А. – аспирант кафедры, Узueva Э. И. – аспирант кафедры].

α -адреноблокаторы (α -АБ), агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), прямые ингибиторы ренина (ПИР) классов антигипертензивных препаратов (АГП), антигипертензивный эффект которых сопоставим [1].

В своей повседневной практике врач сталкивается с проблемой выбора метода лечения, в большей степени показанного в той или иной конкретной клинической ситуации. Ошибки в лечении и недостатки ведения больных АГ связаны, как правило, с недостаточной осведомленностью врачей в вопросах, как выбора АГП, так и режима их назначения и дозирования, учета межлекарственного взаимодействия в условиях вынужденной полипрагмазии, обусловленной коморбидностью, а также с плохой приверженностью лечению [4].

Низкая мотивация врачей к повышению своего профессионального уровня, обусловленная их трудовой нагрузкой, усталостью и обилием медицинской информации, усугубляет сложившееся положение и делает крайне затруднительным вопрос адекватного лечения АГ и своевременной профилактики ее осложнений [5]. Поиск методов совершенствования квалификации врачей лег в основу настоящей работы.

Цель исследования — определить роль алгоритмизации назначения антигипертензивной терапии (АГТ) и повышения квалификации врачей в лечении АГ.

Материал и методы

Исследование включало три этапа. На первом этапе ретроспективно был проведен анализ 3239 протоколов патологоанатомических вскрытий больных, поступивших в многопрофильный стационар г. Москвы по поводу декомпенсации соматической патологии. Средний возраст больных — $72,7 \pm 11,5$ лет. Причинами смерти 1566 (48,3%) больных явились острые и хронические формы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Из 3239 больных, умерших в терапевтических отделениях многопрофильного стационара, АГ различных степеней (ст.) при жизни имела место у 1490 (46,2%) пациентов, средний возраст которых составил $68,5 \pm 12,2$ лет.

В то же время, из 1566 больных, умерших по причине острых и хронических ССЗ и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), АГ имела место у 1504 (96,1%) пациентов.

Морфологическим субстратом для посмертной диагностики АГ являлись обнаружение при аутопсии ПОМ, среди которых были сердце — гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), признаки перенесенного ИМ; головной мозг (ГМ) — признаки перенесенного инфаркта ГМ (ИГМ); почки (нефроангиосклероз, “первично сморщенная почка”).

Таким образом, высокая распространенность АГ у “сосудистых” больных позволяет рассматривать ее в качестве фонового заболевания практически каждого пациента с ССЗ.

Среди 1504 больных АГ 674 составляли мужчины (средний возраст $67,5 \pm 10,5$ лет) и 830 женщины (средний возраст $71,1 \pm 12,2$ лет). Тяжесть АГ определяли ретроспективно с помощью общепринятой классификации ВНОК.

В структуре всех пациентов с АГ 1 ст. повышения АД имели 22,7% ($n=341$), 2 ст. — 58,8% ($n=885$), а 3 ст. — 18,5% ($n=278$) больных. На этом же этапе работы у 1566 пациентов с различной ст. повышения АД был проанализирован спектр осложнений АГ и структура коморбидной патологии.

На втором этапе исследования была изучена АГТ, длительное время проводившаяся этим больным на амбулаторном этапе. Из 1504 больных АГ, умерших по причине ССЗ, карты амбулаторного пациента удалось обнаружить лишь в 971 (64,6%) случае. У остальных 533 (35,5%) амбулаторные карты в поликлиниках отсутствовали, следовательно, регулярное наблюдение более чем за третьей частью больных, страдающих ССЗ и АГ, не проводилось.

Таким образом, подробный разбор различных схем консервативной АГТ, назначенной коморбидным “сосудистым” больным, страдающим АГ, проводили в группе (гр.), состоящей из 971 пациента (средний возраст $66,7 \pm 9,7$ лет). После анализа 971 карты амбулаторного пациента было составлено общее представление о АГТ, проводимой врачами поликлинического звена, был обобщен перечень классов АГП и их отдельных представителей, а также были выделены наиболее часто применяемые схемы АГТ.

В этой же части работы из 971 “сосудистого” больного была сформирована когорта, состоявшая из 114 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, спектру и тяжести основной и сопутствующей патологии. В данную выборку вошли курящие мужчины (средний возраст $67,8 \pm 8,8$ лет) с АГ 2 ст., фибрилляцией предсердий (ФП) (пароксизмальный тип), СД-2, Ож, аденомой простаты, имеющие симптомы хронической сердечной (ХСН) II функционального класса (ФК) по NYHA и почечной (латентная стадия) недостаточности (ПН), перенесшие ИГМ. АГТ этих больных проанализировали на предмет единообразия и преемственности.

Результаты второго этапа исследования продемонстрировали наличие трудностей и обозначили большое число спорных вопросов при назначении АГТ. Поэтому третий этап исследования включал в себя разработку алгоритма выбора АГП в зависимости от структуры “сосудистой” и сопутствующей патологии у больных АГ.

Необходимость алгоритмизации в профессиональной деятельности врача была подтверждена медико-социологическим опросом 136 врачей-терапевтов, работающих в поликлиниках Северного административного округа (САО) г. Москвы.

Опрос врачей проводили повторно после курса лекций с учетом разработки и внедрения алгоритма выбора АГП, пожеланий врачей-терапевтов, а также исправления большинства недочетов и неудобств, указанных ими.

Статистическую обработку результатов осуществляли в программе “Statistica 6.0”. Использовали следующие статистические методы: вычисление среднего значения, вычисление стандартного отклонения, расчет достоверности и критерия Стьюдента, построение диаграмм и гистограмм. Различия между гр. считали достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе в результате скрининга 1504 протоколов аутопсий больных ССЗ с АГ было выявлено, что причиной смерти (основным диагнозом) 183 (12,2%) пациентов стал ОИМ; 281 (18,7%) человека — ИГМ; 29 (1,9%) больных — геморрагический инсульт (ГИ); 48 (3,2%) пациентов — сочетание ИМ и ИГМ; 410 (27,2%) больных — хронические формы ИБС (ХИБС); 359 (23,9%) больных — хроническая ишемия ГМ (ХИГМ); 167 (11,1%) пациентов — сочетание ХИБС и ХИГМ и 9 (0,6%) — диссекция аорты (ДА). Гиперто-

Таблица 1

Связь величины АД с частотой сосудистых осложнений

Ст АГ	ИМ (n=183)	ИГМ (n=281)	ГИ (n=29)	ИМ+ИГМ (n=48)	ДА (n=9)
1 ст	17 (9,3%)	23 (8,2%)	1 (3,4%)	4 (8,3%)	1 (11,1%)
2 ст	121 (66,1%)	54 (19,2%)	2 (6,8%)	37 (77,1%)	1 (11,1%)
3 ст	45 (24,6%)	204 (72,6%)	26 (89,8%)	7 (14,6%)	7 (77,8%)

ническая болезнь (ГБ) как основное заболевание фигурировала в структуре заключительного диагноза 18 (1,2%) больных.

Частота развития острых кардио- и цереброваскулярных событий различалась в зависимости от величины АД (таблица 1).

Даже легкое и умеренное повышение АД, не требующее усиленной АГТ, опасно развитием сосудистых катастроф. Риск развития ИМ (66,1%) и сочетания ИМ и ИГМ (77,1%) максимально высокий у пациентов со 2 ст. АГ, а у пациентов с АГ 3 ст. наиболее высока вероятность развития ИГМ (72,6%), ГИ (89,8%) и ДА (77,8%).

Среди 1504 больных ССЗ с АГ у 429 (28,5%) пациентов был диагностирован СД-2; у 513 (34,1%) пациентов — Ож; у 325 (21,6%) больных — злокачественные новообразования (ЗН) различных локализаций; у 280 (18,6%) — алкогольная висцеропатия (АВ); у 262 (17,4%) пациентов — хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); у 162 (10,8%) больных — желчнокаменная болезнь (ЖКБ); у 146 (9,7%) — мочекаменная болезнь (МКБ); у 588 (87,2% от 674 мужчин с ССЗ и АГ) пациентов — доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ); у 273 (32,9% от 830 женщин с ССЗ и АГ) больных — миома матки; у 205 (13,6%) — коллагенозы и у 93 (6,2%) — язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и 12-перстной кишки.

Наиболее частыми осложнениями коморбидных больных ССЗ и АГ были тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей (n=733; 48,7%), отек легких (ОЛ) (n=247; 16,4%), отек головного мозга (ОГМ) (n=591; 39,3%), пневмония (n=1048; 69,7%), эрозивно-язвенное поражение (ЭЯП) слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (n=713; 47,4%), ФП (n=529; 35,2%), ХСН (n=799; 53,1%), хроническая ПН (ХПН) (n=1017; 67,6%), дыхательная недостаточность (ДН) (n=260; 17,3%), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) (n=110; 7,3%) и анемии (n=224; 14,9%). В подавляющем большинстве случаев осложнения основного ССЗ и сопутствующей патологии были представлены комбинациями.

Таким образом, в результате анализа протоколов аутопсий больных ССЗ, выявлены: высокая частота (96,1%) АГ с признаками ПОМ, тесная связь величины АД с риском развития сосудистых катастроф, а также широкий спектр коморбидной патологии и ее осложнений, затрудняющих назначение и прием АГП.

Во второй части исследования, в результате ретроспективного анализа 971 карты амбулаторных пациен-

Таблица 2

Различные схемы АГТ схожих больных

Препараты	Частота назначения
Монотерапия: ИАПФ, АК	19,3%
ИАПФ+тД+β-АБ	31 (32,3%) *
ИАПФ+тД+АК	19 (21,6%) *
ИАПФ+тД+АК+β-АБ	12 (13,2%)
АРА+тД+АК+β-АБ	12 (13,2%)
АРА+АК+β-АБ	10 (10,8%)
АК+β-АБ	8 (8,9%)

Примечание: * — $p < 0,05$.

тов с ССЗ и АГ, отмечено, что всем больным вне зависимости от ст. тяжести АГ проводили длительную АГТ. Лечение в целом соответствовало клиническим рекомендациям ведения пациентов с АГ.

Наиболее часто врачи амбулаторного звена назначали ИАПФ (88,9%), АК (49,8%) и β-АБ (41,4%). Обращают на себя внимание малая частота назначения сартанов (17,7%), а также крайне низкая частота назначения α-АБ (6,5%), АИР (3,1%) и ПИР (1,3%).

В структуре ИАПФ в 48,3% (n=431) случаев назначался эналаприл, в 15,4% (n=138) — лизиноприл, в 10,5% (n=94) — периндоприл, в 9,7% (n=87) — рамиприл, в 5,6% (n=49) — каптоприл, в 4,4% (n=39) — зофеноприл, в 3,2% (n=29) — квинаприл, в 1,8% (n=16) — рениприл, в 1,1% (n=10) — фозиноприл.

Среди АК 52,2% (n=253) всех назначений занимал амлодипин, в 21,2% (n=103) случаев — нифедипин, в 10,3% (n=49) — нимодипин, в 9,2% (n=45) — фелодипин, в 7,1% (n=34) — верапамил.

Из β-АБ 41,3% (n=166) всех назначений занимал бисопролол, в 17,8% (n=72) случаев — метопролола тарtrat, в 12,2% (n=49) — метопролола сукцинат, в 10,1% (n=41) — атенолол, в 9,3% (n=37) — пропранолол, в 6,1% (n=24) — карведилол, в 3,2% (n=13) — небиволол.

Из 172 случаев назначения антагонистов рецепторов ангиотензина-II (АРА) в 46,2% (n=80) случаев назначали лосартан, в 27,3% (n=47) — валсартан, в 12,5% (n=22) — кандесартан, в 9,4% (n=16) — ирбесартан, в 4,6% (n=8) — телмисартан.

В 89,6% (n=870) случаев назначения АГП был применен комбинированный режим АГТ (КАГТ). Комбинации из 2 препаратов были использованы у 10,1% (n=89) больных, из 3 препаратов — у 87,8% (n=764) больных, из 4 — в единичных случаях (2,1%).

Наиболее частыми комбинациями АГП были сочетание ИАПФ, β-АБ и тД (n=540), назначенное в 62,1% случаев, а также сочетание АК, ИАПФ,

Таблица 3

Используемые препараты (МНН) в комбинации
ИАПФ+тД+ β-АБ

Препараты	Частота назначения	Достижение целевого АД
Эналаприл, Гхт, атенолол	7 (22,6%) *	6 (85,7%)
Лизиноприл, Гхт, бисопролол	6 (19,4%) *	5 (83,3%)
Лизиноприл, Гхт, карведилол	5 (16,1%)	4 (80%)
Рамиприл, Гхт, бисопролол	4 (12,9%)	4 (100%)
Периндоприл, индапамид, бисопролол	4 (12,9%)	4 (100%)
Эналаприл, Гхт, метопролол	3 (9,7%)	3 (100%)
Рамиприл, Гхт, пропранолол	2 (6,4%)	2 (100%)
Суммарно	31 (100%)	28 (90,3%)

Примечание: * — $p < 0,05$.

тД и β-АБ, назначенное 21,2% ($n=184$) больным. В остальных 16,7% ($n=146$) случаях были назначены другие комбинации, включающие АРА, АИР, α-АБ.

АГП в режиме монотерапии были использованы 10,4% ($n=101$) пациентами. В 38,3% ($n=39$) случаев применяли ИАПФ, в 31,4% ($n=32$) случаев — АК, в 19,7% ($n=20$) случаев — β-АБ, в 10,6% ($n=10$) случаев — сартаны.

Таким образом, независимо от режима терапии, самыми назначаемыми АГП являлись ИАПФ, β-АБ и АК, наиболее востребованы из которых эналаприл, бисопролол и амлодипин, соответственно, а дополнительным лекарственным препаратом, усиливающим АГП, в большинстве случаев является гидрохлортиазид (Гхт).

Как было упомянуто ранее, в финале второго этапа исследования была сформирована гр. из 114 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, структуре заболеваний и осложнений, а также их тяжести. Детальный анализ амбулаторных карт этих больных, практически идентичных между собой, выявил неоднородность способов и режимов их АГП. Из 114 больных 13 (11,4%) пациентам проводили монотерапию ИАПФ, 9 (7,9%) пациентам — монотерапию АК. Таким образом, такой режим АГП был применен в лечении 22 (19,3%) коморбидных больных высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), что не соответствует общепринятым рекомендациям как с позиций возможного достижения целевых значений АД, так и с точки зрения улучшения отдаленного прогноза у этих пациентов.

Режим КАГТ был назначен 92 (80,7%) больным. Однако выбор составляющих многокомпонентной схемы АГП различался почти у каждого двадцатого больного. Подробный анализ различных схем КАГТ, примененных к идентичным коморбидным больным представлен в таблице 2.

В лечении пациентов с вышеописанным набором заболеваний: АГ, ФП, СД-2, ХСН, ХПН, Ож, ДГПЖ, последствия ИГМ, практически врачи отдают предпочтение комбинации ИАПФ, тД и β-АБ ($n=31$). Однако даже в структуре представленной комбинации выбор конкретного АГП (как международного непа-

ентованного названия (МНН), так и торгового наименования) различался практически в каждом отдельно взятом случае (таблица 3).

Наиболее часто назначали сочетание эналаприла, Гхт и атенолола и лизиноприла, Гхт и бисопролола. Таким образом, в терапии не были учтены фармакокинетические свойства ИАПФ — лизиноприл обладает 100% почечной элиминацией, в то время как у всех больных присутствовала ХПН, и селективность β-АБ — атенолол является неселективным препаратом, обладающим низким профилем метаболической безопасности, в то время как у всех пациентов был СД-2.

На фоне АГТ 90,3% ($n=28$) коморбидных больных ССЗ и АГ достигли целевых значений АД, однако это не смогло предотвратить развитие у них инвалидизирующего ИГМ ранее (первичная профилактика) и последующих сосудистых катастроф, ставших причиной летальных исходов этих пациентов (вторичная профилактика).

Таким образом, широкий спектр применяемых в клинической практике АГП большей частью преследует исключительно цель снижения АД, в то время как одного антигипертензивного эффекта, обеспечивающего достижение целевых цифр АД, недостаточно для предотвращения осложнений АГ. Органопротективные свойства (кардио-, вазо-, церебро-, нефроротекция) и плейотропные эффекты (антиокислительный, гиполипидемический, метаболический, противовоспалительный и др.) АГП практически не учитываются врачами, что в условиях коморбидности способствует вынужденной полипрагмазии и увеличивает риск взаимодействия лекарственных средств, развития их нежелательных явлений (НЯ). Защита поврежденных органов-мишеней и компенсация сопутствующей патологии необходимы для своевременной профилактики осложнений АГ, а знание дополнительных полезных свойств АГП и принципов рациональной фармакотерапии является залогом уменьшения полипрагмазии.

Исходя из многочисленных, индивидуальных, морфологических, анамнестических, физикальных, эпидемиологических, гендерных и других различий каждого пациента, алгоритм выбора АГП должен учитывать пол, возраст, массу тела (МТ), наличие привычных интоксикаций, длительность АГ, наличие ПОМ и перенесенных сосудистых катастроф, а также структуру коморбидности и составляющие медикаментозной терапии.

Выбор режима терапии и класса АГП должен осуществляться только после формирования полного разностороннего представления о больном АГ, а назначение конкретного представителя МНН должно быть обосновано доказанными органопротективными и плейотропными эффектами выбранного препарата, одновременно полезными для ряда заболеваний в той или иной структуре коморбидности.

Решение вопроса о рациональности КАГТ должно быть аргументировано не только потенцированием

антигипертензивного эффекта, но и расширением органопротекции, усилением плейотропии, минимизацией межлекарственных взаимодействий.

В результате проведенного медико-социологического опроса 136 врачей-терапевтов были получены достаточно однородные ответы, демонстрирующие низкую мотивацию специалистов амбулаторного звена к совершенствованию своей квалификации в целом и знаний об АГ в частности. На вопрос “Достаточно ли Ваших знаний об АГ для повседневной работы?” 86,7% (n=118) респондентов ответили утвердительно. Регулярно посещают научно-практические конференции только 31,7% (n=43) опрошенных врачей. Периодические медицинские издания регулярно читают 58,2% (n=79) врачей, однако активными подписчиками являются лишь 7,4% (n=8) из них. Отвечая на вопрос “Как часто в Вашей поликлинике проводятся семинары и лекции?” подавляющее большинство (94,9%) (n=129) респондентов ответили 2–3 раза в мес., что, по их мнению, довольно часто, при этом большинство проводимых мероприятий посвящено ССЗ. Большой интерес представляют результаты второй половины опроса, отражающие мнения врачей о качестве лекций.

Содержанием прослушанного лекционного материала не довольны 63,8% (n=87) опрошенных врачей, на взгляд которых проводимые мероприятия в большинстве своем носят теоретический характер, перегружены диаграммами клинических исследований и рекламным подтекстом, что, по мнению 75,2% (n=102) респондентов, затрудняет использование полученной информации в повседневной практической работе. Профессиональная загрузка, дефицит времени, а также усталость затрудняют восприятие информации, доносимой лектором, для 84,6% (n=115) врачей. На вопрос “Что бы Вы хотели изменить в структуре и формате лекций?” 71,6% (n=98) опрошенных выказали потребность в интерактивной форме проводимых семинаров, 52,7% (n=72) врачей желают видеть больше доступного мультимедийного и анимационного материала, 91,9% (n=125) респондентов считают необходимой подачу информации в виде конкретных алгоритмов и резюмирующих схем, легко применимых в клинической практике, а 16,8% (n=23) терапевтов хотят видеть в медицинских лекциях элементы театрализа-

ции и искусства. Обнаруженные результаты потребовали модернизации формата и структуры проводимых мероприятий, что и было выполнено в ряде поликлиник САО ДЗ г. Москвы.

Таким образом, учет пожеланий врачей, внедрение алгоритма выбора АГП, а также формирование гр. больных АГ, схожих по полу, возрасту, структуре коморбидной патологии, ее тяжести и другим критериям улучшило восприятие врачами лекционного материала; укрепило их представление о необходимости интерактивности, мультимедийности и театральности проводимых мероприятий; достоверно повысило их интерес к изучению различных аспектов АГ, а также мотивацию к повышению профессиональной квалификации. Более того, выделение, упорядочение и запоминание клиничко-фармакологических ниш для использования различных классов и отдельных представителей лекарственных средств, снижающих АД, способствовало улучшению практических аспектов рационализации фармакотерапии коморбидных состояний у больных АГ.

Выводы

Распространенность АГ и ПОМ у “сосудистых” больных составляет 96,1%, при этом даже легкое повышение АД, не требующее активной АГТ, опасно развитием сосудистых катастроф;

Достижение целевых значений АД является недостаточным методом предотвращения инвалидизирующих и фатальных осложнений АГ, а широкий спектр коморбидной патологии при ней вызывает трудности в выборе АГП;

Алгоритм выбора АГП должен учитывать пол и возраст больного, МТ, наличие привычных интоксикаций, длительность АГ, наличие ПОМ, структуру коморбидности и составляющие медикаментозной терапии;

Внедрение алгоритма выбора АГП на 52,1% облегчило использование полученных знаний в повседневной практике, а модернизация семинаров посредством повышения их интерактивности, мультимедийности и театральности на 36,6% снизила общее недовольство врачей от прослушанной лекции и на 42,7% улучшила ее восприятие.

Литература

1. Society of cardiology of Russian Federation. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension; Moscow, izd-vo ООО “Siliceja-Poligraf” 2010. Russian (Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Москва, изд-во ООО “Силицея-Полиграф” 2010).
2. Shalnova SA, Balanova Y.A., Konstantinov Y.A. Hypertension: prevalence, awareness, acceptance and effectiveness of antihypertensive treatment in the population of the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology. 2006; 4: 45–50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2006; 4:45–50).
3. Sharipova Г.Х., Chazova I.E. Violations of kidney function in patients with the metabolic syndrome in combination with arterial hypertension. Russian journal of cardiology, 2009; 3:89-95. Russian (Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Нарушения функции почек у больных при метаболическом синдроме в сочетании с артериальной гипертензией, Российский кардиологический журнал, 2009; 3:89-95).
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27 (11): 2121–58.
5. Vodopyanov NE, Starchenkova ES. “Burnout Syndrome: Diagnosis and Prevention”. M-SPB, “Peter” 2005. Russian (Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. “Синдром выгорания: диагностика и профилактика”. М–СПб, “Питер” 2005).

Прогрессирование хронической болезни почек и динамика факторов сердечно-сосудистого риска в течение 12 месяцев у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

Маркова А. В., Шварц Ю. Г.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России». Саратов, Россия

Цель. Анализ зависимости динамики показателей сердечно-сосудистого риска (ССР) и прогрессирования стадии хронической болезни почек (ХБП) в течение 12 мес. от индивидуальных исходных клинических и лабораторных характеристик у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2) на фоне активной противодиабетической терапии.

Материал и методы. Обследованы 122 пациента с АГ + СД-2. Для оценки факторов ССР, степени выраженности поражения почек и их изменений выполнены лабораторные анализы крови и мочи при первом осмотре и через 12 мес.

Результаты. Через 12 мес. на фоне стабильного лечения антигипертензивными и таблетированными сахароснижающими препаратами, статинами достоверно улучшились показатели углеводного обмена, однако в среднем клиренс креатинина (ККр) достоверно снизился на 7,52%. Показатели функционального состояния почек разнонаправленно менялись в зависимости от исходной стд. ХБП. С прогрессированием ХБП были взаимосвязаны ожирение (Ож), фибрилляция предсердий (ФП), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). У больных без Ож отношение альбумина к Кр снизилось

на 59,8%, с Ож – на 34%. В группе с ФП микроальбуминурия выросла на 321%, у остальных больных снизилась на 53,5%. У пациентов, перенесших ИМ, уровень Кр в моче снизился на 33,6%, у других пациентов вырос на 5,4%. Ож ассоциировалось со снижением уровня общего холестерина (ОХС) крови на 5,5%, тогда как у пациентов без Ож уровень ОХС в конце исследования существенно не изменился.

Заключение. У большинства пациентов с АГ + СД-2 на фоне адекватного контроля гликемии, рутинного антигипертензивного лечения и использования статинов в течение 12 мес. отмечены незначимая динамика факторов ССР и существенная тенденция к ухудшению функционального состояния почек, степень которого зависела от исходной стадии ХБП, Ож, перенесенного ИМ и наличия ФП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 16-21
Поступила 10/05–2012

Принята к публикации 20/08–2013

Progressing chronic kidney disease and the 12-month dynamics of cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension and Type 2 diabetes mellitus

Markova A. V., Schwartz Yu. G.

V. I. Razumovskiy Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Aim. To assess the association between the 12-month dynamics of cardiovascular risk factors (CVD RFs), progressing chronic kidney disease (CKD), and individual baseline clinical and laboratory parameters in patients with arterial hypertension (AH) and Type 2 diabetes mellitus (DM-2) who received active antidiabetic treatment.

Material and methods. In total, 122 patients with AH and DM-2 underwent the laboratory assessment of blood and urine samples at baseline and 12 months later, in order to evaluate the levels and dynamics of CVD RFs and CKD severity.

Results. After 12 months of continuous therapy with antihypertensive and oral antidiabetic medications and statins, the carbohydrate metabolism parameters significantly improved. However, creatinine clearance decreased significantly (by 7,52%). The direction of renal function parameter changes was determined by the baseline CKD stage. Progressing CKD was also associated with obesity (O), atrial fibrillation (AF), and myocardial infarction (MI) in medical history. In patients with or

without O, the albumin-creatinine ratio decreased by 59,8% and 34%, respectively. In participants with or without AF, microalbuminuria increased by 321% and decreased by 53,5%, respectively. In patients with MI in medical history, urine levels of creatinine decreased by 33,6%, while in the other patients, they increased by 5,4%. O was associated with a reduction in total cholesterol (TCH) by 5,5%, while in non-obese patients, TCH levels did not change substantially.

Conclusion. In most patients with AH and DM-2, adequate glycemia control, standard antihypertensive treatment, and statin therapy for 12 months were associated with minimal changes in CVD RFs and with a significant deterioration in renal function. The latter was predicted by the CKD stage at baseline, O, MI in medical history, and AF.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, Type 2 diabetes mellitus.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 16-21

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: markovaa.v@gmail.com

[Маркова А. В. – аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Шварц Ю. Г. – заведующий кафедрой].

Введение

Одной из причин высоких заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются нерешенные проблемы первичной и вторичной профилактики, т. е. несвоевременное выявление и коррекция факторов риска (ФР), поражений органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных клинических состояний (АКС). То же можно отнести и к хронической болезни почек (ХБП), которая нередко не только осложняет ССЗ, но и в свою очередь, повышает риск развития сердечно-сосудистых катастроф.

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет 2 типа (СД-2) часто сосуществуют [1]. Такая комбинация в настоящее время является ведущей причиной развития ХБП, которая, в свою очередь, осложняет сердечно-сосудистый континуум [2]. При таком сочетании три патологических состояния “конкурируют” за жизнь больного, и от скорости их прогрессирования будет зависеть окончательный исход. Все это во многом определяется активностью врача, адекватностью терапии, акцентами в лечении. Последнее нередко зависит от профиля специалиста и места наблюдения за пациентом.

Это послужило поводом для исследования, целью которого явился анализ зависимости динамики показателей сердечно-сосудистого риска (ССР) и прогрессирования стадии ХБП в течение 12 мес. от индивидуальных исходных клинических и лабораторных характеристик у больных АГ + СД-2 на фоне активной противодиабетической терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 122 пациента: 30 мужчин, 92 женщины; средний возраст $60,6 \pm 7,56$ лет. Все больные находились под амбулаторным наблюдением в Клинической больнице им. С. Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета с 09.2007г по 09.2008г по поводу СД-2 у врача эндокринолога. Критерии включения: возраст >40 лет, одновременное наличие АГ и СД-2. Критерии исключения: любые заболевания, требующие неотложной терапии, возможная низкая комплаентность пациента, онкологические, инфекционные болезни, застойная сердечная недостаточность, другие тяжелые заболевания, способные повлиять на результаты работы. Также в исследование не включали пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 4–5 стадии (ст.).

У пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Длительность СД в среднем составила 4,6 лет, АГ – 12 лет. 1 std. ХБП наблюдалась у 54 (44,3%) пациентов, 2 – у 42 (34,4%), 3 – у 26 (21,3%). 51,6% больных имели ожирение (Ож); у 14,75% в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда (ИМ); у 15 (12,3%) пациентов диагностирована фибрилляция предсердий (ФП).

Показатели пациентов, участвовавших в исследовании, представлены в таблице 1.

Все больные получали комбинированную антигипертензивную терапию (КАГТ) и статины согласно современным руководствам [3, 4]. 100% пациентов принимали пре-

параты из класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), к которым добавляли по назначению лечащего врача те или иные антигипертензивные препараты (АГП) других классов по индивидуальным показаниям. Лечение таблетированными сахароснижающими препаратами (ССП) также проводилось строго в соответствии с рекомендациями EASD/European Society of Cardiologists Guidelines for Diabetes/Cardiovascular diseases. Все пациенты получали метформин; 65 больных в связи с невозможностью увеличения дозы метформина получали дополнительно пиоглитазон в индивидуальных дозировках. До включения в исследование больные наблюдались в городских поликлиниках. Во время исследования пациенты посещали лечащего врача в течение 12 мес. не реже 4 раз за этот период с целью контроля адекватности лечения СД-2. На промежуточных визитах кроме общеклинического осмотра измеряли АД, уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови.

Факторы ССР и степень выраженности поражения почек оценивались путем изучения анамнеза, измерения АД, липидограммы, показателей мочевины (ммоль/л), креатинина (Кр) крови (мкмоль/л) и мочи (мкмоль/л), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наличия микроальбуминурии (МАУ) (мг/л). Тяжесть СД-2 и функцию поджелудочной железы определяли, анализируя уровень инсулина (пмоль/л), глюкагона (пг/мл) в сыворотке крови, показатели гликемии (ммоль/л) и HbA1c (%). Для анализов производили забор крови из вены и использовали первую утреннюю порцию мочи. Применяли гематологический анализатор Beckmancoulter Act 5 diff (США), и биохимический анализатор HITACHI-911 (Япония), иммунохемилюминесцентную систему IMMULITE 2000 (США). Учитывались результаты обследования при первом приеме больного и через 12 мес.

Выбор лабораторных показателей был обусловлен тем, что они являются “традиционными” и “нетрадиционными” маркерами высокого ССР [5].

Маркеры нефропатии с точки зрения современной кардиологии также ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Для расчета СКФ пользовались формулой Кокрофта-Голта.

Результаты обработаны статистически с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Применяли методы непараметрической корреляции с использованием коэффициента Кендалла, а также однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для зависимых выборок при оценке значимости динамики показателей, и для независимых выборок – при определении зависимости изменений от клинических факторов.

Таблица 1

Параметры пациентов с АГ + СД-2

Параметры	Значение
Мужчины, n (%)	30 (24,6%)
Женщины, n (%)	92 (75,4%)
Возраст, годы	$60,6 \pm 7,56$ лет
Перенесли ИМ, n (%)	18 (14,75%)
ФП, n (%)	15 (12,3%)
ХБП	
I std., n (%)	54 (44,3%)
II std., n (%)	42 (34,4%)
III std., n (%)	26 (21,3%)
Ож, n (%)	63 (51,6%)

Таблица 2

Динамика показателей, отражающих факторы ССР, состояние почек, углеводного обмена у пациентов с АГ + СД-2 на фоне лечения за 12 мес. (M±SD)

ФР	Первое обследование	Последнее обследование	Изменения за 12 мес.	p
Показатели, характеризующие ССР				
ОХС, ммоль/л	5,89±0,11	5,84±0,31	-0,05 (-0,84%)	0,07
ЛНП, ммоль/л	3,94±0,10	3,73±0,28	-0,21 (-5,30%)	0,77
ТГ, ммоль/л	2,43±0,12	1,95±0,25	-0,44 (-18,40%)	0,000118
ЛВП, ммоль/л	1,22±0,02	1,25±0,03	0,03 (2,46%)	0,18
Показатели, характеризующие состояние почек				
МАУ, мг/л	30,62±7,3	29,21±11,9	-1,41 (-4,60%)	0,96
Креатининурия, мкмоль/л	9,48±0,50	7,76±0,4	-1,72 (-17,9%)	0,000629
Соотношение микроальбумина к Кр в моче, мг/мкмоль	30,01±8,44	35,46±11,6	5,45 (18,16%)	0,21
Мочевина, ммоль/л	5,73±0,11	5,95±0,15	0,08 (2,58%)	0,68
Кр, мкмоль/л	75,30±1,31	77,92±1,62	1,97 (2,62%)	0,163
ККр, мл/мин	97,67±2,90	90,07±2,22	-7,35 (-7,52%)	0,0006
Показатели, характеризующие углеводный обмен				
Глюкоза, ммоль/л	10,46±0,37	9,00±0,28	-1,24 (-11,85%)	0,000035
HbA1c, %	8,70±0,15	7,28±0,1	-1,42 (-16,3%)	0,0004
С-пептид, ммоль/л	1,09±0,90	1,02±0,07	-0,07 (-3,32%)	0,0003
Инсулин, пмоль/л	106,20±10,3	98,08±13,9	-8,12 (-11,77%)	0,03
Глюкагон, пг/мл	23,67±0,70	22,39±0,77	-1,28 (-5,31%)	0,01
СЖК, ммоль/л	0,51±0,01	0,42±0,02	-0,09 (-17,64%)	0,001

Результаты

По среднему уровню изучаемых лабораторных показателей пациенты почти не отличались от контингента исследований со схожими критериями отбора [6] (таблица 2).

Показатели, характеризующие углеводный обмен, – инсулин, глюкагон, С-пептид, достоверно улучшились под воздействием стандартного лечения СД, свободные жирные кислоты (СЖК) также имели положительную динамику.

Возраст, пол, длительность заболеваний и другие клинические характеристики не влияли на динамику анализируемых показателей.

Показатели липидограммы, несмотря на проводимую терапию, значимо не изменились. Целевых уровней этих параметров [4] не удалось достигнуть ни у одного больного. Динамика показателей липидограммы существенно не зависела, от наличия АГ, перенесенного ИМ, ФП.

Динамика уровня общего холестерина (ОХС) крови зависела от наличия ожирения (Ож). У большинства пациентов с Ож уровень ОХС через 12 мес. достоверно ($p=0,005$) снизился в среднем на 5,5%, а у пациентов без Ож недостоверно повысился на 1,4%, притом, что рекомендации по терапии статинами в обеих группах (гр.) не отличались.

При корреляционном анализе достоверная связь с исходными лабораторными показателями была установлена только в отношении изменения уровня ОХС. На его динамику оказывали небольшое обратное “влияние” содержание мочевины в сыворотке крови

($r=-0,33$), исходный уровень ОХС ($r=-0,49$) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) ($r=-0,48$).

На протяжении 12 мес. достоверно ($p<0,05$) изменились креатининурия, клиренс креатинина (ККр). Стадия (стд.) ХБП у 14 (11,5%) пациентов изменилась в лучшую сторону, у 12 (9,8%) – в худшую, у остальных больных этот показатель остался на прежнем уровне. Средние значения остальных лабораторных параметров значимо не изменились, хотя и отмечались существенные индивидуальные колебания, часть из которых зависела от некоторых клинических и исходных лабораторных характеристик.

У пациентов с 1 стд. ХБП за время наблюдения увеличилась масса тела (МТ), а пациенты со 2 и 3 стд. потеряли в весе, причем пациенты с 3 стд. ХБП – в среднем на 2,25 кг.

Одним из клинических факторов, влияющих на изменение изучаемых показателей, оказалась ФП. Выяснилось, что пациенты с ФП в среднем имели отрицательную динамику тех показателей, которые касались степени (ст.) выраженности поражения почек. Например, показатель экскреции альбумина с мочой существенно увеличился, в то время как у пациентов без ФП снизился. У показателя отношения альбумина (Алб) к Кр (Алб/Кр) в моче также отмечена отрицательная динамика (значимое увеличение) у пациентов с ФП по сравнению с пациентами без нее, у которых оно незначительно снизилось (таблица 3).

Следует отметить, что на первом визите показатели МАУ не отличались у пациентов с ФП и без нее –

32 мг/л и 30 мг/л, соответственно ($p=0,92$), так же как показатель Алб/Кр в моче — 36,4 мг/мкмоль и 28,8 мг/мкмоль, соответственно ($p=0,74$).

Наличие в анамнезе перенесенного ИМ значимо отразилось ($p=0,03$) на 12-месячной динамике уровня Кр в моче. У пациентов, перенесших ИМ, уровень Кр в моче снизился на 33,6%, у больных, без ИМ в анамнезе, вырос на 5,4%. Достоверные различия между пациентами таких гр. в начале исследования по уровню Кр в моче отсутствовали ($p=0,177$).

Длительность АГ оказалась взаимосвязана с динамикой Алб/Кр, обнаружена достоверная прямая слабая связь ($r=0,22$).

Через 12 мес. на фоне проводимой терапии целевого уровня артериального давления (АД) [3] удалось достичь у 49 (40,2%) пациентов. Было показано, что достижение оптимального АД в определенной мере ($p=0,09$) ассоциировалось с благоприятными изменениями уровня МАУ. У тех пациентов, у кого целевой уровень АД был достигнут, уровень альбумина в моче снизился в среднем на 65,5%. У тех, у которых достичь целевого уровня АД не удалось — на 48,1%.

Наличие Ож было достоверно ($p=0,05$) связано с динамикой такого ФР прогрессирования ХБП как Алб/Кр в моче. У пациентов без Ож этот показатель через 12 мес. терапии снизился на 59,8%, тогда как у пациентов с Ож — только на 34%, т. е., отмечалось менее значимое улучшение по этому параметру. При первом обследовании показатель Алб/Кр в моче несколько больше ($p=0,08$) у пациентов с Ож, чем у больных без него — 24,17 мг/мкмоль и 71,4 мг/мкмоль, соответственно. Уровень ОХС не имел статистически достоверных отличий у пациентов с Ож и без него ($p=0,34$) при первом обследовании.

При изучении изменений std. ХБП за время наблюдения, было обнаружено, что у 19,2% пациентов с изначальной 1 std. через год на фоне лечения std. ХБП увеличилась. У пациентов со 2 и 3 std. прогрессирование стадии ХБП отмечалось у 3,5% и 0%, соответственно. У большинства пациентов std. ХБП осталась на прежнем уровне. На изменения std. ХБП статистически значимо не влияли никакие исходные показатели. Улучшились количественные показатели СКФ, но не изменилась std. ХБП у одного пациента с 1 std., у 21,05% больных со 2, и у 16,67% с исходной 3 std. ХБП.

Было обнаружено, что существует достоверная зависимость между исходной std. ХБП и динамикой уровня Кр мочи ($p<0,037$), соотношения Алб/Кр в моче ($p<0,028$), Кр сыворотки крови ($p<0,037$), расчетного ККр ($p<0,0008$), липопротеидов высокой плотности (ЛВП) ($p<0,025$). Динамика лабораторных показателей в зависимости от стадии ХБП показана в таблице 4.

Была проанализирована корреляционная взаимосвязь исходных количественных значений лабораторных показателей и динамики показателей прогрес-

Таблица 3

Динамика показателей МАУ и Алб/Кр у больных АГ + СД-2 в зависимости от наличия ФП

Изучаемые показатели	ФП+ (n=15)		ФП– (n=107)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Динамика МАУ	+66,46	+321%	-12,81	-53,54%
Динамика Алб/Кр	+82,38	+338%	-8,83	-6,9%

сирования ХБП. Статистически значимые корреляции отсутствовали.

Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на адекватные врачебные назначения препаратов на протяжении 12 мес., у пациентов отмечалась как положительная, так и отрицательная динамика лабораторных и клинических показателей, являющихся маркерами ФР ССО и ХБП. С одной стороны, это может свидетельствовать об эффективности терапии СД-2 (снижение уровня глюкозы крови, HbA1c, инсулина, С-пептида, глюкагона); с другой — о недостаточной комплаентности этой когорты больных: отсутствие положительной динамики липидного спектра крови и полного контроля АГ на фоне рекомендуемых адекватных доз препаратов. Последнее характерно для реальной практики, и представленный контингент можно считать типичным, а АГТ и липидснижающую терапию (ЛСТ) — “агрессивной”.

В этом же контексте можно рассматривать и зависимость изменений ОХС от Ож. Недостоверная динамика уровня ОХС в течение года у пациентов без Ож и положительная — у пациентов с Ож, также в определенной мере предсказуема. Известно, что проблема приверженности пациентов длительной фармакотерапии возникает, прежде всего, в тех случаях, когда отсутствует ярко выраженная клиническая симптоматика заболевания и имеется необходимость в постоянном, часто на протяжении всей жизни, приеме лекарств [7]. Видимо, поэтому у пациентов без Ож повышение уровня ОХС вполне можно соотносить с недостаточно регулярным приемом статинов. Можно лишь предполагать это, поскольку комплаинс в данной работе не изучался.

С динамикой уровня ЛВП оказалась взаимосвязанной исходная std. ХБП. У пациентов с 1 std. ХБП их уровень значительно вырос, в то время как с увеличением std. ХБП процент прироста ЛВП был менее выраженным. Можно предположить, что такая взаимосвязь обусловлена нарушением метаболизма липопротеидов, которое усугубляется с нарастанием ХБП [8]. Установлено, ХБП усиливает резистентность к инсулину (ИР), способствует продукции триглицеридов (ТГ) в печени, а, значит, не может не отражаться

Таблица 4

Динамика параметров, отражающих факторы ССР, состояние почек, углеводного обмена у пациентов с АГ + СД-2 в зависимости от исходной стд ХБП

Параметр	1 std. ХБП		2 std. ХБП		3 std. ХБП		p*
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Показатели, характеризующие ССР							
ОХС, ммоль/л	-0,15	-2,23%	-0,24	-4,68%	-0,11	-1,97%	0,138
ТГ, ммоль/л	-0,13	-5,72%	-0,21	-10,50%	0,44	27,1%	0,42
ЛВП, ммоль/л	0,16	13,9%	0,03	4,13%	0,01	0,77%	0,025
Параметры, характеризующие состояние почек							
МАУ, мг/л	-12,12	-51,70%	-22,10	-72,80%	-51,75	-44,30%	0,28
Алб/Кр в моче, мг/мкмоль	-6,96	-31,60%	-16,73	-63,00%	-85,50	-56,40%	0,028
Креатининурия, мкмоль/л	-0,63	-6,41%	-0,29	-2,75%	7,90	115,00%	0,037
Кр, мкмоль/л	4,72	8,63%	-1,19	-0,98%	-5,83	-6,48%	0,026
Мочевина, ммоль/л	0,39	7,13%	0,07	1,37%	1,22	16,87%	0,27
ККр, мл/мин	-10,85	-9,61%	1,86	2,36%	5,00	9,00%	0,0008
Показатель, характеризующий углеводный обмен							
HbA1c, %	-1,12	-14,10%	-0,96	-12,47%	-1,93	-21,90%	0,05

Примечание: *p – статистическая зависимость изменений лабораторных показателей от исходной стд. ХБП.

на синтезе ЛВП. Следовательно, проводимого не слишком агрессивного лечения статинами у пациентов с нарушением функции почек было недостаточно для того, чтобы уровень антиатерогенных липидов повысился адекватно, особенно на фоне ХБП 2–3 стд.

В ходе исследования выяснилось, что на динамику показателей ОХС негативно влияют исходный уровень маркеров ССР, в т. ч. и первоначальный уровень ОХС. И хотя эта взаимосвязь не сильно выражена, можно полагать, что чем тяжелее расстройства липидного обмена, тем меньше шансов на достижение оптимальных показателей на фоне рутинного лечения у больных с сочетанной патологией.

Установленные ассоциации особенностей изменений функционального состояния почек и клинических характеристик пациентов, очевидно, были вполне закономерными. Выраженная отрицательная динамика показателей, касающихся стд. поражения почек, у пациентов с ФП, возможно, объясняется дополнительным повреждением клубочкового аппарата почек нерегулярным и сниженным кровотоком, а также более отчетливыми проявлениями системной воспалительной реакции на фоне ФП [9], которая может быть одним из факторов прогрессирования нефропатии, в т. ч. и у представленных пациентов.

Известно, что МАУ чаще наблюдается у пациентов с АГ, не получающих достаточного лечения [10]. Несомненным доказательством взаимосвязи положительной динамики лабораторных показателей и проводимой терапии является и тот факт, что у тех пациентов, у которых величина АД была стабилизирована, значительно ниже стал уровень МАУ по сравнению с теми пациентами, у кого уровень АД оставался

повышенным. Последнее не является неожиданным фактом, и именно поэтому во всех предлагаемых программах терапии пациентов с АГ и МАУ подчеркивается необходимость жесткого контроля АД [3].

Негативное влияние наличия Ож на динамику такого ФР прогрессирования ХБП как Алб/Кр мочи, вероятно, вызвано тем, что Ож ассоциируется с усиленной экскрецией альбумина с мочой [4, 11]. Эта взаимосвязь обусловлена повышенным почечным плазматоксом и гиперфильтрацией, характерными для больных с Ож. Все это, очевидно, препятствует достижению терапевтического эффекта и способствует прогрессированию ХБП.

Отрицательное влияние ИМ в анамнезе на динамику такого показателя, как экскреция Кр с мочой можно объяснить тем, что развитие атеросклероза у таких пациентов не только привело к острому сердечно-сосудистому событию (ССС), но и способствовало уменьшению почечной фильтрации, вследствие чего снизился уровень экскреции Кр с мочой. В данном случае вряд ли можно однозначно судить о кардиоренальном синдроме, т. к. больных с выраженной ХСН в представленную работу не включали, но общность ФР и патогенеза дезадаптивного ремоделирования почечной ткани, сосудистой стенки и миокарда позволяет предположить существование кардиоренальных взаимодействий [12].

В целом ФП, Ож и перенесенный ИМ можно отнести к маркерам более активного прогрессирования ХБП и усугубления ССР у пациентов с АГ + СД.

Изменения функции почек неоднозначно зависели от стд. ХБП. У пациентов с исходной 3 стд. ХБП повысился уровень Кр в моче, в то время как у пациентов с 1 и 2 стд. экскреция Кр с мочой снизилась.

Соответственно этому изменился и уровень Кр сыворотки крови у пациентов с разной стд. ХБП. Была также выявлена взаимосвязь динамики показателя Алб/Кр в моче и исходной стд. ХБП. Если у больных со 2 и 3 стд. этот показатель существенно улучшился примерно одинаково, то у пациентов с 1 стд. он снизился менее значимо. Это, вероятно, объясняется большей “чувствительностью” к терапии пациентов с более выраженными патологическими сдвигами ввиду потенциальной амплитуды реверсии [13].

Таким образом, у пациентов с АГ + СД-2 на фоне жесткого контроля гликемии таблетированными ССП, а также рутинного лечения АГП и статинами в течение 12 мес. достоверно улучшились показатели, характеризующие углеводный обмен и функцию поджелудочной железы, однако показатели липидного обмена значимо не изменились, а характеристики функционального состояния почек в целом имели достоверно отрицательную динамику. Причем динамика изучаемых показателей зависела от стд. ХБП, тяжести кардиальной патологии и была не однонаправленной, а подчас и “парадоксальной”. Это подчеркивает необходимость дифференцированно, исходя из конкретной клинической ситуации, подходить к степени

агрессивности лечения пациентов с сочетанием АГ + СД-2 + начальных стд. ХБП, учитывая исследуемые в этой работе факторы.

Выводы

У большинства пациентов с АГ + СД-2 на фоне адекватного контроля гликемии, но неагрессивной АГТ и использования статинов в течение 12 мес. отмечена незначимая динамика факторов ССР и существенная тенденция к ухудшению показателей, отражающих функциональное состояние почек.

На фоне АГ + СД-2 показатели состояния почек в течение 1 года разнонаправленно изменялись в зависимости от таких факторов как Ож, перенесенный ИМ, ФП и исходной стд. ХБП, причем наиболее негативно при более выраженной стд. болезни.

У пациентов АГ + СД-2 наличие Ож ассоциировалось с достоверным снижением уровня ОХС крови на фоне рутинной терапии статинами, тогда как у пациентов без Ож уровень ОХС в конце 12 мес. существенно не изменился. Также на изменение этого показателя в течение года влияли некоторые исходные лабораторные маркеры: уровень ОХС, ЛНП, мочевины сыворотки крови.

Литература

1. Sampanis C, Zamboulis C. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. Hippokratia 2008; 12 (2).
2. Smirnov AV, Dobronravov AV, Kayukov IG. Kardiorenal continuum: the pathogenetic basis of preventive nephrology. Nephrology 2005;9 (3):7–15. Russian (Смирнов А. В., Добронравов А. В., Каюков И. Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология 2005; 9 (3):7–15).
3. Recommendations about preventive maintenance, diagnostics and treatment of an arterial hypertension. The Russian recommendations (the second revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6) (the Appendix 2). Russian (Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6) (Приложение 2)).
4. Diagnostics and correction of lipid disorders with the purpose of prophylaxis and treatment of atherosclerosis. Russian Guidelines. V revision. Russian Journal of Cardiology, 2012;4(96):1-32. Suppl. 1; Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. Российский кардиологический журнал 2012;4(96):1-32, Приложение 1).
5. Shilov AM, Avshalumov AS, Markovsky VB, et al. Risk factors of cardiovascular complications at patients with the superfluous weight of a body combined with an arterial hypertension and their correction. RMJ Endokrinologija 2009; 10 (349):2–7. Russian (Шилов А. М., Авшалумов А. Ш., Марковский В. Б. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с артериальной гипертензией и их коррекция. РМЖ Эндокринология 2009; 10 (349):2–7).
6. Jazdzinsky M. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 2009;11:611–22.
7. Nedogoda SV, Tsoma VV, Ledjaeva AA. Adherence to therapy statins and possibility of its improvement in the conditions of real clinical practice. RMJ Cardiology 2009; 17 (18):1086–90. Russian (Недогода С. В., Цома В. В., Ледяева А. А. Приверженность к терапии статинами и возможность ее улучшения в условиях реальной клинической практики. РМЖ Кардиология 2009; 17 (18):1086–90).
8. Shoji T, Abe T, Matsuo H, et al. Chronic Kidney Disease, Dyslipidemia, and Atherosclerosis. J Atheroscl Thromb 2012; 19 (4):299–315.
9. Tselujko VI, Lozovaja TA. Feature a profile of cytokine at patients with paroxysms of fibrillation of auricles at an ischemic heart trouble and warm insufficiency “Ukrainsky cardiology magazine” 2007; 4:18–23. Russian (Целуйко В. И., Лозовая Т. А. Особенности цитокинового профиля у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности “Український кардіологічний журнал” 2007; 4:18–23).
10. Muhih NA, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Microalbuminuria – an integrated marker cardiorenal mutual relations at arterial hypertension. Consilium medicum 2007; 09 (5): 13–9. Russian (Мухин Н. А., Фомин В. В., Моисеев С. В. и др. Микроальбуминурия – интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии. Consilium medicum 2007; 09 (5):13–9).
11. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, et al. The Effects of Weight Loss on Renal Function in Patients with Severe Obesity. J Am Society of Nephrology 2003; 14:1480–6.
12. Kobalava Zh. D. Villevalde S. V., Moiseev V. S. Cardiovascular disease and functional state of the kidneys. Russian journal of cardiology, 2013; 4 (102): 33-37. Russian (Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Моисеев В. С. Сердечно-сосудистые заболевания и функциональное состояние почек. Российский кардиологический журнал, 2013; 4 (102): 33-37).
13. Vlasov VV. Epidemiologija: The studies grant for high schools. V. V. Vlasov. – 2 edition corrected. – M: GEOTAR-MEDIA, 2005. 464 p. Russian (Власов В. В. Эпидемиология: учеб. Пособие для вузов/ В. В. Власов. – 2-е изд. испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа 2005; 464 с).

Значение отдельных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле для выявления тяжести стенотического поражения коронарных артерий

Марцевич С. Ю.^{1,2}, Толпыгина С. Н.¹, Малышева А. М.¹, Полянская Ю. Н.¹, Гофман Е. А.¹, Лерман О. В.¹, Мазаев В. П.¹, Деев А. Д.¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России; ²Кафедра доказательной медицины ГБОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Определить ценность показателей и интегральных индексов (ИИ) пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН): Дьюка (ИД), индекса центра профилактической медицины (ИЦПМ) и модифицированного ИЦПМ (МИЦПМ) для диагностики степени поражения коронарного русла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включались все пациенты (n=260) с диагнозом ИБС при поступлении, которым проводилась коронароангиография (КАГ) и ПДФН на тредмиле в период с 01.01.2004г по 31.12.2007г, постоянно проживающие в г. Москва или Московской области.

Результаты. Выявлена статистически значимая зависимость при сопоставлении основных параметров ПДФН с обширностью поражения коронарных артерий (КА): с увеличением количества КА со стенозами увеличивалась частота болевого синдрома, количества проб с положительным результатом и депрессией сегмента ST>1мм, уменьшалось общее время ПДФН. Аналогично с увеличением степени риска на основании значения индексов ПДФН (ИД,

ИЦПМ, МИЦПМ) увеличивалось количество КА со стенозами. Наибольшую предсказательную ценность поражения КА показал МИЦПМ.

Заключение. В работе важными для оценки тяжести ИБС оказались такие показатели, как положительный результат теста на тредмиле, болевой синдром за грудиной, как причина прекращения ФН, депрессия сегмента ST>1 мм на ЭКГ, а также общая малая продолжительность ПДФН. ИИ ПДФН в целом показали высокую диагностическую ценность в выявлении ИБС. Наибольшую предсказательную ценность тяжести поражения КА атеросклеротическим процессом имел МИЦПМ, подтвердив свое значение для оценки тяжести ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, проба с дозированной физической нагрузкой, интегральные индексы, неинвазивная диагностика атеросклероза.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 22-28
Поступила 07/06-2013
Принята к публикации 04/07-2013

Value of specific parameters and integrative indices of treadmill test for the assessment of coronary stenosis severity

Martsevich S. Yu.^{1,2}, Tolpygina S. N.¹, Malysheva A. M.¹, Polyanskaya Yu. N.¹, Gofman E. A.¹, Lerman O. V.¹, Mazaev V. P.¹, Deev A. D.¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²Evidence-Based Medicine Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To assess the value of specific parameters and integrated indices (II; such as Duke Index (DI), Centre for Preventive Medicine Index (CPMI), and modified CPMI) of the treadmill test in the diagnostics of coronary stenosis severity among patients with stable coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included all patients (260 permanent residents of Moscow City or Moscow Region) who were admitted to the State Research Centre for Preventive Medicine with the CHD diagnosis and who underwent coronary angiography (CAG) and treadmill test in the period between January 1st 2004 and December 31st 2007.

Results. There were statistically significant associations between the main treadmill test parameters and the severity of coronary artery (CA) atherosclerosis. The larger number of stenosis-affected CA was associated with a higher prevalence of chest pain and treadmill tests with positive results and ST segment depression >1 mm, as well as with a decreased total duration of treadmill test. Similarly, the increased risk,

as assessed by treadmill test indices (DI, CPMI, and modified CPMI), was linked to an increased number of stenosis-affected CA. Modified CPMI demonstrated the highest diagnostic value for the assessment of coronary atherosclerosis severity.

Conclusion. The treadmill test parameters which demonstrated their diagnostic value for the assessment of CHD severity included the following: positive test results, retrosternal chest pain as the reason for test discontinuation, ST segment depression >1mm, and short total duration of the test. Overall, all II demonstrated their high value in CHD diagnostics. Modified CPMI was the most effective II in the assessment of CA atherosclerosis severity.

Key words: coronary heart disease, treadmill test, integrative indices, non-invasive diagnostics of atherosclerosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 22-28

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (499) 553-68-13

e-mail: amalysheva@nicpm.ru

[Марцевич С. Ю.¹ – д. м. н., проф., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ² – проф. кафедры доказательной медицины, Толпыгина С. Н.¹ – к. м. н., в. н. с. отдела, Малышева А. М.¹ – к. м. н., м. н. с. лаборатории клинических испытаний лекарственных препаратов отдела профилактической фармакотерапии, Полянская Ю. Н.¹ – н. с. лаборатории, Гофман Е. А.¹ – м. н. с. отдела, Лерман О. В.¹ – к. м. н., с. н. с. отдела, Мазаев В. П.¹ – д. м. н., проф., руководитель отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Деев А. Д.¹ – к. ф. –м. н., заведующий лабораторией биостатистики отдела эпидемиологии ХНИЗ].

Актуальность

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения России. Смертность от ИБС среди мужчин и женщин трудоспособного возраста в 2009г составила 166,0 и 23,3 на 100 тыс. человек, соответственно [1]. Ранняя и своевременная диагностика ИБС и выявление преходящей ишемии миокарда чрезвычайно важны в клинической практике для выделения больных, направляемых на коронароангиографию (КАГ). Наиболее распространенным и доступным методом неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза являются стресс-тесты под контролем электрокардиограммы (ЭКГ). При сопоставлении результатов проб с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) с данными КАГ было показано, что толерантность к физической нагрузке (ТФН) у больных ИБС снижается по мере увеличения степени (ст.) и числа пораженных коронарных артерий (КА), а сочетание низкой ТФН с клиническими и ЭКГ признаками преходящей ишемии миокарда — достоверные показатели стенозирующих изменений КА [2]. Вместе с тем, в другом исследовании [4] продемонстрировано, что у лиц, направляемых на КАГ, у которых лечащими врачами поставлен диагноз “ИБС, стабильная стенокардия напряжения”, далеко не всегда можно обнаружить значимые изменения в КА. В большинстве случаев [3] об отсутствии существенных изменений в КА у этих больных можно судить заранее, по результатам ПДФН. Соответственно, отпадает необходимость в КАГ [4].

В связи с тем, что тредмил тест (ТТ) наиболее часто используется с целью диагностики ИБС, исследователи предлагают различные методы его усовершенствования с целью повышения надежности результатов. Было предложено использовать три параметра для определения выраженного коронарного стеноза: индуцированная нагрузкой максимальная депрессия сегмента ST, дисперсия QT немедленно после нагрузки и индекс QRS [5].

Для диагностики ИБС с помощью ТТ были предложены интегральные индексы (ИИ). Был предложен компьютерный алгоритм оценки вероятности значимого коронарного стеноза, который способствует более рациональной оценке и принятию решения о КАГ [6]. При расчете индекса учитывается максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС), достигнутые метаболические единицы (METs), развитие симптомов стенокардии и депрессии сегмента ST во время проведения ФН, а также возраст, пол и наличие стенокардии напряжения.

Наиболее известен индекс Дьюка (ИД), который позволяет стратифицировать пациентов на группы (гр.) риска смерти [3]. При расчете ИД

учитывается продолжительность ПДФН, смещение сегмента ST, уровень стенокардии, возникающей при ПДФН.

Другой индекс — Индекс Мориса (Morise score) впервые был разработан для диагностики ИБС у лиц с клиническими симптомами заболевания [7]. Индекс рассчитывается с учетом клинических показателей — симптомы стенокардии, наличие диабета (СД), традиционных факторов риска (ФР) и др., и показателей ФН — депрессия сегмента ST, максимальная ЧСС. Было показано, что этот индекс может быть полезным при диагностике ИБС.

Было предложено с помощью индекса VA (VA score), включающего клинические параметры: возраст, наличие СД, гиперхолестеринемии (ГХС), стенокардии напряжения, и показатели ТТ: максимальная ЧСС, возвращение сегмента ST в фазу отдыха, улучшить использование критериев ЭКГ во время нагрузочного теста для диагностики ИБС, показав высокую чувствительность и специфичность индекса: 94% и 92%, соответственно [8].

В России в 2003г разработан прогностический индекс Центра профилактической медицины (ИЦПМ), использующийся для оценки тяжести поражения КА при ИБС и стратификации пациентов на гр. риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [9].

В 2008г для оценки степени тяжести ишемического поражения КА был предложен модифицированный ИЦПМ (МИЦПМ), где учитываются как результаты ТТ, так и фракция выброса (ФВ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), а также возраст, пол, наличие стенокардии напряжения и ее класс, острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе [10, 11]. Вычисление данного индекса направлено на выявление степени тяжести ишемического поражения и количества КА, пораженных атеросклеротическим процессом.

Цель — сравнить ценность различных показателей и ИИ ТТ, в т. ч. МИЦПМ, для диагностики степени поражения коронарного русла у больных стабильной ИБС.

Материал и методы

Исследование является частью исследования ПРОГНОЗ-ИБС [12, 13] с участием всех пациентов с диагнозом ИБС, которым проводилась КАГ во время госпитализации в Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (ГНИЦПМ).

Критерии включения пациентов в исследование ПРОГНОЗ:

- Пациенту проводилась КАГ и/или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в период с 01.01.2004г по 31.12.2007г, во время госпитализации в ГНИЦПМ.

Критерии исключения:

- Пациент не проживает постоянно в г. Москве или Московской области.

Критерии включения пациентов в данное субисследование:

- пациент базы данных исследования ПРОГНОЗ
- проведение ЭхоКГ и ПДФН – ТТ во время госпитализации с диагностической целью или для оценки ТФН до проведения КАГ/ЧКВ.

Показаниями к проведению ТТ служили рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов [14]. ПДФН во время госпитализации проводили на тредмиле по протоколу, разработанному в ГНИЦ ПМ для научной и практической деятельности [15]. ЭКГ в процессе ПДФН регистрировалась непрерывно в 12 стандартных отведениях и оценивалась по интегральным комплексам, генерируемым программой обработки ЭКГ. В базу данных вносились анамнестические и клинично-инструментальные показатели пациентов на момент госпитализации, в т. ч. показатели ТТ, а именно:

– результат ПДФН (положительный, отрицательный, сомнительный, толерантность) [16],

Критерии положительного ТТ: появление клинических признаков (типичный приступ стенокардии или ее эквивалент) в сочетании с ЭКГ-признаками ишемии миокарда: депрессия сегмента ST горизонтального или косонисходящего типа глубиной $\geq 1,0$ мм, измеренная на расстоянии 80 мс, при ЧСС < 125 уд./мин или 60 мс при ЧСС > 125 уд./мин, от точки “j”.

Критерии отрицательного ТТ: отсутствие регистрации в любом из 12 отведений ЭКГ горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST глубиной $\geq 1,0$ мм на расстоянии 60–80 мс от точки “j” во время ФН или после ее окончания в сочетании с отсутствием типичного ангинозного приступа.

Критерии сомнительной пробы с ФН на тредмиле: возникновение типичного ангинозного приступа не сопровождается горизонтальной/косонисходящей депрессией сегмента ST глубиной $\geq 1,0$ мм на расстоянии 60–80 мс от точки “j”, или типичный ангинозный приступ не сопровождается депрессией сегмента ST ≥ 1 мм хотя бы в одном отведении.

У пациентов, находящихся на антиангинальной терапии, при недостижении ими критериев положительной пробы, оценивали ТФН на основании времени нагрузки и достигаемой мощности нагрузки: < 6 мин (2,4–4,3 METs) – низкая, 6–12 мин (5,7–7,0 METs) – средняя, ≥ 12 мин ($> 8,4$ METs) – высокая переносимость.

– принимаемая антиангинальная терапия (если есть) с указанием классов препаратов,

– продолжительность ФН в мин и достигнутая мощность в METs,

– ЧСС до ФН и максимальная ЧСС,

– выраженность стенокардии: отсутствие, не требовала прекращения ФН, требовала прекращения ФН, требовала приема нитроглицерина,

– исходное смещение сегмента ST и смещение сегмента ST на высоте ФН, тип депрессии сегмента ST (горизонтальный, косонисходящий, косовосходящий), число отведений, в которых сместился сегмент ST,

– максимальное систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) в процессе проведения ТТ,

– причина прекращения теста,

ПДФН прекращалась при достижении субмаксимальной ЧСС или приступа стенокардии, требующего

остановки пробы, у пациентов на “чистом фоне” или для оценки ТФН у пациентов, находящихся на антиангинальной терапии. Проба также прекращалась при появлении других признаков [16].

– ИД [17], который включает в расчет продолжительность ТТ, максимальное отклонение сегмента ST, выраженность стенокардии в баллах (0/1/2) [3],

ИД рассчитывается по следующей формуле:

$DTS = T - (5 \times ST) - (4 \times \text{angina})$, где

DTS – значение индекса Дьюка; T – продолжительность ТТ в мин; ST – максимальное отклонение от изолинии сегмента ST, зарегистрированное в процессе теста (мм); angina – выраженность стенокардии в баллах. Выраженность стенокардии оценивалась следующим образом: 0 – отсутствие стенокардии, 1 – боль, не ограничивающая ФН, 2 – боль, являющаяся причиной остановки теста.

Шкала ИД распределяет пациентов на гр. низкого (≥ 4), среднего (от -10 до $+4$) и высокого (< -10) риска общей и сердечно-сосудистой смерти.

– ИЦПМ, при расчете которого используют продолжительность пробы, максимальную ЧСС, выраженность стенокардии в баллах (0/1/2/3) [9],

$ИЦПМ = T + HR/10 - \text{angina} \times 5$, где T – продолжительность ПДФН в мин; HR – ЧСС_{max} (в мин); angina – выраженность стенокардии в баллах, где 0 – отсутствие болевых ощущений; 1 – четко осязаемая боль, не требующая прекращения ФН; 2 – боль, требующая, как правило, прекращения ФН или снижения ее темпа; 3 – сильная боль, требующая применения нитроглицерина [15]. ИЦПМ позволяет разделить пациентов на гр. низкого (> 12), среднего (от -4 до $+12$) и высокого (< -4) риска ССО.

– МИЦПМ, который включает показатели ПДФН: продолжительность, максимальную ЧСС, выраженность боли в баллах (0/1/2); а кроме того, другие клинические характеристики: ФВ ЛЖ, возраст, пол, перенесенный ОИМ, класс стенокардии напряжения [10, 11].

$ИИ = (T + ЧСС_{max}/100 - 5 \times ВБ) + 0,6 \times ФВ$, где T – продолжительность ПДФН (мин), ЧСС_{max} – достигнутая максимальная ЧСС (уд./мин), ВБ – выраженность боли в баллах (0/1/2) при ФН, ФВ – фракция выброса (%).

Затем вычисляли прогностический МИЦПМ по формуле: $МИЦПМ = 0,02 \times В - 3,79 \times П + 0,04 \times (П - 1) \times В + 1,02 \times ИМ + 1,13 \times ВБ2 + 1,8 \times ФК2 + 2,09 \times ФК3 + 1,42 \times ИПН + 0,42 \times ИПУ$, где В – возраст (в годах), П – пол (1 – мужской, 2 – женский), ИМ – перенесенный ИМ (0 – нет, 1 – да), ВБ2 – выраженность боли при нагрузке, оцениваемая в 2 балла, ФК2 – стенокардия напряжения 2ФК в баллах (0 – нет, 1 – да), ФК3 – стенокардия напряжения 3ФК в баллах (0 – нет, 1 – да). ИПН – индикаторные переменные принадлежности к низким значениям индекса ИИ (если ИИ $\leq 31,5$, то ИПН=1, в остальных случаях ИПН=0). ИПУ – индикаторные переменные принадлежности к умеренным значениям индекса ИИ (если $31,5 < ИИ \leq 41,6$, то ИПУ=1, в остальных случаях ИПУ=0); $ПИ = 0,02 \times В - 3,79 \times П + 0,04 \times (П - 1) \times В + 1,02 \times ИМ + 1,13 \times ВБ2 + 1,8 \times ФК2 + 2,09 \times ФК3 + 1,42 \times ИПН + 0,42 \times ИПУ$.

Модифицированный ИЦПМ $\leq -1,25$ предполагает отсутствие гемодинамически значимых поражений КА, при значении $-1,25 < МИЦПМ < 0,66$ вероятно поражение 1 КА, при показателе МИЦПМ $\geq 0,66$ вероятно поражение не менее 2 КА.

При внесении результатов КАГ изменения в КА оценивали с учетом ст., локализации и распространенности

стенозирующего поражения. Выделяли следующие варианты состояния основных КА:

- отсутствие стенотического поражения;
- наличие любого стеноза;
- наличие гемодинамически значимого стеноза, при этом за значимое поражение принималось сужение просвета КА $\geq 50\%$ [18];
- тотальная окклюзия (сужение КА на 100%).

Каждой из крупных КА было приписано понятие “бассейна”, кровоснабжающего определенные зоны миокарда. Для анализа учитывалась сумма любых стенозов и сумма гемодинамически значимых (сужение просвета КА на $\geq 50\%$) стенозов в различных бассейнах КА. В соответствии с критериями [18] о наличии ИБС по данным КАГ судили в том случае, если, по крайней мере, в одном бассейне крупной КА выявлялся стеноз на $\geq 50\%$.

Поражению каждого бассейна соответствовало наличие изолированного или множественных стенозов в любом отделе каждой из крупных КА: передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ), огибающая ветвь (ОВ), правая КА (ПКА), одновременно двух- или трехсосудистый стеноз принимался как поражение 2 или 3 бассейнов, соответственно. Наличие стеноза основного ствола левой КА принималось как поражение сразу двух бассейнов (ОВ и ПМЖВ).

Анализ полученных результатов проводился в соответствии со стандартными методами вариационной статистики с помощью пакета анализа данных SAS в версии 6.12 (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для каждого показателя, измеряемого в количественной шкале, определялись среднее значение, стандартная ошибка, среднее квадратичное отклонение, интервал вариации (минимум и максимум). Категорические показатели обрабатывались при помощи кросс-табуляции с применением асимптотического χ^2 Вальда или точного критерия Фишера. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

В анализ субисследования вошли 260 пациентов (204 мужчин, 56 женщин), средний возраст $-57,5 \pm 0,6$ лет (30–85 лет), 60% пациентов были < 60 лет. Основные демографические характеристики 260 пациентов на момент госпитализации приведены в таблице 1.

Почти половина пациентов ($n=125$) имели ОИМ в анамнезе, из них $\sim 15\% \geq 2$ ОИМ. До настоящей госпитализации 25 человек перенесли ЧКВ, 13 – коронарное шунтирование (КШ). Среди самых распространенных ФР были наличие АГ (80%), ГХС (82%), отягощенная наследственность (ОН) (49%), курение (30%).

По результатам КАГ наличие какого-либо стеноза КА диагностировали у 240 (92,3%) пациентов, из них 43 женщины (76,8% всех женщин) и 197 мужчин (96,7% всех мужчин). Отсутствие какого-либо стеноза КА было выявлено у 20 (7,7%) пациентов, из них у 13 женщин (23,2% из всех женщин) и 7 мужчин (3,3% из всех мужчин) ($p < 0,01$). Наличие значимого стеноза в бассейнах КА по результатам КАГ было обнаружено у 209 (80,4%) пациентов, из них 37 жен-

Таблица 1

Основные демографические характеристики 260 пациентов с ПДФН во время госпитализации

Мужчины, n (%) / женщины, n (%)	204 (78,5) / 56 (21,5)
Средний возраст пациентов, лет	$57,5 \pm 0,6$
Мужчины/женщины, лет	$57,5 \pm 0,7 / 57,7 \pm 1,1$
Пациенты < 60 лет, n (%)	156 (60,0)
(мужчины/женщины), n	(125/31)
Образование (среднее/среднее специальное/высшее/неизвестно)	24/52/164/20
Работающие, n (%)	180 (69,2)

щин (66,0% всех женщин) и 172 мужчин (84,3% всех мужчин). Распространенность стенотического поражения бассейнов КА представлена на рисунке 1. Распространенность стенотического поражения КА увеличивалась пропорционально возрасту пациентов; у мужчин в более раннем возрасте ($p < 0,05$).

Выявлена статистически значимая зависимость при сопоставлении основных параметров ПДФН с обширностью поражения коронарного русла. Количество ПДФН с положительным результатом и депрессией сегмента ST > 1 мм, особенно косонисходящего типа, нарастает с увеличением распространенности любых изменений КА. Надо отметить, что у большинства пациентов с изменениями в 3 бассейнах результат пробы был положительным, а у пациентов с отсутствием изменений в КА результат пробы был, как правило, отрицательным или сомнительным. Аналогичная зависимость наблюдалась и для такой характеристики ПДФН, как возникновение боли: с увеличением количества КА со стенозами увеличивалась частота болевого синдрома, требующего прекращения ФН. У 80% пациентов без изменений в КА стенокардия не регистрировалась. Общее время ПДФН также статистически значимо ($p = 0,001$) было меньше у пациентов с распространенными значимыми стенозами в КА. Видно, что в целом наблюдалась достаточно четкая зависимость между распространенностью изменений в КА и общей продолжительностью пробы. Данные представлены в таблице 2.

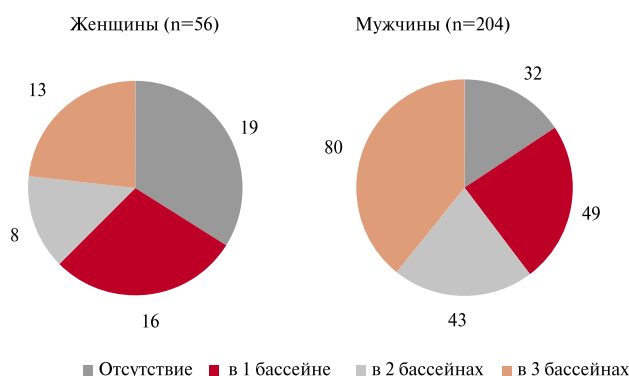
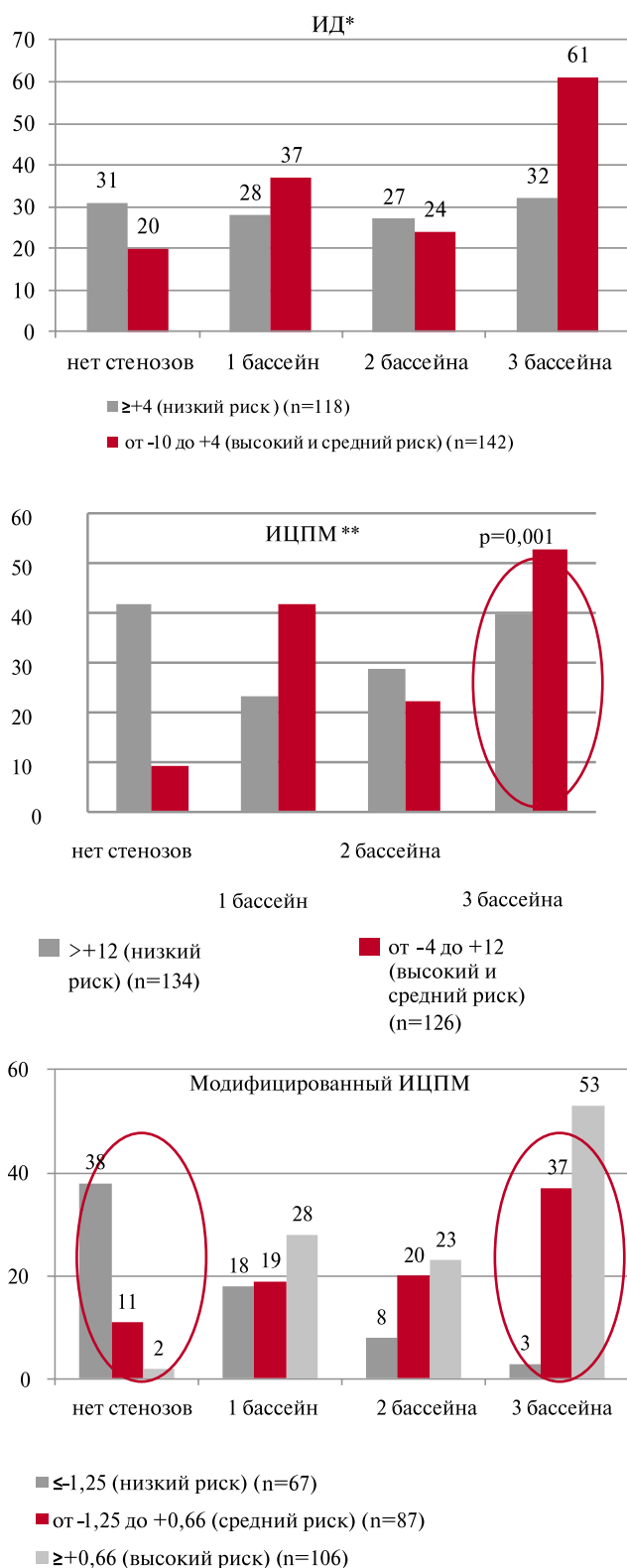


Рис. 1. Распространенность значимого стенотического поражения в бассейнах КА по данным КАГ ($p < 0,05$).



Примечания: * — Из-за отсутствия пациентов с показателем ИД, соответствующему высокому риску (<-10), в рамках исследования, гр. высокого и умеренного риска объединены. ** — Из-за малого количества пациентов с показателем ИЦПМ, соответствующему высокому риску (<-4), в рамках исследования, гр. высокого и умеренного риска объединены.

Рис. 2 Взаимосвязь между ИИ ПДФН и развитием значимого стеноза КА по результатам КАГ (n=260).

Аналогично с увеличением степени (ст.) риска на основании значения индексов ПДФН, увеличивалось количество бассейнов КА со стенозами. Значения ИД уменьшались по мере увеличения распространенности изменений в КА. Количество пациентов с высоким риском на основании ИЦПМ было также максимальным при поражении трех бассейнов КА и минимально при отсутствии стенозов КА. Наибольшую предсказательную ценность поражения КА показал МИЦПМ: выявлена четкая зависимость между ст. риска на основании этого индекса и количеством бассейнов со стенозами (рисунок 2).

Обсуждение

Проведен анализ значения индивидуальных показателей ТТ и ИИ, включающих результаты ПДФН. Для этого была взята достаточно разнородная гр. лиц с ИБС различной ст. тяжести. Для уточнения наличия ИБС и ее тяжести использовали верифицирующий метод КАГ.

Индивидуальные критерии оценки результатов ПДФН достаточно точно отражали тяжесть ИБС у больных с любыми изменениями в КА. Частота положительных (в отношении ишемии миокарда) тестов закономерно возрастала с увеличением количества измененных КА. При стенозах во всех трех бассейнах КА результат ТТ чаще всего был положительным. Клинические — болевой синдром за грудиной, и ЭКГ — депрессия сегмента ST >1 мм на ЭКГ, особенно косонисходящий тип, показатели ПДФН подтвердили четкую взаимосвязь с тяжестью стенотического поражения КА. Общая продолжительность ПДФН до развития приступа стенокардии также оказалась важным признаком в отношении выявления ИБС.

Существующие нагрузочные индексы для ТТ, которые включают лишь показатели проб или же вычисляющиеся с использованием других данных: анамнез, клинические проявления, ФР и т. д., в той или иной ст. доказали свое значение при диагностике ИБС или для определения необходимости проведения КАГ/ЧКВ. Это разнообразие индексов, с помощью которых можно относительно легко трактовать всю совокупность различных показателей пациента, дает клиницисту возможность выбора того или иного способа неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза в реальной клинической практике.

В настоящем исследовании оценивали значение нескольких ИИ для оценки выраженности поражения КА, а именно ИД, ИЦПМ и МИЦПМ. Все ИИ хорошо отражали тяжесть ИБС. Наибольшую предсказательную ценность тяжести поражения КА атеросклеротическим процессом показал МИЦПМ, подтвердив свое значение для оценки тяжести ИБС.

Исследование показало, что далеко не у всех больных, направляемых для проведения КАГ

Таблица 2

Взаимосвязь между показателями нагрузочной пробы и поражением КА по результатам КАГ (n=260)

Показатель	Значение	Наличие любого стеноза в бассейнах КА (n=240)				p	Наличие значимого стеноза в бассейнах КА (n=209)				p
		отсут- ствие (n=20)	1 бассейн (n=68)	2 бассейна (n=57)	3 бассейна (n=115)		отсут- ствие (n=51)	1 бассейн (n=65)	2 бассейна (n=51)	3 бассейна (n=93)	
Результат ПДФН	отрицательный (n=29)	11 (55,0)	7 (10,3)	5 (8,7)	6 (5,2)	0,001	16 (31,4)	5 (7,7)	3 (5,9)	5 (5,4)	0,001
	положительный (n=80)	4 (20,0)	14 (20,6)	10 (17,5)	52 (45,2)		7 (13,7)	17 (26,2)	13 (25,5)	43 (46,2)	
	сомнительный (n=87)	5 (25,0)	21 (30,9)	25 (43,9)	36 (31,3)		17 (33,3)	17 (26,2)	26 (50,9)	27 (29)	
Выраженность стенокардии во время проведения ПДФН	отсутствие (n=144)	16 (80,0)	49 (75,0)	31 (54,4)	48 (41,7)	0,001	40 (78,4)	39 (60)	28 (54,9)	37 (39,8)	0,002
	требовала прекращения пробы (n=113)	4 (20,0)	19 (27,9)	24 (42,1)	66 (57,4)		11 (21,6)	25 (38,5)	22 (43,4)	55 (59,1)	
	требовала приема нитроглицерина (n=3)	0 (0)	0 (0)	2 (3,5)	1 (0,9)		0 (0)	1 (1,5)	1 (2)	1 (1,1)	
Депрессия сегмента ST ≥ 1 мм	нет (n=143)	15 (75,0)	48 (69,1)	34 (61,4)	46 (40,0)	0,001	38 (74,5)	41 (63,1)	25 (49)	39 (41,9)	0,001
	есть (n=117)	5 (25,0)	20 (30,9)	23 (38,6)	69 (60,0)		13 (25,5)	24 (36,9)	26 (51)	54 (58,1)	
Количество отведений с депрессией сегмента ST ≥ 1 мм во время проведения ПДФН	1–3 (n=52)	2 (10,0)	13 (19,1)	8 (14,0)	29 (25,2)	0,001	6 (11,8)	13 (20)	11 (21,6)	22 (23,7)	0,006
	≥ 4 (n=65)	3 (15,0)	7 (10,3)	15 (26,3)	40 (34,8)		7 (13,7)	11 (16,9)	15 (29,4)	32 (34,5)	
Тип депрессии сегмента ST	косовосходящий (n=28)	1 (5,0)	4 (5,9)	7 (12,3)	16 (13,9)	0,001	1 (1,9)	4 (6,2)	11 (21,6)	12 (12,9)	0,001
	косонисходящий (n=39)	1 (5,0)	6 (8,8)	2 (3,5)	30 (26,1)		4 (7,8)	6 (9,2)	5 (9,8)	24 (25,8)	
	горизонтальный (n=50)	3 (15,0)	10 (14,7)	14 (24,6)	23 (20)		8 (1,6)	14 (21,5)	10 (19,6)	18 (19,4)	
Общее время ПДФН	< 6 минут (n=83)	5 (25,0)	14 (20,6)	14 (24,6)	50 (43,5)	0,006	13 (25,5)	11 (16,9)	16 (31,4)	43 (46,2)	0,001
	6–12 минут (n=106)	7 (37,5)	28 (41,2)	25 (43,9)	46 (40,0)		17 (33,3)	31 (48)	21 (41,2)	37 (39,8)	
	≥ 12 минут (n=71)	8 (37,5)	26 (38,2)	18 (31,6)	19 (16,2)		21 (41,2)	23 (35,4)	14 (27,5)	13 (14)	
Причина прекращения ПДФН	боль за грудной (n=100)	3 (15,0)	19 (27,9)	21 (36,8)	57 (49,6)	0,001	10 (19,6)	21 (32,3)	20 (39,2)	49 (53)	0,001
	достижение целевого ЧСС (n=37)	7 (35,0)	10 (14,7)	11 (19,3)	9 (7,8)		18 (35,3)	7 (10,8)	6 (11,8)	6 (6,5)	
	депрессия сегмента ST ≥ 3 мм (n=38)	2 (10,0)	3 (4,5)	11 (19,3)	22 (19,1)		5 (9,8)	5 (7,7)	11 (21,6)	17 (18,3)	
	Общее утомление (n=85)	8 (40,0)	36 (52,9)	14 (24,6)	27 (23,5)		18 (35,3)	32 (49,2)	14 (27,5)	21 (22,6)	

с целью уточнения тяжести ИБС и определения тактики лечения, выявляются существенные изменения в КА. Иными словами, многим больным (в исследовании >24%) в проведении КАГ не было необходимости, причем в большинстве случаев об отсутствии выраженных изменений в КА можно было судить заранее, по результатам ПДФН.

Однако количество пациентов высокого риска по значению ИД было значительным даже в отсутствие выявления у них значимого стеноза по данным КАГ – 14% из всех пациентов высокого и среднего рисков на основании значения ИД. Возможно, это происходило вследствие того, что у ряда больных с отсутствием изменений в КА ИД принимал заниженные значения из-за того, что у них нередко

регистрировалась “ложноположительная” депрессия сегмента ST во время ТТ, наличие которой искусственно занижало его значения. В отличие от этого ИЦПМ и МИЦПМ, не включающие в себя значения депрессии сегмента ST, четко разграничили лиц с отсутствием изменений в КА и лиц с изменениями только в 1 КА.

МИЦПМ был разработан относительно недавно для определения тяжести коронарного атеросклероза с помощью показателей ПДФН. Настоящее исследование является первым, где подтвердилось диагностическое значение этого индекса у пациентов с ИБС. В расчет МИЦПМ кроме характеристик ПДФН: продолжительность, максимально достигнутая ЧСС, стенокардия,

индуцированная нагрузкой, входят и другие клинико-инструментальные показатели: возраст, пол, ФК стенокардии напряжения, ОИМ в анамнезе, а также ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ — важный показатель при диагностике ИБС, поэтому ПДФН в сочетании с ЭхоКГ более информативно при постановке диагноза. Среди описанных ИИ нет ни одного, кроме МИЦПМ, который включал бы такой важный показатель, как ФВ ЛЖ, кроме того, в расчет предложенного индекса входят возраст и пол, которые также являются некорректируемыми ФР ИБС. За счет этого усиливается диагностическая ценность МИЦПМ, что и было показано в настоящем исследовании.

Литература

- Oganov RG, Kontsevaya AV, Kalinina AM. The economic damage of cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 4: 4–9. Russian (Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 4: 4–9).
- Lupanov VP, Mazayev VP. Comparison of the data of bicycle exercise test and coronary angiography in patients with coronary artery disease. *Cardiology* 1997; 6: 82–6. Russian (Лупанов В.П., Мазаев В.П. Сопоставление данных велоэргометрической пробы и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1997; 6: 82–6).
- Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106 (6): 793–800.
- Koltunov IE, Mazayev VP, Martsevich CJ. A comprehensive evaluation of the results of exercise stress on the treadmill to stratify patients into risk groups. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2003; 3: 53–8. Russian (Колтунов И.Е., Мазаев В.П., Марцевич С.Ю. Комплексная оценка результатов проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле для стратификации больных на группы риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 3: 53–8).
- Koide Y, Yotsukura M, Yoshino H, Ishikawa K. A new coronary artery disease index of treadmill exercise electrocardiograms based on the step-up diagnostic method. *Am J Cardiol*. 2001; 87 (2): 142–7.
- Detrano R, Bobbio M, Olson H, et al. Computer probability estimates of angiographic coronary artery disease: transportability and comparison with cardiologists' estimates. *Comput Biomed Res* 1992; 25 (5): 468–85.
- Morise AP, Detrano R, Bobbio M, et al. Development and validation of a logistic regression-derived algorithm for estimating the incremental probability of coronary artery disease before and after exercise testing. *JACC* 1992; 20 (5): 1187–96.
- Do D, West JA, Morise A, et al. A consensus approach to diagnosing coronary artery disease based on clinical and exercise test data. *Chest* 1997; 111 (6): 1742–9.
- Koltunov IE. Features of the exercise test on the treadmill in the risk stratification in patients with chronic ischemic heart disease. Thesis of the dissertation. Moscow 2003. Russian (Колтунов И.Е. Возможности проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в стратификации на группы риска больных хронической ишемической болезнью сердца. Автореф дис докт мед наук. М 2003).
- Malysheva AM, Martsevich SY. Approaches to assessing the risk of cardiovascular complications in patients with stable coronary heart disease. *Preventive medicine* 2011; 6: 17–25. Russian (Малышева А.М., Марцевич С.Ю. Подходы к оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Профилактическая медицина 2011; 6: 17–25).
- Malysheva AM. The value of integral indices for assessment of the complications risk in patients with stable coronary heart disease verified by coronary angiography. Thesis of the dissertation. M: 2012. Russian (Малышева А.М. Значение интегральных индексов в оценке риска осложнений у больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца, верифицированной методом коронароангиографии. Автореф дис канд мед наук. М: 2012).
- Martsevich S, Tolpygina S, Malysheva A, et al. Role of simple values and integral indexes of treadmill test in assessment of complications risk in patients with chronic coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (2): 44–52. Russian (Марцевич С.Ю. Толпыгина С.Н., Малышева А.М. и др. Роль отдельных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в оценке риска осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (2): 44–52).
- Gofman E, Martsevich S, Deev A, et al. The first results of Prognostic trial. *Klinitsist* 2012; 1: 58–64. Russian (Гофман Е.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Первые результаты исследования ПРОГНОЗ ИБС. Клиницист 2012; 1: 58–64).
- Society of Cardiology of Russian Federation. National clinical guidelines. Moscow. "Silicea-polygraph." 2009; 528 p. Russian (Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. Москва. "Силиция-Полиграф" 2009; 528 с).
- Martsevich SY, Metelitsa VI, Rumiantsev DO, et al. Development of tolerance to nifedipine in patients with stable angina pectoris. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29 (3): 339–46.
- Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. The third edition. Moscow. "MEDpress-inform" 2007; 328 p. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Третье издание. Москва. "МЕДпресс-информ" 2007; 328 с).
- Gasilin VS, Sidorenko BA, Lupanov VP, et al. Results of a prospective 5-year follow-up study of patients with coronary heart disease due to stenotic coronary atherosclerosis. *Cardiology* 1986; 7: 12–9. Russian (Гасилин ВС, Сидоренко БА, Лупанов ВП, др. и. Результаты проспективного 5-летнего наблюдения за больными ишемической болезнью сердца, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом. Кардиология 1986; 7: 12–9).
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *JACC* 2011; 58 (24): 2550–83.

Выводы

Для оценки тяжести ИБС подтвердилась значимость таких отдельных показателей, регистрируемых в процессе проведения ПДФН на тредмиле, как положительный результат ТТ, болевой синдром за грудиной, как причина прекращения нагрузки, и депрессия сегмента ST>1 мм на ЭКГ, особенно косонисходящий тип, а также общая малая продолжительность пробы.

ИИ ПДФН в целом показали высокую диагностическую ценность в выявлении ИБС. Наибольшую предсказательную ценность тяжести поражения КА атеросклеротическим процессом имел МИЦПМ, подтвердив свое значение для оценки тяжести ИБС.

Взаимосвязи между показателями липидного спектра и глюкозы крови у мужчин с ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа

Матвеева С. А.

Медицинский центр "Атенон". Рязань, Россия

Цель. Изучить взаимосвязи между показателями липидного спектра и глюкозы крови у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения (ССН), метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. Обследованы 82 пациента (мужчины, средний возраст – 50,5±0,9 г.) с ИБС, ССН I–III функционального класса (ФК), МС и СД-2, у которых изучены показатели липидного спектра: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), коэффициент атерогенности (КА), триглицеридный коэффициент (КТ) и глюкозы крови натощак.

Результаты. Выявлены положительные (прямые) взаимосвязи между вариантами, >90 перцентилями липидного спектра: ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ, и соответствующими уровнями глюкозы, между ≤10 перцентилями ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, КА, КТ и ≤10 перцентилями глюкозы; отрицательные (реципрокные) взаимосвязи обнаружены между ≤10 перцентилями липидов крови:

ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ, и >90 перцентилями глюкозы; между >90 перцентилями липидов крови: ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ, и ≤10 перцентилями глюкозы.

Заключение. ДЛП синергично с гипергликемией обеспечивает проатерогенное состояние организма у пациентов с ИБС, ССН, МС и СД-2. Выявлены достоверные гетерогенные (прямые и реципрокные) взаимосвязи между показателями липидного спектра и глюкозой крови натощак. Полученные результаты позволяют определить степень риска и прогноз у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и служат показанием для соответствующей медикаментозной коррекции и профилактики.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, липидный спектр сыворотки крови, глюкоза капиллярной крови, мужчины.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 29-33

Поступила 19/04–2012

Принята к публикации 17/04–2013

Association between blood lipid profile and blood glucose levels in men with coronary heart disease, metabolic syndrome, and Type 2 diabetes mellitus

Matveeva S. A.

Medical Centre "Atenon". Ryazan, Russia

Aim. To study the associations between blood lipid profile and blood glucose levels in men with coronary heart disease (CHD), stable effort angina (SEA), metabolic syndrome (MS), and Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 82 men (mean age 50,5±0,9 years) with CHD, Functional Class I–III SEA, MS, and DM-2. The following lipid profile parameters were assessed: total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL–CH), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL–CH), high-density lipoprotein cholesterol (HDL–CH), atherogenic index (AI), and triglyceride index (TGI), together with fasting blood glucose.

Results. There were positive (direct) associations between higher levels (>90th percentile) of lipid profile parameters (TCH, TG, LDL–CH, VLDL–CH, HDL–CH, AI, TGI) and blood glucose, as well as between lower levels (≤10th percentile) of lipid profile parameters (TCH, TG, LDL–CH, VLDL–CH, AI, TGI) and blood glucose. At the same time, there were negative

(inverse) associations between lower lipid levels (≤10th percentile of TCH, TG, LDL–CH, VLDL–CH, HDL–CH, AI, TGI) and higher glucose levels (>90th percentile), as well as between higher lipid levels (>90th percentile of TCH, TG, LDL–CH, VLDL–CH, HDL–CH, AI, TGI) and lower glucose levels (≤10th percentile).

Conclusion. Dyslipidemia and hyperglycemia demonstrate synergetic proatherogenic effects in patients with CHD, SEA, MS, and DM-2, as suggested by significant heterogeneous (direct and inverse) associations between lipid profile parameters and fasting blood glucose. The results obtained provide an opportunity for the assessment of risk levels, prognosis, and need for pharmacological prevention and treatment in patients with combined cardiovascular pathology.

Key words: coronary heart disease, metabolic syndrome, Type 2 diabetes mellitus, blood lipid profile, capillary blood glucose, men.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 29-33

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в т. ч. ишемическая болезнь сердца (ИБС) вносят наибольший (57%) вклад в смертность от неинфекционных заболеваний, при этом значительная доля случаев смерти от ИБС приходится на трудоспособный возраст [1–3].

Метаболический синдром (МС) в последнее десятилетие все больше привлекает внимание врачей и исследователей, поскольку распространенность МС в различных популяциях составляет 20–40% [4, 5] и продолжает расти. МС у мужчин в среднем возрасте достоверно чаще встречается,

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svetam62@rambler.ru

[Матвеева С. А. – к. м. н., доцент, врач].

чем у женщин, и вероятность его развития увеличивается с возрастом [6, 7]. Среди больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) МС наблюдается у 78% женщин и 84% мужчин [8].

По прогнозам экспертов ВОЗ и International Diabetes Federation [9, 10], к 2025г ожидается >500 млн. человек (чел.) с МС и 380 млн. больных СД-2.

Однако реалии сегодняшнего дня опережают прогноз. Согласно данным Атласа Диабета [11], в 2011г численность больных СД достигла 366 млн.; и человечество столкнулось с нарастающей проблемой СД — каждые 7 сек умирает 1 больной СД.

Столь высокая распространенность ИБС, МС и СД-2 обусловлена распространенностью факторов риска (ФР) развития атеросклероза среди населения, основными из которых являются дислипотеинемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), ожирение (Ож), курение и др. [5, 12, 13].

При ДЛП у пациентов с ИБС, МС и СД-2 особое значение придается повышенной концентрации общего холестерина (ОХС) крови и его атерогенной фракции — ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), гипертриглицеридемии (ГТГ), а также снижению уровню ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [5, 13].

Нарушения углеводного обмена при СД могут служить дополнительным фактором атеро- и тромбогенеза и сопровождаться увеличением показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [14, 15].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязей между показателями липидного спектра сыворотки крови и глюкозы капиллярной крови натошак по данным многофакторного корреляционного анализа у мужчин с ИБС, стабильной стенокардией напряжения (ССН), МС и СД-2.

Материал и методы

Обследованы 82 мужчины (средний возраст — $50,5 \pm 0,9$ года) с ИБС, ССН I–III функционального класса (ФК), МС и СД-2. Диагноз ИБС, ССН устанавливали в соответствии с критериями рекомендаций “Диагностика и лечение стабильной стенокардии”, разработанными Комитетом экспертов ВНОК (2008); диагноз артериальной гипертензии (АГ) в форме гипертонической болезни (ГБ) I–III стадий (стд.) — с учетом критериев Российских рекомендаций “Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии”, разработанных Комитетом экспертов ВНОК (2008). МС верифицировали на основе критериев, сформулированных Рабочей группой ВОЗ (1998) и ВНОК “Диагностика и лечение метаболического синдрома” (2009), СД-2 — критериев диагностики СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999; IFD, 2005), оценивали степени (ст.) тяжести СД-2.

В исследование включали пациентов, не получавших липидснижающую терапию. Образцы крови брали утром натощак из локтевой вены, не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи. Содержание ОХС и ТГ в сыво-

ротке крови определяли энзиматически на биохимическом анализаторе “SAPHIRE — 400” (Япония) с помощью наборов реагентов для биохимического анализа компании “DiaSys” (Германия); уровень ХС ЛВП — тем же методом после осаждения из сыворотки аполипопротеинов (апо) В-содержащих ЛНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) натриевой солью фосфотрифосфатовой кислоты с $MgCl_2$. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald: $ХС\ ЛНП = ОХС - ТГ/2,2 - ХС\ ЛВП$, если уровень ТГ был $\leq 4,5$ ммоль/л, расчетным методом определяли коэффициент атерогенности (КА) = $ОХС - ХС\ ЛВП / ХС\ ЛВП$ и триглицеридный коэффициент (КТ) = $ТГ / ХС\ ЛВП$ [16, 13]. Содержание глюкозы определяли на том же анализаторе с использованием наборов той же фирмы.

Проводили оценку взаимосвязей каждого из изучаемых показателей с определением средней арифметической величины (M) $\pm$ ошибка средней (m) — ($M \pm m$) в подгруппах: варианта (>10 перцентиль — ≤ 90 перцентиль), ≤ 10 перцентиль и >90 перцентиль липидного спектра сыворотки крови (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ) и глюкозы капиллярной крови. Применяли многофакторный корреляционный анализ с использованием критериев Стьюдента-Фишера на основе алгоритмов специально разработанной компьютерной программы (корреляции, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые).

Определяли корреляции следующих показателей:

I — между вариантами липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ) и глюкозы;

II — между ≤ 10 перцентилями показателей липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ) и ≤ 10 перцентилями глюкозы;

III — между >90 перцентилями показателей липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ) и >90 перцентилями глюкозы;

IV — между ≤ 10 перцентилями показателей липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ) и >90 перцентилями глюкозы;

V — между >90 перцентилями показателей липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ) и ≤ 10 перцентилями глюкозы.

Результаты

Клиническая характеристика мужчин с ИБС, ССН, МС и СД-2 представлена в таблице 1. Анализ основных клинических проявлений показал, что у пациентов определялась сочетанная сердечно-сосудистая патология: ИБС в форме ССН II–III ФК диагностировалась у большинства — 77 (93,7%) мужчин; 48 (58,5%) в анамнезе перенесли инфаркт миокарда (ИМ). Атеросклероз аорты выявлялся у 67 (81,7%), атеросклероз периферических артерий нижних конечностей — у 17 (20,7%) мужчин. АГ (ГБ) была установлена у всех пациентов, из них ГБ II/III стд. в 34 (41,5%) / 48 (58,5%) случаях, соответственно. СД-2 диагностировался в легкой форме у 15 (18,3%), в среднетяжелой форме — у 62 (75,6%) и в тяжелой форме — у 5 (6,1%) мужчин.

Липидные параметры (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ) и глюкоза крови у муж-

чин с ИБС, ССН, МС и СД-2 представлены в таблице 2.

Изучение параметров липидного спектра сыворотки крови и глюкозы капиллярной крови у мужчин с ИБС, МС и СД-2 показало, что у 66 (80%) пациентов (подгруппа “варианта”) значения ОХС, ХС ЛНП и ТГ превышали целевые показатели ($p < 0,001$); у 8 (10%) пациентов (подгруппа “>90 перцентилей”) отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) превышение оптимальных уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ, КА, КТ и глюкозы [5, 13].

Многофакторный корреляционный анализ значений липидного спектра и глюкозы крови (рисунок 1) выявил следующие закономерности: между вариантами ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, КА, КТ и глюкозы установлена корреляция с $r = +0,96 - +0,98$ ($p < 0,001$).

Параметры ≤ 10 перцентилей ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ и ≤ 10 перцентилей глюкозы достоверно взаимосвязаны с $r = +0,44$ ($p = 0,05$) – $+0,86$ ($p < 0,001$), за исключением корреляции между значениями ≤ 10 перцентилей ХС ЛВП и ≤ 10 перцентилей глюкозы с $r = +0,38$ ($p > 0,05$).

Между показателями >90 перцентилей ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ и >90 перцентилей глюкозы отмечена корреляция с $r = +0,75 - +0,99$ ($p < 0,001$). Значения ≤ 10 перцентилей ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ и >90 перцентилей глюкозы коррелировали с $r = -0,71$ до $-0,96$ ($p < 0,001$). Между параметрами >90 перцентилей ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП,

Таблица 1

Клиническая характеристика мужчин с ИБС, ССН, МС и СД-2

Клиническая характеристика	Показатели (n, %)	
	абс.	%
ССН		
I ФК	5	6,1
II ФК	33	40,2
III ФК	44	53,7
ИМ (в анамнезе)		
Q-ИМ	27	32,9
НеQ-ИМ	21	25,6
Атеросклероз аорты	67	81,7
Атеросклероз артерий нижних конечностей	17	20,7
ГБ		
ГБ II стд.	34	41,5
ГБ III стд.	48	58,5
СД-2		
Легкая форма	15	18,3
Среднетяжелая форма	62	75,6
Тяжелая форма	5	6,1

КА, КТ и ≤ 10 перцентилей глюкозы выявлена взаимосвязь с $r = -0,50$ ($p < 0,05$) до $-0,91$ ($p < 0,001$).

Обсуждение

По данным McLaughlin [17], ТГ, инсулин натощак, отношение ТГ/ЛВП могут служить предикторами инсулинорезистентности (ИР). Согласно полученным результатам, выраженная ГТГ имеет

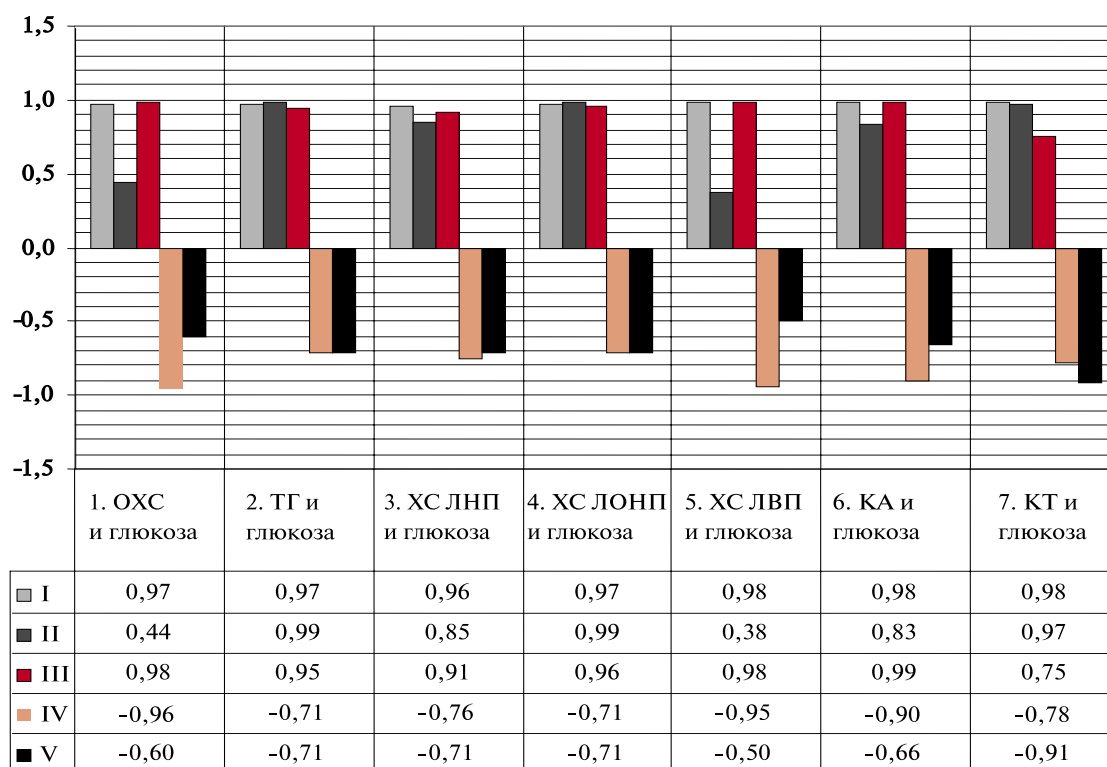


Рис. 1. Корреляции между параметрами липидного спектра и глюкозы у мужчин с ИБС, ССН, МС и СД-2.

Таблица 2

Показатели липидных параметров и глюкозы у мужчин ИБС, ССН, МС и СД-2

Показатели	Статистические значения		
	варианта	≤10 перцентиля	>90 перцентиля
	M±m	M±m	M±m
Липидные параметры			
ОХС (ммоль/л)	5,42±0,10	3,43±0,41	7,84±0,23
ТГ (ммоль/л)	2,54±0,10	0,95±0,09	6,86±0,66
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,10±0,09	1,09±0,15	5,33±0,18
ХС ЛОНП (ммоль/л)	1,16±0,05	0,44±0,04	3,14±0,30
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,16±0,04	0,59±0,01	2,43±0,28
КА (усл. ед.)	3,90±0,18	1,19±0,03	8,12±0,34
КТ (усл. ед.)	2,43±0,13	0,58±0,08	7,58±0,44
Глюкоза (ммоль/л)	6,24±0,22	4,06±0,03	12,79±0,93

место у 10% пациентов (подгруппа “>90 перцентилей”) с ИБС, МС и СД-2, при этом показатели ТГ и КТ достоверно ($p<0,001$) превышают допустимый уровень, что может свидетельствовать о наличии ИР.

Установлено, что при ИР адипозные клетки секретируют большое количество свободных жирных кислот (СЖК) за счет активации липогенеза, в этом случае повышается этерификация СЖК и подавляется β -окисление СЖК, избыток которых влияет на синтез липопротеинов в печени, приводя к повышенному образованию ЛОНП и ТГ. Повышение уровня СЖК активизирует процессы глюконеогенеза, ведет к ингибированию процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы и, как следствие, к снижению окисления глюкозы и синтеза гликогена в мышцах [18].

В то же время длительное повышение уровня СЖК оказывает прямое повреждающее действие на β -клетки поджелудочной железы (эффект липотоксичности), что проявляется снижением секреторной способности β -клеток островков Лангерганса [19].

Основными целями лечения ДЛП и нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС, МС и СД-2 этой группы является снижение общего кардиометаболического риска.

Согласно современным данным [20, 13], пациенты с сочетанной сердечно-сосудистой патологией – ИБС, МС и СД-2 относятся к группе очень высокого риска. Целевой уровень ХС ЛНП для пациентов этой группы должен составлять <1,8 ммоль/л и/или, в случае невозможности его достижения, рекомендуется снизить уровень ХС ЛНП на 50% от исходного значения, для ТГ верхняя граница рекомендуется <1,7 ммоль/л; необходим также контроль показателей глюкозы: целевой уро-

вень глюкозы натощак <6,0 ммоль/л, что способствует замедлению или предупреждению поздних сосудистых осложнений [20].

Заключение

В результаты проведенного исследования установлена статистически достоверная положительная (прямая) зависимость между вариантами и >90 перцентилем показателей липидного спектра (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ) и соответствующими уровнями вариант и >90 перцентилем глюкозы. Достоверные взаимосвязи обнаружены между ≤10 перцентилем ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, КА, КТ и ≤10 перцентилем глюкозы. Не найдена корреляция между ≤10 перцентилем ХС ЛВП и ≤10 перцентилем глюкозы ($r=+0,38$, $p>0,05$).

Отрицательная (реципрокная) достоверная зависимость получена между ≤10 перцентилем липидов крови: ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ, и >90 перцентилем глюкозы; между >90 перцентилем липидов крови: ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ХС ЛВП, КА, КТ, и ≤10 перцентилем глюкозы.

Следовательно, ДЛП синергично с гипергликемией обеспечивает проатерогенное состояние организма у пациентов с ИБС, СН, МС и СД-2. Полученные гетерогенные закономерности при проведении многофакторного корреляционного анализа отражают, как ст. риска у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, так и динамический прогноз.

Полученные результаты позволяют определить степень риска и прогноз у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и служат показанием для проведения соответствующей медикаментозной коррекции и профилактики.

Литература

1. Gerasimenko NF. Supermortality of the population – the main demographic problem of Russia in a context of the European tendencies of health. Health Care of the Russian Federation 2009; 3: 10–3. Russian (Герасименко Н. Ф. Сверхсмертность населения – главная демографическая проблема России в контексте европейских тенденций здоровья. Здравоохранение Российской Федерации 2009; 3: 10–3).
2. Son IM, Leonov SA, Ogrysko EV. Modern features of incidence of adult population. Health Care of the Russian Federation 2010; 1: 3–6. Russian

- (Сон И. М., Леонов С. А., Огрызка Е. В. Современные особенности заболеваемости взрослого населения. Здравоохранение Российской Федерации 2010; 1: 3–6).
3. Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (1): 5–10. Russian (Оганов Р. Г., Масленикова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (1): 5–10).
 4. Rotar O.P, Libis R. A., Isaeva E. N., et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian journal of cardiology*, 2012; 2 (94): 55–62. Russian (Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н., и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 55–62).
 5. Diagnostics and treatment of a metabolic syndrome: Russian recommendations. M, 2009. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8 (6), appendix 2. Russian (Диагностика и лечение метаболического синдрома: российские рекомендации. М., 2009. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6), приложение 2).
 6. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288 (21): 2709–16.
 7. Standl E. An etiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2005; 7 (D): 10–3.
 8. Isomaa B, Lahti K, Almgren P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24 (4): 683–9.
 9. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–31.
 10. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. < http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf> (Version current at March 3, 2006).
 11. Kuzmin AG, Bolotsky LL, Yarek-Martynova IR. The 47th Annual congress of the European Association on Studying of Diabetes (EASD), on September 12–16, 2011, Lisbon. *Diabetes Mellitus* 2011; 3: 123–5. Russian (Кузьмин А. Г., Болотская Л. Л., Ярек-Мартынова И. Р. 47-й Ежегодный конгресс Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD), 12–16 сентября 2011 г., Лиссабон. Сахарный диабет 2011; 3: 123–5).
 12. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2601–7.
 13. Diagnostics and correction of lipid disorders with the purpose of prophylaxis and treatment of atherosclerosis. Russian Guidelines. V revision. *Russian Journal of Cardiology*, 2012; 4(96):1–32. Suppl. 1; Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. Российский кардиологический журнал 2012; 4(96):1–32, Приложение 1).
 14. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, et al. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96: 183–6.
 15. Stettler C, Allemann S, Joni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27–38.
 16. Klimov AN, Nikulcheva NG. Exchange of lipids and lipoproteins and its disturbances. Peter Press, 1999. Russian (Климов А. Н., Никольчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Питер Пресс, 1999).
 17. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139: 802–9.
 18. Berthezene F. Non-insulin-dependent diabetes and reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124: S39–42.
 19. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (3): 14–23.
 20. Cardiovascular Prevention. National recommendations. M, 2011. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (6), appendix 2: 1–64. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. М., 2011. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6), Приложение 2: 1–64).

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

25–27 марта 2014 г. г. Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в III Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 25–27 марта 2014 г. в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным.
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях.
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, и реабилитации кардиологических больных.
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания.
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике.
- Заболевания почек.
- Желудочно-кишечные патологии.
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта.
- Системные заболевания соединительной ткани.
- Семейная медицина.
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней.

Информация о Международном Форуме кардиологов и терапевтов размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также на сайтах партнеров: www.rosradio.ru, www.rpccardio.ru, www.internist.ru, www.esculap-med.ru.

Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных ишемической болезнью сердца: влияние периферического атеросклероза

Сумин А. Н., Карпович А. В., Безденежных А. В., Барбараш О. Л.

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия

Цель. Оценить сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия периферического атеросклероза.

Материал и методы. Обследованы 182 больных ИБС (161 мужчина и 21 женщина, средний возраст $58,5 \pm 7,5$ лет). Исследовали состояние периферических артерий с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с оценкой лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и СЛСИ. Больные разделены на группы (гр.): I гр. ($n=93$) – СЛСИ $< 0,9$ и ЛПИ $> 0,9$, II гр. ($n=32$) – СЛСИ $< 0,9$ и ЛПИ $< 0,9$, III гр. ($n=57$) – СЛСИ $> 0,9$ и ЛПИ $> 0,9$. Гр. сопоставлены по клиническим признакам, данным коронароангиографии (КАГ), наличию признаков поражения некоронарных сосудистых бассейнов при ультразвуковом исследовании.

Результаты. У больных ИБС значения СЛСИ $> 0,9$, отражающие повышенную жесткость артерий, выявлены в 31,3% случаев. При КАГ в I гр. несколько чаще выявлено однососудистое поражение (32,3%), по сравнению со II и III (15,6% и 17,5%; $p=0,07$). По частоте выявления 3-сосудистого поражения различий между гр. не отме-

чено – 29%, 25% и 28%, соответственно ($p=0,9$). Поражение 3 сосудистых бассейнов наиболее часто отмечено во II (46,9%) и III (14%) гр. ($p<0,00001$). При множественном логистическом регрессионном анализе с повышенным СЛСИ были связаны возраст и индекс массы тела (ИМТ).

Заключение. Наличие высокого СЛСИ у больных ИБС ассоциировалось с увеличением возраста обследованных, снижением ИМТ. Не отмечено взаимосвязи выраженности коронарного атеросклероза и СЛСИ, однако большее число пораженных сосудистых бассейнов выявлено у больных ИБС с высоким СЛСИ и/или со снижением ЛПИ.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ишемическая болезнь сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 34-39

Поступила 30/01–2012

Принята к публикации 12/07–2013

Cardio-ankle vascular index in patients with coronary heart disease: role of peripheral atherosclerosis

Sumin A. N., Karpovich A. V., Bezdenzhnykh A. V., Barbarash O. L.

Research Institute for Complex Cardiovascular Disease Issues, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Kemerovo, Russia

Aim. To study the association between cardio-ankle vascular index (CAVI) and peripheral atherosclerosis in patients with coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included 182 CHD patients (161 men and 21 women; mean age $58,5 \pm 7,5$ years). The examination of peripheral arteries was performed using the VaSera VS-1000 device (Fukuda Denshi, Japan). Ankle-brachial index (ABI) and CAVI were calculated. All participants were divided into three groups: Group I ($n=93$): CAVI $< 0,9$ and ABI $> 0,9$; Group II ($n=32$): CAVI $< 0,9$ and ABI $< 0,9$; and Group III ($n=57$): CAVI $> 0,9$ and ABI $> 0,9$. Clinical parameters, coronary angiography (CAG) data, and ultrasound signs of peripheral artery atherosclerosis were compared across groups.

Results. CAVI $< 0,9$, which reflected increased arterial stiffness, was observed in 31,3% of CHD patients. According to CAG results, Group I participants had a slightly higher prevalence of one-vessel pathology

(32,3%) than their peers from Groups II and III (15,6% and 17,5%, respectively; $p=0,07$). The prevalence of three-vessel pathology was similar in all three groups (29%, 25%, and 28%; $p=0,9$). Atherosclerosis of three vascular basins was more prevalent in Group II (46,9%) and Group III (14%; $p<0,00001$). In multivariate logistic regression analyses, increased CAVI was associated with age and body mass index (BMI).

Conclusion. In CHD patients, high CAVI values were linked to older age and lower BMI. There was no clear association between CAVI and coronary atherosclerosis severity; however, CHD patients with high CAVI and/or low ABI demonstrated a higher number of atherosclerosis-affected vascular basins.

Key words: cardio-ankle vascular index, coronary heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 34-39

Оценка состояния жесткости сосудистой стенки с помощью определения скорости пульсовой волны (СПВ) в настоящее время представляется полезным скрининговым методом для выявления пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Недостатком оценки

этого показателя считается зависимость его значений от уровня артериального давления (АД) [3], который преодолен в предложенном новом маркере жесткости сосудистой стенки – сердечно-лодыжечном сосудистом индексе (СЛСИ) [4, 5]. Исследования за рубежом [6] и в России [7] показали, что

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3842) 64–44–61; факс: (3842) 64–27–18

e-mail: sumian@cardio.kem.ru

[Сумин А. Н. – д. м.н., заведующий лабораторией патологии кровообращения, Карпович А. В. – м. н.с. лаборатории, Безденежных А. В. – н. с. лаборатории, Барбараш О. Л. – д. м.н., директор].

СЛСИ не зависит от уровня АД. В то же время такие факторы риска (ФР), как возраст, наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), отягощенной наследственности (ОН), избыточной массы тела (ИЗМТ), увеличение окружности талии (ОТ), гиперхолестеринемия (ГХС) ассоциируются с повышением СЛСИ. Этот показатель активно изучается не только у больных с риском развития атеросклероза, но и пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [8–10]. Показано, что с увеличением числа пораженных коронарных артерий (КА) возрастает СЛСИ, при этом среди других маркеров атеросклероза – толщина комплекса интимы-медиа (ТКИМ), размер атеросклеротической бляшки (АБ) в сонных артериях (СА), только СЛСИ был связан с тяжестью коронарного атеросклероза [8]. Однако у больных ИБС при активном выявлении поражения периферических артерий мультифокальное поражение артерий встречается до 95% случаев [11]. Стенозы артерий нижних конечностей могут влиять на показатели СЛСИ и, соответственно, модулировать взаимосвязь между значениями СЛСИ и тяжестью поражения КА. До настоящего времени такое влияние периферического атеросклероза на значимость СЛСИ у больных ИБС не изучалось.

Целью настоящего исследования явилась оценка СЛСИ у больных ИБС в зависимости от наличия периферического атеросклероза.

Материал и методы

В исследование включены 182 последовательно поступивших для обследования и лечения пациентов: 161 мужчина и 21 женщина, 38–73 лет (средний возраст $58,5 \pm 7,5$ лет), в клинику НИИ КПССЗ СО РАМН для подготовки к плановому оперативному вмешательству на КА за период с 01.09.2010г по 01.03.2011 г. Всем пациентам проводили исследование состояния периферических артерий с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda

Denshi, Япония). При этом определяли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), критерием наличия периферического атеросклероза артерий нижних конечностей считали значения $< 0,9$. Также оценивали СЛСИ, расчет которого осуществлялся автоматически на основе регистрации плетизмограмм 4-х конечностей, электрокардиограммы (ЭКГ), фонокардиограммы (ФКГ), с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell-Nil). Патологическими считали значения СЛСИ $\geq 9,0$. Больные были разделены на 3 группы (гр.) в зависимости от показателей СЛСИ и ЛПИ: I гр. ($n=93$) – больные с СЛСИ $< 9,0$ и ЛПИ $> 0,9$, II гр. ($n=32$) – больные с СЛСИ $< 9,0$ и ЛПИ $< 0,9$, III гр. ($n=57$) – больные с СЛСИ $> 9,0$ и ЛПИ $> 0,9$. Всем больным проводили коронароангиографию (КАГ) на установках “Coroscor” и “Innova-3100”, оснащенных программой для проведения количественного анализа. Инвазивные процедуры выполняли, используя феморальный или радиальный артериальные доступы (на усмотрение хирурга). Ангиографическую картину КА изучали в нескольких проекциях для лучшей визуализации поражений и возможности количественной оценки стенозов с помощью штатной программы количественного анализа. Также больным проводилась оценка данных ультразвукового исследования (УЗИ) аорты, брахиоцефального и периферического артериального бассейнов на аппарате “Aloka 5500”. Дополнительно оценивали ТКИМ в СА. Критерием мультифокального атеросклероза (МФА) было наличие стенозов некоронарных артерий $> 30\%$ (поскольку уже такое поражение имеет неблагоприятное влияние на прогноз [11]) в ≥ 2 сосудистых бассейнах. В анализе крови, взятом натощак, оценивали концентрацию глюкозы, общего холестерина (ОХС). Все пациенты, включенные в настоящее исследование, подписывали при поступлении в стационар одобренную локальным этическим комитетом учреждения форму информированного согласия.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. С учетом того, что для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, выявление межгрупповых различий проводилось с использованием теста Краскела-Уоллеса.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных ИБС в гр. в зависимости от значений СЛСИ и ЛПИ

Показатели	I гр. ($n=93$)	II гр. ($n=32$)	III гр. ($n=57$)	p
Возраст (лет, $Me \pm Q$)	$55,0 \pm 9,0$	$59,5 \pm 8,5^*$	$64,0 \pm 10,0^{* \#}$	0,000000001
Мужчины (n, %)	86 (92,5%)	28 (87,5%)	47 (82,5%)	0,17
ИМТ ($кг/м^2$, $Me \pm Q$)	$29,4 \pm 5,0$	$28,6 \pm 5,5$	$27,0 \pm 5,8^*$	0,0006
СД (n, %)	10 (10,8%)	5 (15,6%)	11 (20,0%)	0,32
АГ (n, %)	89 (97%)	29 (91%)	53 (93%)	0,54
ИМ в анамнезе (n, %)	73 (78,5%)	28 (87,5%)	45 (79,0%)	0,52
ОНМК в анамнезе (n, %)	5 (5,4%)	3 (9,4%)	8 (14,0%)	0,2
ТИА в анамнезе (n, %)	2 (2,2%)	0	3 (5,3%)	0,26
ПХ (n, %)	1 (0,85%)	13 (10,57%) *	7 (5,69%) *#	0,00000001
Стенокардии I ФК (n, %)	9 (9,7%)	2 (6,2%)	4 (7,0%)	0,76
Стенокардия II ФК (n, %)	44 (47,3%)	11 (34,4%)	21 (36,8%)	0,2
Стенокардия III ФК (n, %)	30 (32,2%)	16 (50%)	23 (40,4%)	0,2
Стенокардия IV ФК (n, %)	10 (10,8%)	3 (9,4%)	9 (15,8%)	0,5

Примечания: ФК – функциональный класс; p – для теста Краскела-Уоллеса; * – $p < 0,05$ по сравнению с I гр.; # – $p < 0,05$ по сравнению со II гр.

Таблица 2

Результаты инструментального и лабораторного обследования больных ИБС в гр в зависимости от значений СЛСИ и ЛПИ

Показатели	I гр. (n=93)	II гр. (n=32)	III гр. (n=57)	p
ТКИМ (мм, Ме±Q)	1,1±0,2	1,2±0,2*	1,2±0,3*	0,01
ОХС (ммоль/л, Ме±Q)	5,7±1,9	5,7±2,25	5,2±1,65	0,1
Глюкоза (ммоль/л, Ме±Q)	5,9±1,2	5,9±1,95	5,9±1,1	0,83
ФВ ЛЖ (% Ме±Q)	57±13	53±14,5	59±11	0,09
Наличие стенозов ≥30% СА (n, %)	28 (30,1%)	20 (62,5%) *	22 (39%)	0,005
Наличие стенозов ≥50% СА (n, %)	3 (3,2%)	7 (21,8%) *	8 (14%)	0,004
Наличие стенозов ≥50% артерий нижних конечностей (n, %)	1 (1,08%)	22 (68,8%) *	12 (21,1%) *#	0,000001

Примечания: p – для теста Краскелла-Уоллеса; * – $p < 0,05$ по сравнению с I гр.; # $p < 0,05$ по сравнению со II гр.

Последующее определение межгрупповых различий проводилось с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Все количественные признаки представлены в виде медианы и межквартильного размаха $M \pm Q$. Для качественных признаков применялся критерий χ^2 . Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли $< 0,1$. Многофакторный анализ выполнялся пошагово методом исключения. При этом первоначально выделяли признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0,1$. Уровень статистической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Среди обследованных преобладали мужчины (82%). Гр. достоверно не различались по полу, наличию СД, АГ, по частоте ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторных ишемических атак (ТИА) в анамнезе. Индекс массы тела (ИМТ) был наименьшим среди больных III гр. ($27,0 \pm 5,8$ кг/м²) по сравнению с I и II гр. ($p = 0,0006$). Увеличение индекса СЛСИ сопровождалось увеличением возраста ($p = 0,000001$). По выраженности коронарной недостаточности больные в изученных гр. не различались. Симптомы перемежающейся хромоты (ПХ) чаще встречались в II гр. больных, чем в гр. с нормальными значениями ЛПИ ($p = 0,00000001$).

При инструментальном обследовании (таблица 2) изменения экстракраниальных артерий и/или артерий нижних конечностей встречались у большинства больных. Утолщение КИМ $> 0,9$ мм в общей СА (ОСА) отмечено у 98% больных, при этом ТКИМ была $>$ в III гр. ($1,2 \pm 0,3$ мм), чем у больных I и II гр. – $1,1 \pm 0,2$ мм и $1,2 \pm 0,2$ мм, соот-

ветственно ($p = 0,01$). Наличие стенозов СА отмечено у 38,5% пациентов, из них в 30% случаев степень стенозирования была $> 50\%$. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей по данным ЦДС выявлено у 35 (19,2%) обследованных больных, чаще – у больных во II гр. (68,8%), реже – в III (21,1%) и I (1,1%). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) не выявлено статистически значимых различий между гр. по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), хотя ее значения были ниже во II гр. Не удалось выявить межгрупповых различий и по уровню ОХС и глюкозы.

При проведении КАГ гр. существенно не различались между собой по тяжести коронарного атеросклероза (таблица 3). Тем не менее, необходимо отметить более частое выявление однососудистого поражения КА в I гр. (32,3%) по сравнению со II и III – 15,6% и 17,5%, соответственно ($p = 0,07$). По частоте выявления 3-сосудистого поражения КА различий не было: в I гр. она составила 29%, во II гр. – 25%, в III гр. – 28% ($p = 0,9$).

По числу пораженных артериальных бассейнов также отмечены отличия между гр. (рисунок 1). В целом по выборке наличие артериальных стенозов $\geq 30\%$ в одном из периферических бассейнов выявлено у 65 (35,7%) пациентов, поражение ≥ 2 периферических бассейнов – у 23 (12,6%) больных. Поражение только одного бассейна имело место в I гр. (67,7% больных), и наиболее редко – во II гр. – 12,5% случаев. Обратная тенденция наблюдалась при поражении 3 артериальных бассейнов. В I гр. пациентов с таким поражением не выявлено, во II гр. оно отмечено у 15 (46,9%) больных ($p < 0,000001$).

При изучении факторов, ассоциированных с повышением СЛСИ $> 9,0$, в анализ были включены переменные, представленные в таблице 4. В целом по всей выборке пациентов при однофакторном анализе выявлена взаимосвязь повышенного СЛСИ с возрастом, ИМТ, уровнем ОХС, наличием СД, ТКИМ. При проведении множественного логистического регрессионного анализа с повышенным СЛСИ были связаны возраст – отношение шансов

Таблица 3

Результаты КАГ у больных ИБС в зависимости от значений СЛСИ и ЛПИ

Показатели	I гр. (n=93)	II гр. (n=32)	III гр. (n=57)	p
Стенозы 1 КА $\geq 70\%$ (n, %)	30 (32,3%)	5 (15,6%)	10 (17,5%)	0,07
Стенозы 2 КА $\geq 70\%$ (n, %)	36 (38,7%)	19 (59,4%)	31 (54,5%)	0,05
Стенозы 3 КА $\geq 70\%$ (n, %)	27 (29%)	8 (25%)	16 (28%)	0,9
Ствол левой КА $\geq 50\%$	19 (20,4%)	11 (34,4%)	18 (32%)	0,17
Ствол левой КА $\geq 70\%$	2 (2,2%)	2 (6,3%)	4 (7%)	0,3

(ОШ) 1,15; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,09–1,22 ($p=0,0000001$) и ИМТ – ОШ 0,9; 95%ДИ 0,83–0,97 ($p=0,02$).

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что наличие периферического атеросклероза (при ЛПИ $<0,9$) у больных ИБС может сопровождаться нормальными значениями СЛСИ. Такие больные чаще имели поражение 2 и 3 артериальных бассейнов, но по распространенности коронарного атеросклероза гр. с различными уровнями СЛСИ и ЛПИ не различались.

СЛСИ и поражение КА у больных ИБС

В проведенных до настоящего времени исследованиях связь повышенного индекса СЛСИ с тяжестью поражения КА также прослеживалась [8–10]. В одной из работ [8] по результатам КАГ больных разделили на 4 гр. в зависимости от наличия и числа пораженных КА. Отмечено, что СЛСИ был выше в гр. с поражением 2 и 3 КА по сравнению с пациентами с однососудистым поражением. При пошаговом логистическом регрессионном анализе только СЛСИ был независимым предиктором тяжести коронарного атеросклероза, но не показатели дуплексного сканирования СА: средняя ТКМ, тах ТКМ, размеры АБ [8]. Также СЛСИ имел существенную корреляционную связь с процентом площади АБ по данным внутрисосудистого УЗИ (ВСУЗИ) КА ($r=0,649$; $p<0,0001$) [12]. При обследовании больных СД отмечена положительная корреляционная связь между значениями СЛСИ и кальциевым индексом КА [13]. В настоящей работе при межгрупповом сравнении в I гр. чаще встречалось поражение одной КА, чем в двух других. Эти различия имели пограничную статистическую достоверность ($p=0,07$). Этого удалось достичь при выделении специальной гр. II, в которой у больных с нормальным СЛСИ был снижен ЛПИ $<0,9$. Как известно, наличие периферического атеросклероза ассоциировано с более тяжелым поражением КА [14], что подтверждено полученными данными. При логистическом регрессионном анализе при сопоставлении СЛСИ и числа пораженных КА взаимосвязи между этими параметрами выявить не удалось, поскольку при его проведении уже не учиты-

Таблица 4

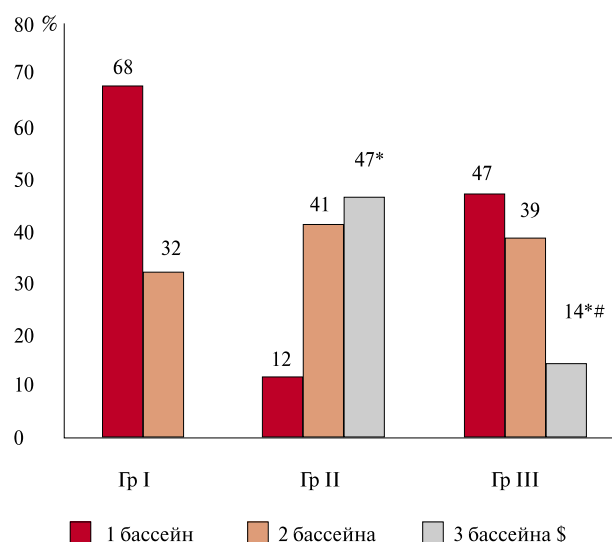
Факторы, ассоциированные со значением СЛСИ $>9,0$ у больных ИБС

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Взаимосвязь с наличием СЛСИ $>9,0$		
Однофакторный анализ		
Возраст	1,15 (1,09–1,22)	0,0000001
ИМТ	0,9 (0,83–0,97)	0,02
Пол	2,21 (0,87–5,6)	0,03
ОХС	0,76 (0,6–1,0)	0,03
АГ	0,8 (0,22–2,8)	0,7
СД 2 типа	1,46 (1,0–2,21)	0,07
ТКИМ	1,21 (1,0–1,5)	0,06
Поражение 3 КА	1,0 (0,5–2,1)	0,9
Поражение ствола КА $>70\%$	2,28 (0,5–9,5)	0,2
Многофакторный анализ		
ИМТ	0,9 (0,83–0,97)	0,02
Возраст	1,15 (1,09–1,22)	0,00000006

вали значения ЛПИ. Это могло быть одним из факторов, объясняющих отличия полученных данных от предыдущих работ. Другой причиной могут быть различия в исследованных популяциях пациентов. Во всех прежних работах обследовали жителей Японии, имеющих существенные отличия по образу жизни, характеру питания, уровню доходов по сравнению с российской популяцией.

СЛСИ и показатели ЭхоКГ у больных ИБС

Известно, что высокие значения СЛСИ коррелируют с наличием диастолической дисфункции [15, 16]. При этом высказывается мнение, что повышенная ригидность крупных сосудов и приводит к ухудшению показателей наполнения ЛЖ [6]. Однако такая взаимосвязь может иметь и другое объяснение, например, повышение жесткости сосудов и миокарда ЛЖ могут развиваться параллельно. Есть также данные, что зависимость СЛСИ и диастолической дисфункции более выражена у пациентов со снижением ФВ ЛЖ [17]. В настоящей работе заметной взаимосвязи СЛСИ и показателем систолической функции ЛЖ не выявлено. Возможно, дело в том, что были обследованы больные ИБС, а в предыдущих работах показатели ЭхоКГ изучали преимущественно при других нозологических состояниях: АГ, СД. Однако более



Примечание: \$ — $p=0,00001$ по данным теста Краскелла-Уоллеса;

* — $p<0,05$ по сравнению с I гр.; # — $p<0,05$ по сравнению со II гр.

Рис. 1 Число пораженных артериальных бассейнов у больных ИБС в зависимости от значений СЛСИ и ЛПИ.

вероятно, что различия между гр. могут быть определены при оценке диастолической дисфункции, что у больных ИБС еще предстоит изучить.

СЛСИ и распространенность атеросклероза

Связь СЛСИ с распространенностью атеросклероза является предметом дискуссий. С одной стороны, существуют сведения о корреляции между СЛСИ и ТКМ в общей популяции [18], у больных АГ [19] и СД [20]. Также выявлена взаимосвязь между значениями СЛСИ и наличием каротидного атеросклероза [9]. В то же время в недавно опубликованном обзоре [6] отмечено, что доказательство взаимосвязи между СЛСИ и распространенностью атеросклероза затруднено из-за сложностей количественной оценки атеросклероза *in vivo*. Исходя из полученных данных, можно отметить еще одну трудность в этой ситуации — при ЛПИ $<0,9$ у больных ИБС СЛСИ может быть в пределах нормальных значений (т. е. $<9,0$); в выборке таких больных было 17,6%. Соответственно, наличие периферического атеросклероза у больных ИБС явно свидетельствует о распространенности атеросклеротического процесса, но СЛСИ при этом неинформативен. Остается неясным, насколько пограничные (т. е. в пределах $0,9-0,99$) или низкие нормальные значения ($1,0-1,09$) ЛПИ, а также стенозы артерий нижних конечностей могут влиять на показатели СЛСИ у больных ИБС. Это требует дальнейших исследований в этом направлении.

Клиническое значение исследования

У больных ИБС оценка СЛСИ, по-видимому, может быть полезна по нескольким направлениям.

Во-первых, как неинвазивный маркер повышенной жесткости сосудов и повышенного риска наличия распространенного атеросклероза: мультифокального поражения — по нашим данным, коронарного атеросклероза — по данным японских авторов. Во-вторых, СЛСИ удобно использовать для динамического наблюдения за пациентами, отслеживая эффективность лечебных и профилактических мероприятий. Показано, что отказ от курения позволяет снизить СЛСИ с 9,4 до 8,6 ($p<0,01$), при этом различия с гр. некурящих (СЛСИ=8,8) нивелируются [21]. Также способствуют уменьшению СЛСИ снижение веса [22], достижение нормогликемии при СД [23], снижение АД [24] и уровня ОХС [25].

В-третьих, высказано предположение, что транзиторное повышение жесткости сосудов может быть причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС). Оно основывается на исследовании [26], в котором сопоставлено СЛСИ у 199 последовательных пациентов, подвергнувшихся стентированию КА. В 79 случаев у больных были признаки ОКС, у 120 — стабильная ИБС. Хотя ТКМ была существенно выше у больных со стабильной ИБС — $2,1 \pm 1,1$ мм vs $2,4 \pm 0,9$ мм ($p=0,022$), СЛСИ был существенно выше у больных с ОКС — $10,0 \pm 1,7$ vs $9,3 \pm 1,3$ ($p=0,0012$). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что возраст (ОШ=0,44; $p<0,0001$) и наличие ОКС (ОШ=0,3; $p<0,0001$) были независимыми детерминантами СЛСИ. Отмечено существенное снижение СЛСИ через 6 мес. наблюдения у 18 больных с ОКС с $10,9 \pm 1,6$ до $10,0 \pm 1,5$ ($p=0,019$) [26].

Однако результаты настоящего исследования заставляют с осторожностью подходить к оценке значений СЛСИ у больных с сочетанием ИБС и периферического атеросклероза. По-видимому, у такой категории больных использование СЛСИ для вышеуказанных целей может быть ограничено.

Заключение

При обследовании больных ИБС перед плановым коронарным шунтированием значения СЛСИ $>9,0$, отражающие повышенную жесткость артерий, выявлены в 31,3% случаев. Наличие высокого СЛСИ ассоциировалось с более старшим возрастом обследованных, снижением ИМТ. В то же время больные с нормальным СЛСИ ($<9,0$), но с наличием периферического атеросклероза (ЛПИ $<0,9$) были схожи с гр. с повышенным СЛСИ по числу пораженных КА, ТКМ, частоте выявления стенозов СА. Не отмечено взаимосвязи выраженности коронарного атеросклероза и СЛСИ, однако большее число пораженных сосудистых бассейнов выявлено у больных ИБС с высоким СЛСИ и/или со снижением ЛПИ.

Литература

1. Kobalava ZhD, Kotovskaja JuV, Markova MA, Villeval'de SV. High systolic blood pressure: focus on the elastic properties of the arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 6:10–4. Russian. (Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Маркова МА, Виллевадьде СВ. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 6:10–4).
2. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, et al. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. J Hypertens 2009; 27:2022–7.
3. Yambe T, Yoshizawa M, Sajio Y, et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). Biomedicine & Pharmacotherapy 2004; 58:95–8.
4. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). J Atheroscler Thromb 2006; 13:101–7.
5. Olejnikov VJe, Matrosova IB, Sergackaja NV, Tomashevskaja JuA. Diagnostic and clinical relevance of the method of assessment of arterial stiffness – cardio-ankle vascular index. Ter arhiv 2010; 9:68–72. Russian. (Олейников ВЭ, Матросова ИБ, Сергачкая НВ, Томашевская ЮА. Диагностическая и клиническая значимость метода оценки артериальной жесткости – сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Терапевтический архив 2010; 9:68–72).
6. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Novel Indicator of Arterial Stiffness: Theory, Evidence and Perspectives. J Atheroscler Thromb 2011; 18 (11):924–38.
7. Miljagina IV, Miljagin VA, Pozdnjakov JuM, et al. Cardio-ankle vascular index – a new predictor of cardiovascular risk. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (7):22–6. Russian. (Милягина И.В., Милягин В.А., Поздняков Ю.М. и др. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – новый предиктор сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (7):22–6).
8. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, et al. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. Circ J 2008; 72 (4):598–604.
9. Izuohara M, Shioji K, Kadota S, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. Circ J 2008; 72 (11):1762–7.
10. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. J Atheroscler Thromb 2010; 17 (3):249–58.
11. Barbarash O. L., Usoltseva E. N., Shafranskaya K. S., et al. N-terminal brain natriuretic propeptide as a marker of multifocal atherosclerosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction. Russian journal of cardiology, 2012; 2 (94): 55–62. Russian (Барбараш О. Л., Усольцева Е. Н., Шафранская К. С., и др. Возможность использования N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 12–18).
12. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Cardio-ankle vascular index could reflect plaque burden in the coronary artery. Angiology 2011; 62 (5):401–8.
13. Mineoka Y, Fukui M, Tanaka M, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus. Heart Vessels. 2011 Apr 8. (Epub ahead of print).
14. Avaliani VM. Features of coronary artery bypass grafting in patients with systemic atherosclerosis. Arhangel'sk 2007; 223 p. Russian. (Авалиани В.М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом. Архангельск 2007; 223 с).
15. Sakane K, Miyoshi T, Doi M, et al. Association of new arterial stiffness parameter, the cardio-ankle vascular index, with left ventricular diastolic function. J Atheroscler Thromb 2008; 15 (5):261–8.
16. Masugata H, Senda S, Okuyama H, et al. Aortic annular velocity assessed by tissue Doppler echocardiography as a potential parameter of arterial stiffness. Tohoku J Exp Med 2010; 221 (2):169–74.
17. Noguchi S, Masugata H, Senda S, et al. Correlation of arterial stiffness to left ventricular function in patients with reduced ejection fraction. Tohoku J Exp Med 2011; 225 (3):145–51.
18. Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. Circ J 2008; 72 (2):304–8.
19. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity. Angiology 2009; 60 (4):468–76.
20. Wakabayashi I, Masuda H. Relationships between vascular indexes and atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Angiology 2008; 59 (5):567–73.
21. Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, et al. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. J Atheroscler Thromb 2010; 17 (5):517–25.
22. Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid reduces cardio-ankle vascular index in association with decreased serum amyloid A-LDL in metabolic syndrome. Hypertens Res 2009; 32 (11):1004–8.
23. Nagayama D, Saiki A, Endo K, et al. Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients. Int J Clin Pract 2010; 64 (13):1796–801.
24. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, et al. Olmesartan reduces arterial stiffness and serum adipocyte fatty acid-binding protein in hypertensive patients. Heart Vessels 2011; 26 (4):408–13.
25. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. J Atheroscler Thromb 2009; 16 (5):621–6.
26. Sairaku A, Eno S, Hondo T, et al. Head-to-head comparison of the cardio-ankle vascular index between patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. Hypertens Res 2010; 33 (11):1162–6.

Оценка мероприятий по реперфузии миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на основе критериев Американского колледжа кардиологии/ Американской ассоциации сердца

Посненкова О. М.¹, Киселев А. Р.¹, Гриднев В. И.¹, Попова Ю. В.¹, Довгалецкий П. Я.¹, Ощепкова Е. В.²

¹ФГБУ "Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии" Минздрава России. Саратов, Россия; ²ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Применить критерии, предложенные Американским колледжем кардиологии и Американской ассоциацией сердца (ACC/AHA), для оценки качества выполнения рекомендованных мероприятий по реперфузии миокарда у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКС[↑]ST) в России.

Материал и методы. Изучались клинические данные 25682 больных с ОКС[↑]ST, которым в 2010–2011 гг. оказывалась медицинская помощь в стационарах РФ, входящих в российский регистр ОКС. Использовались индикаторы ACC/AHA 2008г: "Время до тромболитической терапии (ТЛТ)" – определяет долю больных с ОКС[↑]ST, кому начат тромболитизис в течение 30 мин с момента поступления в стационар; "Время до первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)" – определяет долю больных с ОКС[↑]ST, кому начато первичное ЧКВ в течение 90 мин с момента поступления в стационар; "Реперфузионная терапия" – определяет долю больных с ОКС[↑]ST, кому выполнено любое реперфузионное вмешательство в течение 12 ч с момента начала болевого синдрома.

Результаты. Среди 25682 больных с ОКС[↑]ST, включенных в исследование, какие-либо реперфузионные вмешательства (ЧКВ и/или ТЛТ, без учета их очередности) выполнили 12043 (46,9%) пациентам. Индикатор "Время до ТЛТ" показал, что

из 7437 больных с ОКС[↑]ST, кому выполнили ТЛТ, 5119 (69%) больных удовлетворяли критериям включения. Среди них индикатор выполнен у 3342 (65,3%) больных. Индикатор "Время до первичного ЧКВ" показал, что из 5405 больных с ОКС[↑]ST, кому выполнялось ЧКВ, критериям включения удовлетворяли 3993 (73,9%) больных. Среди них индикатор был выполнен у 2797 (70%) больных. Индикатор "Реперфузионная терапия" показал, что среди 25135 (97,9%) больных с ОКС[↑]ST, включенных в анализ, индикатор выполнен у 9800 (38,9%) пациентов.

Заключение. Главная проблема медицинской помощи больным с ОКС[↑]ST в России – охват реперфузионными методами. При этом отмечается относительно удовлетворительное качество их выполнения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, реперфузионная терапия, тромболитизис, чрескожное коронарное вмешательство, качество медицинской помощи, клинические индикаторы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 40-44

Поступила 16/10–2012

Принята к публикации 14/12–2012

Assessment of myocardial reperfusion quality in patients with acute coronary syndrome and ST segment elevation, based on the criteria by the American College of Cardiology/American Heart Association

Posnenkova O. M.¹, Kiselev A. R.¹, Gridnev V. I.¹, Popova Yu. V.¹, Dovgalevskiy P. Ya.¹, Oshchepkova E. V.²

¹Saratov Research Institute of Cardiology. Saratov, Russia; ²Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Aim. To use the criteria by the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), in order to assess the quality of myocardial reperfusion in Russian patients with acute coronary syndrome (ACS) and ST segment elevation (STE-ACS).

Material and methods. We analysed the clinical data of 25682 patients with STE-ACS, who were treated (2010–2011) in Russian hospitals participating in the Russian ACS Registry. The following ACC/AHA indicators (2008) were used: "time to thrombolysis" — the percentage of STE-ACS patients who received thrombolysis within 30 minutes after admission; "time to primary percutaneous coronary intervention (PCI)" — the percentage of STE-ACS patients in whom primary PCI started within 90 minutes after admission; and "reperfusion" — the percentage of STE-ACS patients who underwent any reperfusion intervention within 12 hours after the chest pain onset.

Results. Among 25682 STE-ACS patients, any reperfusion intervention (PCI and/or thrombolysis, in any order) were performed in 12043

(46,9%). Among 7437 STE-ACS patients who underwent thrombolysis, 5119 (69%) met the inclusion criteria. In this group, the indicator "time to thrombolysis" was met in 3342 patients (65,3%). Among 5405 STE-ACS patients who underwent PCI, 3993 (73,9%) met the inclusion criteria. In these patients, the indicator "time to primary PCI" was met in 2797 (70%). Finally, among 25135 (97,9%) patients with STE-ACS who were included in the analyses, the indicator "reperfusion" was met in 9800 (38,9%).

Conclusion. The main problem of the health care for Russian patients with STE-ACS is the limited reperfusion coverage. However, the reperfusion quality could be regarded as satisfactory.

Key words: acute coronary syndrome with ST segment elevation, reperfusion therapy, thrombolysis, percutaneous coronary intervention, health care quality, clinical indicators.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 40-44

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (8452) 20–18–99, 39–39–96

e-mail: kolizhirina@hotmail.ru; arthypab@list.ru

[Посненкова О. М.^{1*} – к. м.н., с. н.с. Центра продвижения новых кардиологических информационных технологий, Киселев А. Р.¹ – д. м.н., в. н.с. Центра, Гриднев В. И.¹ – д. м.н., руководитель Центра, Попова Ю. В.¹ – аспирант, Довгалецкий П. Я.¹ – д. м.н., проф., директор, Ощепкова Е. В.² – д. м.н., проф., руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертензии].

Введение

Ургентное выполнение мероприятий по восстановлению коронарного кровотока при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST) без сомнений является жизненно необходимым и обоснованным с учетом мирового клинического опыта. Методика реваскуляризации за последнее десятилетие эволюционировала от скорейшего выполнения тромболитической терапии (ТЛТ) к доступной и своевременной первичной ангиопластике.

Для обеспечения больных с ОКС высококачественной медицинской помощью (МП) за рубежом действуют государственные программы управления качеством, важной особенностью которых является четкая постановка клинически обоснованных задач и адекватная система оценки достигнутых результатов [1].

Контроль за достижением цели программы осуществляется в ходе регулярных проверок с помощью специально разработанных критериев — клинических индикаторов. Проверяется соответствие ключевых мероприятий процесса МП больным с ОКС↑ST клиническим рекомендациям. В 2006г группой (гр.) экспертов Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) разработан перечень клинических индикаторов для оценки качества МП больным ОКС↑ST [2]. В 2008г он был пересмотрен с учетом новых доказательных данных [3].

Реализация государственной программы улучшения качества МП больным с ОКС позволила добиться достоверного снижения смертности среди больных с ОКС. Согласно данным [4] в США 30-суточная смертность при остром инфаркте миокарда (ОИМ) снизилась с 10,5% в 1999г до 7,8% в 2008 г. Было показано снижение госпитальной летальности при ОКС с 4,8% в 1998г до 3,2% в 2002г ($p < 0,02$), и установлена достоверная связь наблюдаемой тенденции с публикацией Национальной стратегии — National Service Framework (NSF) в 2000г [5].

В отечественном здравоохранении в последнее время также отмечаются положительные сдвиги: в рамках сосудистой программы увеличивается число стационаров, в которых есть возможность выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). В контексте возросшей возможности выполнения высокотехнологичных и потому дорогостоящих процедур реваскуляризации миокарда, вызывает опасение отсутствие адекватной оценки обоснованности вмешательств с точки зрения клинических результатов лечения.

Целью настоящего исследования было оценить качество выполнения рекомендованных мероприятий по реперфузии миокарда у больных ОКС↑ST в России с помощью критериев АСС/АНА.

Материал и методы

В исследование включены клинические данные случайно отобранных больных с ОКС↑ST, которым была оказана МП в 2010–2011гг, содержащиеся в российском регистре ОКС.

Критерии включения в исследование:

- возраст ≥ 18 лет;
- диагноз при поступлении — “ОКС”, “ИМ” или “нестабильная стенокардия (НС)”;
- ↑ST или вновь возникшая блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) на ЭКГ.

Критерии исключения из исследования:

- в истории болезни диагноз при поступлении не указан или не относится к ОКС;
- невозможно установить тип ОКС: в истории болезни отсутствует ЭКГ или ее описание;
- имеются медицинские противопоказания к выполнению тромболизиса и/или ангиопластики.
- в истории болезни содержится документированное обоснование причины, по которой не выполнены ТЛТ и/или ангиопластика: отказ по религиозным и прочим причинам, тяжелое состояние и др.;
- пациент переведен из другого стационара;
- пациент переведен в другой стационар.

Отобраны данные 25682 пациентов с ОКС↑ST, поступивших в стационар с 01.01.2010г по 15.12.2011г, которые соответствовали установленным критериям включения и не имели ни одного критерия исключения.

Анализ качества мероприятий по реваскуляризации миокарда в группе (гр.) больных ОКС↑ST проводился с использованием критериев АСС/АНА 2008 г [5]. Использовались следующие показатели:

Индикатор “Время до тромболитической терапии”

Вычисляет долю больных ОКС↑ST, которым выполнена ТЛТ в течение 30 мин с момента поступления в стационар, среди всех пациентов, которым как первичное реперфузионное вмешательство выполнена ТЛТ в первые 6 ч от поступления в стационар.

Индикатор “Время до первичного ЧКВ”

Вычисляет долю больных с ОКС↑ST, которым выполнено ЧКВ в течение 90 мин с момента поступления в стационар, среди всех пациентов, которым выполнено первичное ЧКВ в течение 24 ч от поступления в стационар.

Индикатор “Реперфузионная терапия”

Вычисляет долю больных с ОКС↑ST, которым была выполнена ТЛТ или ЧКВ для первичной реваскуляризации, среди общего числа больных с ОКС↑ST, поступивших в стационар.

При расчете данного индикатора учитывалось выполнение как госпитального, так и догоспитального тромболизиса.

Результаты

Среди 25682 больных с ОКС↑ST, включенных в исследование, какие-либо реперфузионные вмешательства (ЧКВ и/или ТЛТ, без учета их очередности) выполнили 12043 (46,9%) пациентам. Тромболизис проводили у 7437 (61,7%) больных с ОКС↑ST, ЧКВ — у 5405 (44,8%) пациентов, при этом у 439 больных были произведены и ЧКВ, и ТЛТ. У 1875

больных с ОКС↑ST (25,2% от всех пациентов, получивших тромболизис) ТЛТ была начата на догоспитальном этапе.

Первичное ЧКВ выполнено у 4680 больных с ОКС↑ST, кому проводились мероприятия по реваскуляризации миокарда (38,9%). Первоочередной попыткой реваскуляризации был тромболизис у остальных 7363 (61,1%) пациентов.

Оценка качества мероприятий по реваскуляризации миокарда на основании данных о 25682 больных с ОКС↑ST, проведенная с помощью индикаторов АСС/АНА, показала следующие результаты.

Индикатор “Время до тромболитической терапии”

Из 7437 больных с ОКС↑ST, кому была проведена ТЛТ, критериям включения в индикатор, а также требованиям к полноте медицинской информации, содержащейся в историях болезни, соответствовали данные 5119 (69%) пациентов. Таким образом, у 5119 больных с ОКС↑ST, кому выполнена ТЛТ, она была применена не позднее 6 ч от поступления в стационар; это вмешательство было первичной попыткой реваскуляризации миокарда. В историях болезни этих пациентов были указаны необходимые для анализа данные: дата и время поступления в стационар, дата и время назначения тромболитического препарата. Среди этих пациентов индикатор был выполнен у 3342 (65,3%) больных. Иными словами, у 65,3% больных, включенных в анализ индикатора АСС/АНА, ТЛТ начата в течение 30 мин с момента поступления в стационар. У 1777 (34,7%) пациента тромболизис был начат позднее 30 мин после поступления в стационар — индикатор не выполнен.

Время до первичного ЧКВ

Из 5405 больных с ОКС↑ST, кому выполняли ЧКВ, критериям включения/исключения индикатора АСС/АНА “Время до первичного ЧКВ” удовлетворяли данные 3993 (73,9%) больных. Следовательно, этим пациентам было произведено первичное ЧКВ в течение 24 ч с момента поступления в стационар. В их историях болезни содержались все необходимые для анализа данные: дата и время поступления в стационар, дата и время начала ЧКВ. Среди них ЧКВ начато в течение 90 мин с момента поступления в стационар (индикатор выполнен) у 2797 больных (70% от численности больных, включенных в анализ с помощью индикатора). У остальных 1196 (30,0%) больных с ОКС↑ST ЧКВ было начато в первые сутки госпитализации, но >90 мин с момента поступления.

Реперфузионная терапия

Среди 25682 больных с ОКС↑ST, данные для расчета индикатора АСС/АНА “Реперфузионная терапия” имели 25135 (97,9%) пациентов: в их историях болезни были указаны дата и время начала болевого синдрома, при попытках реперфузии мио-

карда — дата и время назначения ЧКВ, дата и время назначения ТЛТ (включая догоспитальную). Индикатор был выполнен у 9800 (38,9%) больных, т. е. у 38,9% больных с ОКС↑ST проводились мероприятия по реперфузии миокарда в течение 12 ч с начала болевого синдрома.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило с точки зрения современных клинических рекомендаций оценить ключевые аспекты лечения ОКС↑ST в России, а также на единой методологической платформе сравнить качество оказания МП больным с ОКС↑ST, в частности процедур реваскуляризации миокарда, в России и в развитых странах мира.

В ходе исследования установлено, что попытки восстановления кровоснабжения ишемизированного миокарда предпринимаются менее чем у половины (46,9%) российских больных с ОКС↑ST, кому они показаны. Сравнение с результатами Euro Heart Survey (EHS-ACS) 2000г (ACS-I) и 2004г (ACS-II) показало, что частота выполнения реваскуляризации миокарда при ОКС↑ST в России на настоящий момент ниже, чем в среднем по Европе в 2000г: по данным ACS-I попытки восстановления коронарного кровотока предпринимались у 56% пациентов с ОКС↑ST [6]. Структура первичных реперфузионных вмешательств у больных с ОКС↑ST в России в 2011г (61,1% — ТЛТ, 38,9% — первичное ЧКВ) соответствовала показателям европейских стран 2000 г. Результаты ACS-II показали достоверные положительные сдвиги, касающиеся реперфузии ишемизированного миокарда при ОКС↑ST, — попытки восстановления коронарного кровотока предпринимались у 64% больных; в структуре первичных реперфузионных вмешательств преобладали ЧКВ — 59% vs 37% в ACS-I. Безусловно, среди стран Евросоюза существуют вариации, как по частоте, так и по структуре реперфузионных вмешательств, которые наглядно выявило исследование, проведенное в 30 европейских странах по данным национальных регистров [7]. Показано, что частота выполнения любого первичного реперфузионного вмешательства (тромболизиса или первичного ЧКВ) в Европе колеблется от 37% до 93%, однако как по охвату, так и по доле первичного ЧКВ Россия отстает от большинства европейских стран.

В отличие от стран Евросоюза, где в последние годы значительно возросла доступность первичных реперфузионных вмешательств, в отечественном здравоохранении на протяжении последних лет не отмечено аналогичных позитивных тенденций. Сравнение данных, полученных в настоящем исследовании, с данными российского регистра РЕКОРД (2007/2008), не обнаружило значимых отличий в частоте реперфузии и структуре первичных реперфузионных вмешательств. По данным регистра

РЕКОРД [8] реперфузионные мероприятия проводились у 51,6% больных с ОКС↑ST (46,9% в настоящем исследовании), среди них первичное ЧКВ выполнено в 36,8% случаев, тромболизис — 63,2%; в настоящем исследовании 38,9% и 61,1%, соответственно.

Проверка качества конкретных мероприятий по реперфузии ишемизированного миокарда, впервые проведенная у российских больных с ОКС↑ST при помощи индикаторов АСС/АНА 2008г, позволила оценить соответствие этих мероприятий положениям современных клинических рекомендаций.

Согласно рекомендациям госпитальный тромболизис должен быть начат в течение 30 мин с момента поступления пациента в стационар. С помощью индикатора АСС/АНА “Время до тромболитической терапии” определялось соответствием выполненной в стационаре ТЛТ рекомендованным временным рамкам. Британской службой здравоохранения (NHS) установлен следующий стандарт: госпитальный тромболизис должен быть начат в течение 30 мин от поступления в стационар у 75% больных с ОКС↑ST [9]. Оценка своевременности тромболизиса, проведенная среди российских больных с ОКС↑ST, показала, что тромболитические препараты назначены в течение 30 мин от поступления 65,3% больных. Таким образом, качество ТЛТ у российских больных не соответствует стандарту NHS. В Великобритании, где ежегодно повсеместно проводится оценка качества МП больным с ОКС↑ST, проверки 2007/08 и 2008/09гг показали, что тромболизис выполнен в течение 30 мин от поступления у 84% и 83% больных, соответственно [9].

Оценивалась своевременность первичной ангиопластики у больных с ОКС↑ST, поступивших непосредственно в учреждения, имеющие возможность выполнения ЧКВ. Британской службой здравоохранения установлен следующий стандарт: первичная ангиопластика должна быть начата в течение 90 мин от поступления в стационар у 75% больных с ОКС↑ST. В 2007/08 и 2008/09гг в Великобритании первичное ЧКВ было начато в течение 90 мин от поступления у 79% и 84% больных с ОКС↑ST, соответственно [9], т. е. полностью соответствовало принятому стандарту. Проверка данных российских больных с ОКС↑ST показала, что только у 70% больных, включенных в анализ с помощью индикатора АСС/АНА, ЧКВ начато в течение 90 мин. Это достоверно ниже показателей Соединенного Королевства, не соответствует стандарту NHS и свидетельствует о несоответствии процедур первичного ЧКВ современным клиническим рекомендациям у 1/3 проверенных больных.

Индикаторы “Время до тромболитической терапии” и “Время до первичного ЧКВ” оценивают соответствующие мероприятия среди

специально отобранной совокупности больных с ОКС↑ST: первый — среди больных, кому тромболизис выполнен в течение 6 ч после поступления, второй — среди больных, кому выполнена первичная ангиопластика в течение первых сут после госпитализации. Это не дает полноценной картины охвата больных с ОКС↑ST, требующих экстренной реперфузии, соответствующими мероприятиями. В индикаторе АСС/АНА “Реперфузионная терапия” среди пациентов с ОКС↑ST, оценивается доля больных, кому выполнено любое реперфузионное вмешательство в течение 12 ч с момента возникновения боли. Такой показатель позволяет оценить, насколько доступны процедуры реваскуляризации для тех больных с ОКС↑ST, кому они показаны с учетом длительности болевого синдрома, т. е. имеется шанс сохранения жизнеспособного миокарда. Среди российских больных с ОКС↑ST, лишь у 38,9% пациентов проводились попытки восстановления коронарного кровотока в течение 12 ч с момента возникновения болевого синдрома, тогда как, например, в США экстренная реперфузия проводится у 60% соответствующих больных [10]. Если учесть, что в России мероприятия по реперфузии выполнялись в 2010/2011гг у 46,9% больных с ОКС↑ST, то с учетом результата индикатора “Реперфузионная терапия” можно понять, что у 8% больных, т. е., у 2055 человек, получивших ТЛТ или ЧКВ, эти мероприятия были нецелесообразны с точки зрения сохранения жизнеспособного миокарда.

Представленный в настоящем исследовании взгляд на качество мероприятий по реперфузии миокарда позволяет глубже понять с клинической точки зрения не только доступность, но и своевременность реваскуляризации, поскольку скорость устранения окклюзии коронарной артерии (КА) при инфаркте (ИМ) не менее, а возможно, более важна, чем выбор фармакологической либо инвазивной стратегии. Главный постулат примененной технологии оценки качества МП — любое лечебно-диагностическое мероприятие должно выполняться на современном доказательном уровне, т. е. в соответствии с рекомендациями, среди тех больных, кому оно показано с учетом их клинического статуса.

Суммируя данные настоящего исследования можно заключить, что качество мероприятий по реперфузии миокарда, проводимых больным с ОКС↑ST в России, в настоящее время ниже, чем в развитых европейских странах и США. Попытки реперфузии ишемизированного миокарда предпринимаются у <50% пациентов с ОКС↑ST, не имеющих противопоказаний. Из них лишь ~50% больных получают ТЛТ или ЧКВ в соответствии с клиническими рекомендациями. Наблюдается своеобразное “правило половин”. В итоге только у четверти всех больных с ОКС↑ST выполняется реперфузия

на современном доказательном уровне, с учетом международных стандартов.

Заключение

Проведенная в настоящем исследовании оценка мероприятий реперфузии при ОКС $\uparrow$ ST с точки зрения клинической обоснованности и эффективности, характерная для развитых стран, показала, что главная проблема современной МП российским больным с ОКС $\uparrow$ ST — охват реперфузионными методами. На фоне низкой доступности

процедур коронарной реваскуляризации отмечается относительно удовлетворительное качество их выполнения, что отражают сравнительно высокие результаты отдельных индикаторов АСС/АНА, в частности своевременность тромболизиса и ЧКВ.

Переход на современную систему оценки качества процедур реваскуляризации и соответствующие международные стандарты позволит доказательно выявлять мероприятия, которые требуют улучшения, и определять четкую клиническую цель процесса совершенствования качества оказания МП.

Литература

1. Department of Health. Treatment of Heart Attack. National Guidance. London: Department of Health; 2008. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_089454.pdf
2. Krumholz HM, Anderson JL, Lambrew CT, et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures on ST-Elevation and Non ST-Elevation Myocardial Infarction). JACC 2006; 47 (1): 236–65.
3. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, et al. ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for ST-Elevation and Non ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration With the American Academy of Family Physicians and American College of Emergency Physicians Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. JACC 2008; 52 (24): 2046–99.
4. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010; 362: 2155–65.
5. Graham JJ, Timmis A, Cooper J, et al. Impact of the National Service Framework for Coronary Heart Disease on Treatment and Outcome of Patients with Acute Coronary Syndromes. Heart 2006; 92: 301–6.
6. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The Second Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes: Characteristics, Treatment, and Outcome of Patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006; 27 (19): 2285–93.
7. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J 2010; 31: 943–57.
8. Erlikh AD, Gratsiansky NA. and Participants of the RECORD Registry. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Characteristics of Patients and Results of Inhospital Treatment. Kardiologiya 2009; 7–8: 4–12. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология 2009; 7–8: 4–12).
9. Walker L, Birkhead J, Weston C, et al. How the NHS manages heart attacks. Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). Seventh Public Report 2008. London: Royal College of Physicians; 2008. <http://old.rcplondon.ac.uk/clinical-standards/organisation/partnership/Documents/Minap-2008.pdf>
10. Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a comprehensive review of contemporary management options. JACC 2007; 50 (10): 917–29.

Оценка мотивационно-когнитивного статуса у врачей первичного звена здравоохранения при лечении больных с метаболическим синдромом

Кириченко Л. Л., Овсянников К. В., Федосеев А. Н., Королев А. П., Будик О. В.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва, Россия

Метаболический синдром (МС) привлекает все больше внимания клиницистов, благодаря возрастающей распространенности, а также неблагоприятному прогнозу. Целью лечения любого хронического заболевания является достижение удовлетворительного комплаентного состояния, зависящего от мотивационного статуса как больного, так и врача. Связь между мотивацией к проведению длительной терапии, уровнем знаний и готовностью применять их на практике врача и компенсацией хронических заболеваний у пациентов представляется интересной для исследования.

Цель. Анализ готовности врачей первично-амбулаторного звена к оказанию помощи пациентам с МС. Задачами, которые авторы ставили перед собой, являлась оценка знаний, умения и готовности применять их в практической деятельности участковых врачей при работе с пациентами с МС.

Материал и методы. Объектом изучения являлись врачи участковые терапевты, работающие в поликлиниках города Москвы, проходящие обучение на кафедре терапии № 2 ФПДО МГМСУ в 2011–2013 гг. Проводилось анкетирование на основе имеющихся методов оценки знаний и умения, которые используются в педагогике.

Заключение. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о крайне низкой готовности врачей к оказанию помощи пациентам данной категории.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, участковые терапевты, послевузовское обучение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 45-48

Поступила 15/10-2012

Принята к публикации 04/07-2013

Assessment of motivational and cognitive status of primary care clinicians who treat metabolic syndrome patients

Kirichenko L. L., Ovsyannikov K. V., Fedoseev A. N., Korolev A. P., Budrik O. V.

A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Recently, the clinicians' attention has been driven to metabolic syndrome (MS), due to increasing prevalence and adverse prognosis of MS. The goal of the treatment of any chronic disease is the achievement of adequate therapeutic compliance which, in turn, is determined by motivational status of both clinicians and patients. The associations between clinicians' motivation for long-term treatment, their knowledge levels, and the readiness to apply this knowledge in practice, on one hand, and the achievement of chronic disease compensation in patients, on the other hand, deserve further investigation.

Aim. To analyse the readiness of primary care clinicians for the treatment of MS patients. The specific objective was to assess the district therapists' knowledge, skills, and readiness to implement them in clinical practice while treating MS patients.

Material and methods. The study included district therapists working at Moscow City polyclinics. In 2011-2013, the participants took continuous medical education courses at the Therapy Department No. 2, Post-diploma Medical Education Faculty, Moscow State Medico-Stomatological University. The doctors' knowledge and skills were assessed in a questionnaire survey.

Conclusion. The results obtained demonstrate inadequate readiness of district therapists for the treatment of MS patients.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, arterial hypertension, district therapists, continuous medical education.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 45-48

Введение

К факторам риска (ФР), способствующим возникновению метаболического синдрома (МС), относят избыточную массу тела (ИЗМТ) и ожирение (ОЖ), низкую физическую активность (НФА), а также атерогенный характер питания [1]. Во всех современных руководствах по воздействию на отдельные компоненты МС особо подчеркивается, что модификация образа жизни: снижение МТ

и увеличение ФА, являются основным способом коррекции метаболических ФР — модификация образа жизни — терапия первой линии, а медикаментозное лечение рассматривается (если вообще рассматривается), как вторичная мера. В 1998г Национальными институтами сердца, легких, крови и диабета, заболеваний органов пищеварения и почек (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) была создана группа экспертов

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (495) 3244586,

e-mail: kvovsn@gmail.com

[Кириченко Л. Л. — д. м. н., проф., заведующая кафедрой терапии № 2 ФПДО, Овсянников К. В.* — доцент кафедры, Федосеев А. Н. — профессор кафедры внутренних болезней ИПК ФМБА, Королев А. П. — зав. терапевтическим отделением КБ № 85 г. Москвы, Будик О. В. — аспирант кафедры терапии № 2 ФПДО].

для подготовки основанного на доказанном принципе руководства по лечению ИзМТ и Ож. В этом руководстве в качестве критериев ИзМТ и Ож предложены значения индекса МТ (ИМТ) (вес в кг/рост в м²) от 25 до 29,9 кг/м² и >30 кг/м², соответственно [2]. В качестве критерия абдоминального типа Ож (АО) выбрана окружность талии (ОТ) >102 см у мужчин и >88 см у женщин, т. к. именно эти значения ассоциировались с несколькими компонентами МС. Рекомендации по Ож [2] делают упор на то, что для снижения МТ необходимо использовать изменения поведения (изменения образа жизни), направленные на уменьшение общей калорийности пищи и увеличение ФА. Годы изучения этой проблемы и клинический опыт выявили несколько ключевых моментов относительно тактики снижения веса. Первое, для длительного снижения веса ударные (разрушающие — crash) и экстремальные диеты — диеты с очень низкой калорийностью, богатые жиром/низкоуглеводные диеты, редко оказываются эффективными. Более эффективны и благоприятны для длительного снижения веса диеты с ограничением калорийности рациона на 500–1000 килокалорий в сут. Реально осуществимая цель — снижение МТ на 7–10% за период от 6 до 12 мес. Сохранить сниженный вес на длительный период лучше всего удастся при включении в программу снижения веса регулярных физических упражнений. Изменение поведения должно включать в себя улучшение привычек питания. Следует заранее наметать цели и составлять план приемов пищи, избегать стрессовых ситуаций, провоцирующих переедание, уменьшать размер порций, при покупке пищевых продуктов читать информацию об их составе, представленную на этикетках, избегать мест быстрого питания, питаться регулярно. Важны самоконтроль, поддержка окружающих, интенсивность регулярных физических нагрузок (ФН). Часто очень полезной оказывается помощь специалиста по лечебному питанию [3].

Представляется, что необходимыми компонентами для успешного проведения терапии модификацией жизни являются наличие устойчивой мотивации пациента к проводимой терапии, его образование (обучение основам рационального питания и физических упражнений), комплаенс между ним и его лечащим врачом, который оказывает поддержку мотивации, контроль динамического изменения показателей и коррекцию проводимого лечения. На практике далеко не всегда врачом правильно оценивается приоритетные направления в лечении пациента с МС, основной упор терапии оказывается на отдельные его звенья: нормализацию липидного спектра крови, снижение гипергликемии, достижение целевых значений артериального давления (АД) и пульса, снижение гиперурикемии, лечение ише-

мической болезни сердца (ИБС) и т. д., но не на терапию модификацией образа жизни в подавляющем большинстве случаев. Следовательно, при отсутствии этого важного, центрального, базового компонента эффективность лечения в целом остается низкой.

В ряде проведенных ранее исследований было показано, что практические врачи в стратегии и тактике лечения МС недостаточно четко представляют себе конечные цели терапии МС — максимальное снижение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности, и далеко не всегда последовательно добиваются их.

Возможно, одной из многих причин неправильной стратегии в лечении пациентов с МС является низкая профессиональная компетентность врачей.

Цель работы: комплексная оценка профессиональной компетентности врачей-терапевтов при работе с пациентами, имеющими МС.

Материал и методы

Для оценки уровня профессиональной компетенции врача был использован метод профессиональной готовности к работе, принятый в педагогике, основанный на трех компонентах показателя: мотивационного, когнитивного и операционного [4]. В соответствии с этой методикой уровень каждого изучаемого компонента оценивается в категории: высокий, средний, низкий и крайне низкий. Под мотивационным компонентом понимали интерес и желание врача выполнять необходимые диагностические и терапевтические действия, соответствующие научно обоснованным рекомендациям по МС. Для оценки использован методический подход, разработанный Н. В. Кузьминой (1984) [5]. Под когнитивным компонентом понимали уровень знаний врачей по проблеме МС, который оценивали при помощи разработанной анкеты, состоящей из 15 вопросов. Каждый правильный ответ оценивался в 1 бал. Аналогичный метод был использован [5, 6] при оценке уровня информированности больных артериальной гипертензией (АГ). Под операционным компонентом понимали умение врача на практике использовать научно-обоснованные рекомендации по ведению больных МС. Операционный компонент оценивался методом экспертных оценок по специально разработанному протоколу.

Результаты и обсуждение

Одной из главных причин неэффективной терапии пациентов с МС считается низкая приверженность больных лечению. Возможность в решении этой проблемы определяется аспектами, зависящими от врача. Изучили уровень профессиональной компетенции врачей по проблеме МС у 223 врачей-терапевтов, работающих в 11 поликлиниках г. Москвы, которые были выбраны произвольно, методом случайной выборки. Стаж работы в должности терапевта варьировал от 1 до 38 лет (в среднем 19,8±8,3 лет). Высшую квалификационную катего-

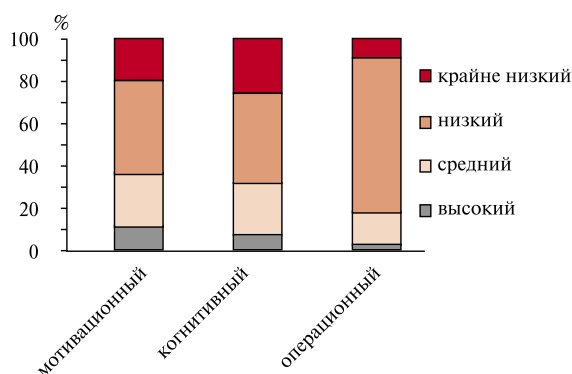


Рис. 1 Уровни компонентов профессиональной готовности врачей.

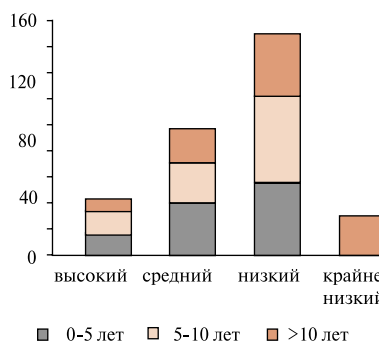


Рис. 2 Уровни мотивационного компонента профессиональной готовности врачей с различным стажем трудовой деятельности.

рию имели 30 (13,8%); первую — 57 (25,6%), вторую — 94 (42%) врачей. Не имели квалификационной категории 45 (20,3%) врачей. Для детальной оценки вышеперечисленных критериев врачи были разделены на группы (гр.) в соответствии со стажем трудовой деятельности по специальности: от 0 до 5 лет ($n=97$), от 5 до 10 лет ($n=73$), >10 лет ($n=53$).

У большинства врачей отмечен низкий и крайне низкий уровни мотивационного, операционного и когнитивного компонентов (рисунок 1). Только 12% врачей имели высокую мотивацию к использованию в своей практической деятельности современных рекомендаций по МС, 7,5% врачей — высокий уровень когнитивного компонента, а высокий уровень операционного компонента отмечался у 2% врачей. При детальном изучении уровня мотивационного компонента профессиональной компетентности врачей-терапевтов в зависимости от стажа трудовой деятельности по специальности получены следующие закономерности. В гр. врачей с длительностью стажа 0–5 лет отмечалась преимущественно средняя и низкая степень (ст.) мотивации, 17% врачей показали высокий уровень этого показателя, 35% — средний и 48% — низкий. В гр. врачей со стажем 5–10 лет ст. мотивации была сравнимой с вышеуказанной гр. врачей: 14% — высокая, 27% — средняя и 59% — низкая ст. мотивационного компонента. У врачей со стажем профессиональной деятельности >10 лет уровень мотивационного компонента был существенно ниже этого показателя у врачей с меньшим врачебным стажем: 5% — высокая ст. мотивации, 23% — средняя ст., 43% — низкая, и, наконец, 29% показали очень низкую ст. мотивации. Отмечается, что, несмотря на существенные различия в целом по гр., уровень врачей со средней степенью мотивации оказался примерно одинаковым среди врачей с разным стажем профессиональной деятельности, изменялось лишь число врачей с высоким и низким уровнями этого показателя (рисунок 2).

Изучая когнитивный компонент профессиональной компетентности врачей-терапевтов, удалось установить различия по гр. в зависимости от стажа трудовой деятельности. В гр. врачей со стажем 0–5 лет высокий уровень когнитивного компонента показали 4%, средний — 15%, низкий — 45%, крайне низкий — 36%. В гр. врачей-терапевтов с продолжительностью трудовой деятельности 5–10 лет получены следующие результаты: 8% показали высокий уровень теоретических знаний по проблеме, 21% — средний, 51% — низкий, и 20% крайне низкий когнитивный уровень компетенции. Наконец, в гр. врачей со стажем >10 лет 7% тестируемых выявили высокий уровень знаний, 19% — средний, 57% — низкий и 17% — крайне низкий уровень когнитивного компонента профессиональной компетентности (рисунок 3).

При оценке операционного компонента в гр. врачей со стажем деятельности >10 лет 4% показали высокий уровень, 14% — средний, 59% — низкий и оставшиеся 23% — очень низкий. Среди врачей со стажем 5–10 лет результаты распределились следующим образом: 2% показали высокий уровень операционного компонента, 12% — средний, 61% — низкий, и 25% — крайне низкий уровень. 1% врачей со стажем <5 лет показали высокий уровень операционного компонента, 11% — средний, 57% — низкий и, 31% из этой гр. врачей — крайне низкий уровень (рисунок 4).

Таким образом, полученный результат, особенно по когнитивному и операционному компонентам, выявил проблему подготовки врачей первичного звена в области профилактики и лечения, как МС, так и в целом ССЗ. Проведенный анализ знаний и готовности участковых терапевтов к работе с пациентами с МС и ССЗ потребовал, как одной из необходимых мер разработать и внедрить систему постдипломной подготовки врачей-терапевтов по проблеме профилактики и лечения МС и ССЗ на уровне амбулаторно-поликлинических учреждений.

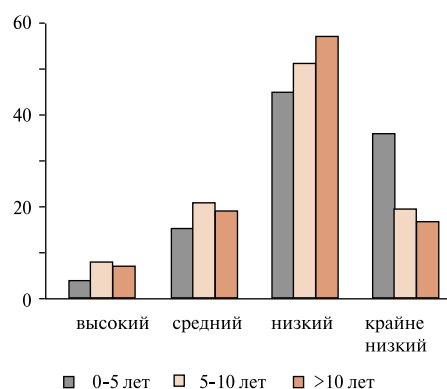


Рис. 3 Уровень когнитивного компонента профессиональной готовности врачей с различным стажем трудовой деятельности.

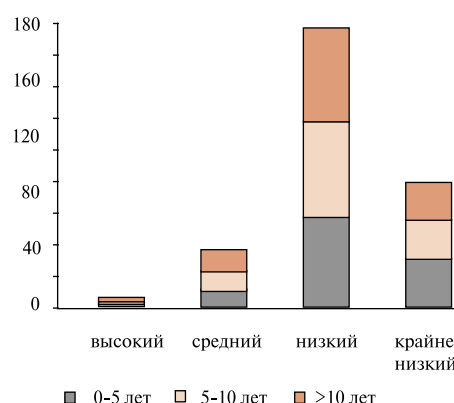


Рис. 4 Уровень операционного компонента профессиональной готовности врачей с различным стажем трудовой деятельности.

Заключение

Эффективность лечения хронических заболеваний во многом зависит от наличия у врача, ведущего пациента, необходимых теоретических знаний, практических навыков, мотивации к действию (лечению), и возможности применить их в своей деятельности. МС из-за своей распространенности, требует системного решения, при этом упор должен ставиться именно на врачей первичного звена, которые впервые сталкиваются с этими пациентами, и порой являются единственными врачами, ведущими этих больных. Все это во многом зависит от качеств этих специалистов, их подготовки как теоретической, так и практической. При работе с врачами-терапевтами

г. Москвы отмечены низкие показатели профессиональной компетенции, незнание ряда теоретических вопросов, неумение решать клинические задачи, нежелание применять имеющиеся знания на практике при ведении больных с МС. Зачастую это происходит из-за незнания механизмов развития МС, неумения правильно расставить приоритетные задачи лечения таких больных, недооценки немедикаментозных способов лечения, незнания современных основ диетотерапии и многое другое. В то же время именно эти знания и умение, воплощенные в клиническую практику, способны привести к длительной и эффективной компенсации практически всех нарушений при МС.

Литература

1. Bubnova M. G. Obesity: Causes and mechanisms of increase in body weight, approaches to corrections. Consilium medicum 2005; 07 (5): 11–9. Russian (Бубнова М. Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции. Consilium medicum 2005; 07 (5): 11–9).
2. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. Circulation 2004; 109: 551–6.
3. Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization. 2002; International Obesity Task Force. <http://www.who.int/nut/obs.htm>.
4. Bozhedomova SV. Formation of readiness of students to the use of health-technology professional text.: Dis. Can. ped. Science. Toliatti 2011; 265 p. Russian (Божедомова С. В. Формирование готовности студентов к использованию здоровьесберегающих технологий в профессиональной деятельности. Дисс кан педаг наук. Тольяти 2011. 265 с).
5. Conrady AO, Soboleva AV, Maksimova TA. Education hypertensive patients- a waste of time or a real tool to improve the monitoring of the disease? Hypertension 2003; 8: 217–20. Russian (Конради А. О., Соболева А. В., Максимова Т. А. Обучение больных гипертонической болезнью бессмысленная трата времени или реальный инструмент повышения качества контроля заболевания? Артериальная гипертензия 2003; 8: 217–20).
6. Shutemova EA. Ways to improve the treatment of elderly patients with hypertension in outpatient conditions text.: Dis. dok.med. Science. Ivanovo 2004; 237 p. Russian (Шутимова Е. А. Пути совершенствования лечения пожилых больных артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинических условиях. Дисс докт мед наук. Иваново 2004; 237 с).

Изучение ассоциации антигипертензивной и липидснижающей терапии с костной массой в зависимости от факторов риска остеопороза

Собченко К. Е.¹, Скрипникова И. А.¹, Новиков В. Е.¹, Попкова Т. В.², Дыдыкина И. С.², Смирнов А. В.², Выгодин В. А.¹, Насонов Е. Л.², Бойцов С. А.¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России; ²ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой РАМН. Москва, Россия

Цель. Определить ассоциацию приема β -адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и статинов с минеральной плотностью кости (МПК) в зависимости от факторов риска (ФР) остеопороза.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 1163 человек: мужчины ($n=42$) и женщины ($n=1121$) >40 лет, прошедшие денситометрическое обследование до назначения лечения по поводу остеопороза. В основную группу (ОГ) вошли 418 человек, принимающих β -АБ, ИАПФ, статины и их комбинацию не <6 мес. до проведения денситометрии, в контрольную (ГК) – 745 пациентов, не получающих лечение. Информация о ФР и приеме препаратов собиралась из амбулаторных карт и при помощи телефонных опросов. Измерение МПК проводилось методом рентгеновской денситометрии в поясничном отделе позвоночника и на бедре.

Результаты. У пациентов, получающих антигипертензивную (АГТ) и липидснижающую терапию (ЛСТ), риск снижения костной массы (КМ) был меньше, чем в ГК (ОШ=1,695% ДИ 1,25–2,022, $p<0,001$), остеопороз развивался в 1,3 раза реже, а МПК во всех измеренных участках скелета была значимо выше, чем у тех, кто не принимал препараты. Наиболее высокая МПК отмечалась у лиц, принимающих комбинированную терапию, включающую статины. Шансы снижения КМ в зависимости от таких факторов, как возраст, продолжительность постменопаузы, ранняя и хирургическая менопауза, низкая

масса тела, недостаточная физическая активность (НФА), предшествующие переломы, переломы у родственников, наличие ревматоидного артрита, прием глюкокортикоидов и злоупотребление алкоголем были одинаковы в ОГ и ГК. В логистическом регрессионном анализе эти факторы не оказывали эффекта на протективные свойства изучаемых препаратов в отношении МПК. Количество периферических переломов было выше в ОГ, чем в ГК – 36% vs 26%. Это связано с более старшим возрастом ($62,5\pm 8,52$ vs $57,8\pm 8,2$), наличием НФА у половины пациентов и возможными побочными эффектами АГТ, приводящим к более частым падениям.

Заключение. Прием β -АБ, ИАПФ и статинов ассоциируется с более высокой МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и на протяжении проксимального отдела бедра. За исключением возраста и продолжительности постменопаузы, ФР остеопороза не ослабляли и не усиливали эффект сердечно-сосудистых препаратов.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, минеральная плотность кости, остеопороз, остеопоротические переломы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 49-55

Поступила 05/08–2013

Принята к публикации 29/08–2013

Association between antihypertensive and lipid-lowering therapy, bone mass, and osteoporosis risk factors

Sobchenko K. E.¹, Skripnikova I. A.¹, Novikov V. E.¹, Popkova T. V.², Dydykina I. S.², Smirnov A. V.², Vygodin V. A.¹, Nasonov E. L.², Boytsov S. A.¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the association between β -adrenoblocker (β -AB), angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), and statin therapy, bone mineral density (BMD), and osteoporosis risk factors (RFs).

Material and methods. This retrospective study ($n=1163$) included 42 men and 1121 women aged >40 years, who underwent densitometry before the start of the osteoporosis therapy. The main group (MG) included 418 people receiving β -AB, ACEI, statins, or their combination for at least 6 months before densitometry. The control group (CG) included 745 untreated patients. The data on RFs and pharmacological therapy came from ambulatory case histories and telephone surveys. BMD was measured by X-ray densitometry of lumbar spine and femur.

Results. In patients who received antihypertensive (AHT) and lipid-lowering therapy (LLT), the risk of bone mass (BM) reduction was lower than that in CG (odds ratio (OR) 1,6; 95% confidence interval 1,25–2,022; $p<0,001$); the osteoporosis incidence was 1,3 times lower; and all BMD measurements were significantly higher than in untreated patients. The highest BMD was observed in patients on combined therapy which included statins. The odds of BM reduction by such factors as age, postmenopause duration, early and surgical menopause, low body mass, low physical activity (LPA), previous fractures, fractures in relatives, rheumatoid arthritis, glucocorticoid therapy, and alcohol abuse, were similar in MG and CG. In logistic regression analyses, these factors were not associated with the protective effects

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (965) 337–31–85

e-mail: malezki@list.ru

[Собченко К. Е.^{1*} – аспирант отдела профилактики остеопороза, Скрипникова И. А.¹ – д. м.н., руководитель отдела, Новиков В. Е.¹ – к. м.н., н. с. отдела, Попкова Т. В.² – д. м.н., руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений, Дыдыкина И. С.² – к. м.н., н. с. лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов, Смирнов А. В.² – д. м.н., руководитель лаборатории лучевой диагностики, Выгодин В. А.¹ – с. н. с. лаборатории биостатистики, Насонов Е. Л.² – д. м.н., профессор, академик РАМН, зав. отделом сосудистой патологии ревматических заболеваний, директор, Бойцов С. А.¹ – д. м.н., профессор, директор].

of the medications on BMD. The number of peripheral fractures was higher in MG than in CG (36% vs. 26%). This was due to the fact that in the MG, patients were older (mean age 62,5±8,52 years, vs. 57,8±8,2 years in CG), more likely to report LPA (>50%), and potentially, more prone to adverse effects of AHT which could result in more frequent falls.

Conclusion. Treatment with β -AB, ACEI, and statins is associated with higher BMD of both lumbar spine and proximal femur. With the exception

of age and postmenopause duration, osteoporosis RFs did not influence the effects of cardiovascular treatment.

Key words: β -adrenoblockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, bone mineral density, osteoporosis, osteoporotic fractures.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 49-55

Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом (ССЗ-АС), являются одними из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), и частота их значительно увеличивается с возрастом. ССЗ-АС не редко сочетаются с другими “возрастными” болезнями, среди которых рассматривается остеопороз [1, 2]. Было доказано, что осложнения остеопороза — переломы, как и ССЗ-АС, вносят существенный вклад в структуру заболеваемости и смертности среди населения [3–5]. В современных работах показана связь между развитием АС и снижением минеральной плотности кости (МПК), вне зависимости от возраста пациента. Большинство исследований в этой области выявили повышение риска остеопороза и связанных с ним переломов у пациентов с клиническими и субклиническими проявлениями ССЗ, что предполагает наличие общих механизмов патогенеза этих заболеваний [6, 7]. С другой стороны в дополнительном анализе исследования MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) было определено, что пациенты с остеопорозом имеют высокий риск заболеваемости ССЗ-АС и смертности от них, который увеличивается пропорционально тяжести остеопороза [8].

В связи с широким распространением ССЗ-АС, лекарственные препараты (ЛП) для лечения гипертонической болезни (ГБ), гиперхолестеринемии (ГХС) и ишемической болезни сердца (ИБС) занимают ведущие позиции по частоте назначения как врачами кардиологами, так и врачами общей практики. Длительное применение β -адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и статинов позволило лучше изучить их действие и выявить плеiotропные эффекты, одним из которых является влияние на костный метаболизм. Так как ССЗ-АС и остеопороз требуют длительного приема ЛП, а зачастую их одновременного назначения, использование терапии, влияющей на оба заболевания, может способствовать улучшению приверженности лечению.

В ряде крупных исследований был отмечен позитивный эффект, оказываемый β -АБ, ИАПФ и статинами на кости: повышение МПК, улучшение профиля маркеров костного обмена и снижение риска переломов. В то же время есть исследования, в которых не было отмечено влияния этих препаратов на МПК и даже было указано на увеличение количества переломов [9, 10]. Это, вероятно, свя-

зано с тем, что низкотравматичные переломы не рассматривались как первичные или вторичные конечные точки, а информация о них собиралась дополнительно; использовались препараты с внутриклассовыми различиями (например, селективные или неселективные β -АБ); не учитывались факторы риска (ФР) остеопороза, которые, возможно, могут влиять на выраженность плеiotропных эффектов. Известно, что частота и уровни ФР остеопороза не одинаковы в различных популяциях. Имеются также различия в структуре используемых ЛП для лечения ССЗ. В связи с этим, представляется актуальным изучение связи широко используемых сердечно-сосудистых ЛП (ССЛП) с состоянием костной ткани у пациентов в России.

Целью исследования являлось определение связи лечения β -АБ, ИАПФ и статинами с МПК. При выявлении такой связи, основной задачей было проследить ее зависимость от ФР остеопороза.

Материал и методы

Ретроспективное исследование проведено на основании анализа денситометрических баз данных ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России и ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой РАМН. Были отобраны 1163 амбулаторные карты мужчин и женщин >40 лет на момент денситометрического обследования, проведенного до назначения лечения по поводу остеопороза. Критериями исключения являлись: прием антиостеопоротических препаратов и заместительной гормональной терапии, наличие заболеваний, влияющих на костный метаболизм: болезнь Педжета, остеомалация, хроническая почечная недостаточность (ХПН), злокачественные новообразования и т. д., использование препаратов, способствующих снижению костной массы и увеличению частоты падений (антипсихотические и противосудорожные средства).

Все пациенты были разделены на две группы (гр.): основную (ОГ) (n=418), в которую вошли больные, регулярно получающие монотерапию β -АБ, ИАПФ, статинами или их комбинацию, и контрольную (ГК) (n=745), которую составили пациенты, не принимавшие вышеперечисленные ССЛП, либо лечившиеся <6 мес. Пациенты ОГ были распределены в зависимости от типа принимаемой терапии: β -АБ принимали 112 пациентов, ИАПФ — 185, комбинацию β -АБ + ИАПФ — 87, а терапию, включающую β -АБ и/или ИАПФ + статины, получали 34 пациента. Регулярным лечением считался ежедневный прием препаратов не <6 мес. Вся информация по исследованию регистрировалась в индивидуальной карте пациента и включала антропометрические данные, ФР остеопороза, вид и длительность сердечно-сосудистой терапии, наличие перенесенных заболеваний. Учитывались клинические ФР остео-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Показатель	ОГ (n=418), женщин-96%	ГК (n=745), женщин-97%	p
Возраст	62,5 ± 8,52	57,8 ± 8,2	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	27,6 ± 4,6	25,9 ± 4,5	<0,001
ИМТ <20 кг/м ² (%)	2	5	<0,01
Длительность ПМ	14,5 ± 8,1	11,1 ± 7,4	<0,01
Ранняя или хирургическая менопауза (%)	20	21	нд
Переломы у родственников (%)	16	19	нд
Предшествующие переломы (%)	41	32	<0,001
Прием алкоголя (%)	9,6	11,4	нд
Курение в настоящее время (%)	10	9	нд
Курение ≥10 сигарет в день (%)	6,2	5,3	нд
НФА (%)	50	32	<0,001

пороза и переломов: низкая масса тела (МТ), предшествующие низкотравматичные переломы у пациента и у ближайших родственников, случившиеся при падении с высоты своего роста, наличие ранней или хирургической менопаузы, прием алкоголя, табакокурение, недостаточная физическая активность (НФА), наличие ревматоидного артрита, сахарного диабета 1 типа (СД-1), тиреотоксикоза и прием глюкокортикоидов, количество падений за 2 года до проведения денситометрии. Дополнительные данные анамнеза уточнялись во время телефонного опроса.

Индекс МТ (ИМТ) рассчитывали как соотношение МТ (кг) /рост (м²). За низкую МТ принимали ИМТ <20 кг/м². Регулярно курящими считали лиц, выкуривающих хотя бы 1 сигарету в сут, либо бросивших курить <1 года назад. При этом много курящими считались пациенты, выкуривавшие ≥10 сигарет в сут. ФА отмечалась недостаточной, если пациент в течение рабочего дня сидел >5 ч, а активный досуг, в свободное время, составлял <10 ч в нед.

Измерение МПК проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на приборах, Hologic Delphi W и Hologic 4500A, USA в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) и проксимальном отделе бедра (ПОБ). Значения МПК не требовали пересчета, т. к. в приборах используется одинаковая референсная база данных NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey). Состояние МПК оценивали по Т-критерию для лиц >50 лет, где значение ≤-2,5 SD соответствовало диагнозу остеопороза. Для пациентов <50 лет МПК оценивали по Z-критерию, значение которого ≤-2,0 SD, при наличии хотя бы одного ФР, расценивалось как остеопороз.

Наличие периферических переломов в анамнезе, устанавливали на основании опроса пациентов и/или при оценке рентгенограмм. Рентгенологическое исследование позвоночника выполняли в боковой проекции грудного и поясничного отделов Th4-L4 на рентгенодиагностической установке Legend CRF фирмы GE medical systems у 452 пациентов, жалующихся на боли в спине или снижение роста в течение жизни >4 см или в течение одного года >2 см. Перелом позвонка диагностировали на основании морфометрии при снижении высоты тела позвонка (спереди, сзади или посередине) на ≥20% [11]. Склонностью к повторяющимся падениям у пациента считали наличие ≥2 падений в год с высоты своего роста [12].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA.). Количественные показатели: антропометри-

ческие данные, длительность постменопаузы (ПМ), результаты денситометрии, представлены в виде средних величин (М) ± среднестатистическое отклонение (SD). При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальный шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, коэффициентов сопряженности Крамера и др. Риск снижения МПК у пациентов, принимающих ССЛП и не принимающих таковые, представлен как отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для оценки вклада ФР остеопороза в снижение костной массы на фоне приема сердечно-сосудистой терапии и без, был применен пошаговый многомерный регрессионный анализ.

Результаты

ОГ и ГК преимущественно составляли женщины. Пациенты использовали следующие препараты: метопролол, атенолол, бисопролол, небиволол, моноприл, эналаприл, каптоприл, периндоприл, симвастатин, аторвастатин. Статины применяли редко и, как правило, в комбинации с β-АБ, ИАПФ. Средняя продолжительность приема ЛП составила: для β-АБ – 3,8±2,7, ИАПФ – 4,7±3,2, статинов – 2,3±1,4 г. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. В сравнении с ГК, пациенты ОГ были старше (p<0,001), средняя продолжительность ПМ у женщин была больше (p<0,01), НФА и избыточную МТ (ИзМТ) отмечали чаще (p<0,001). Пациенты, принимающие ССЛП, чаще падали, чем те, которые не лечились – 35% vs 21%, соответственно (p<0,05). Другие ФР остеопороза с одинаковой частотой встречались у пациентов обеих гр. СД-1 и тиреотоксикоз были исключены из анализа из-за небольшого количества случаев.

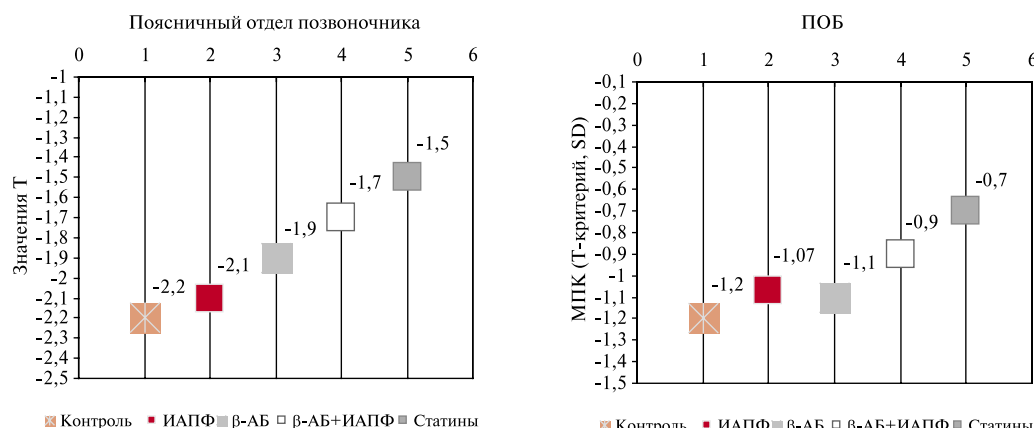
У пациентов ОГ остеопороз развивался в 1,3 раза реже, а МПК во всех измеренных участках скелета была значимо выше, чем в ГК (таблица 2).

Риск снижения костной массы у пациентов, не получающих лечение ССЛП, был значительно

Таблица 2

МПК и наличие переломов у пациентов, принимающих и не принимающих ССЛП

Показатели	ОГ (n=418)	ГК (n=745)	p
МПК L1-L4 (г/см ²)	0,829 ± 0,147	0,802 ± 0,141	<0,01
МПК Шейки бедра (г/см ²)	0,687 ± 0,11	0,668 ± 0,114	<0,01
МПК ПОБ (г/см ²)	0,820 ± 0,124	0,806 ± 0,34	<0,05
Остеопороз (%)	45	57	<0,001
Наличие переломов (%)	41	32	<0,01
- позвонков (%)	5	5	нд
- шейки бедра (%)	2,4	1,8	нд
- периферические переломы (%)	36	26	<0,01



Примечание: *p≤0,05 – достоверность различий МПК в ОГ и ГК.

Рис. 1 МПК у пациентов, принимающих разные ССЛП.

выше, чем у тех, кто получал терапию – ОШ=1,6; 95% ДИ 1,25–2,022 (p<0,001). Однако в ОГ периферические переломы встречались чаще, чем в ГК – 36% vs 26%, в отличие от клинически выраженных переломов позвонков, частота которых в гр. существенно не различалась.

В ОГ, не зависимо от типа принимаемого препарата, МПК была выше, чем в ГК. Наиболее высокая костная масса была отмечена у пациентов, получающих комбинированную терапию β-АБ и/или ИАПФ со статинами (рисунок 1).

В логистическом регрессионном анализе сохранялась ассоциация приема β-АБ, ИАПФ, статинов и их комбинации с более высокой костной массой в позвоночнике и в ПОБ. Все исследуемые ССЛП, в отдельности и в комбинации, оказывали эффект на МПК независимо от НФА, низкой МТ, наличия переломов у пациента и его родственников, ревматоидного артрита и лечения ГК (таблица 3). Не было отмечено самостоятельного вклада в формирование риска остеопороза таких ФР, как наличие ранней или хирургической менопаузы у женщин, курение и злоупотребление алкоголем.

В обеих гр. у женщин несколько чаще встречался остеопороз, чем у мужчин, однако достоверность различий не была достигнута – ОШ=2,36; 95% ДИ 0,94–8,7 (p<0,06). Наиболее значимыми ФР снижения костной массы в ОГ и ГК были воз-

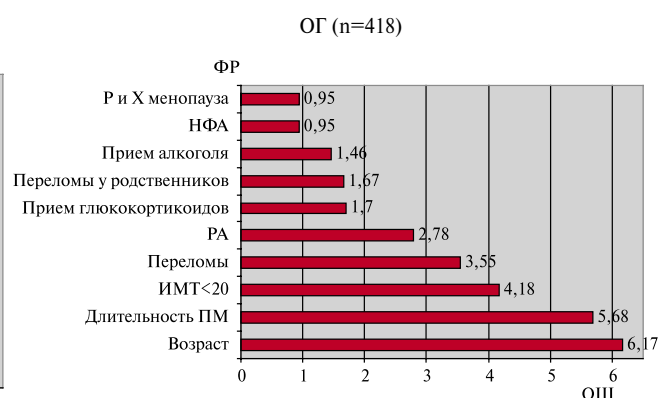
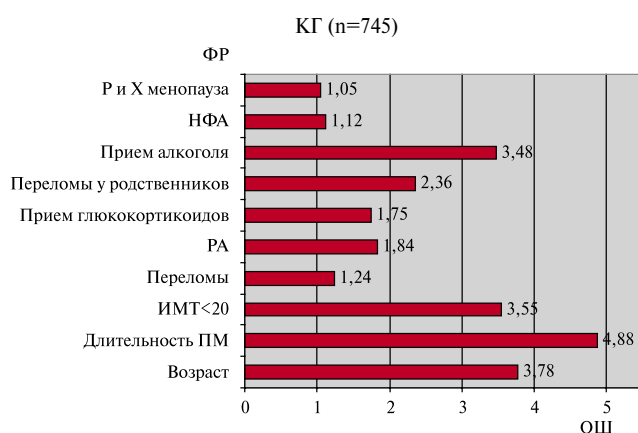
раст – ОШ=3,78; 95% ДИ 1,96–7,29 (p<0,001) и ОШ=6,17; 95% ДИ 3,66–10,41 (p<0,001); продолжительность ПМ – ОШ=4,88; 95% ДИ 2,49–9,58 (p<0,001) и ОШ=5,68; 95% ДИ 3,39–9,52; p<0,001; низкая МТ – ОШ=3,55; 95% ДИ 1,19–9,57 (p<0,05) и ОШ=4,18; 95% ДИ 0,66–26,43 (p<0,03). Риск снижения костной массы в зависимости от рассматриваемых ФР был ниже в ОГ, за исключением случаев злоупотребления алкоголем. При повышенном потреблении алкоголя на фоне приема ССЛП риск развития остеопороза был выше, чем в ГК – ОШ=3,48; 95% ДИ 0,69–29,1 и ОШ=1,46; 95% ДИ 0,48–4,45. Вероятно, это связано с тем, что ССЛП усиливают отрицательное воздействие алкоголя на кость (рисунок 2).

Таким образом, ФР остеопороза, такие как низкая МТ, предшествующие низкотравматические переломы, переломы у близких родственников, табакокурение, прием алкоголя, НФА, наличие ревматоидного артрита, прием глюкокортикоидов на фоне лечения антигипертензивными (АГП) и липидснижающими препаратами (ЛСП) одинаково ассоциировались со снижением МПК в ОГ и ГК и не ослабляли протективный эффект сердечно-сосудистой терапии. Несмотря на то, что возраст и длительность ПМ является важным ФР снижения костной массы в обеих гр., в ОГ шансы отрицательного эффекта на кость ниже, чем в ГК.

Таблица 3

Вклад ССЛП и ФР остеопороза в снижение МПК по данным многомерного регрессионного анализа

Факторы риска	МПК					
	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедра		ПОБ	
	β	p	β	p	β	p
Константита	1,0399	0,0001	0,9224	0,0001	1,0879	0,0001
β -АБ	0,0618	0,0001	0,0349	0,0001	0,0430	0,0001
ИАПФ	0,0400	0,0001	0,0287	0,0001	0,0419	0,0001
Статины	0,0546	0,0129	0,0453	0,0075	0,0487	0,0136
Возраст	-0,0048	0,0001	-0,0043	0,0001	-0,0048	0,0001
ИМТ<20	-0,0453	0,0245	-0,0656	0,0001	-0,0903	0,0001
Ревматоидный артрит	-0,0727	0,0001	—	н/д	—	н/д
Достаточная ФА	0,0166	0,0446	—	н/д	—	н/д
Прием глюкокортикоидов	—	н/д	-0,0304	0,0048	-0,0515	0,0001
Предшествующие переломы	—	н/д	-0,0325	0,0001	-0,0363	0,0001
Переломы у родственников	—	н/д	—	н/д	-0,0184	0,0349



Примечание: Р и Х менопауза — Ранняя и Хирургическая менопауза; РА — ревматоидный артрит.

Рис. 2 Риск снижения МПК у пациентов, принимающих и не принимающих ССЛП в зависимости от ФР остеопороза.

Обсуждение

Результаты исследования объединенной денситометрической базы данных по типу “случай-контроль” показали, что длительное использование ССЛП, таких как β -АБ, ИАПФ, статины и их комбинация, ассоциируется с более высокой костной массой, что позволяет предполагать их протективный эффект в отношении развития остеопороза.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. Было показано, что регулярный прием ЛП класса β -АБ позволяет увеличить МПК и предотвратить развитие остеопороза у 50% австралийских пациентов [13], а наблюдение китайских ученых показало, что прием ИАПФ ассоциировался с более высокой МПК: у женщин в шейке бедра, у мужчин как в бедре, так и в позвоночнике [14]. Результаты клинических исследований подтверждают экспериментальные данные о блокирующем действии β -АБ на β -адренорецепторы остеобластов, уменьшении влияния симпатической нервной сис-

темы (СНС) и выработке фактора, активирующего остеокласты [15, 16]. Высказывалось мнение, что некоторые селективные β -АБ, такие как небиволол, способны оказывать более выраженный протективный эффект на кость, благодаря вазодилатирующему действию и улучшению микроциркуляции костной ткани [17]. Положительный клинический эффект ИАПФ объясняется снижением концентрации ангиотензина II (АТ II) в крови, что приводит к усилению минерализации кости, осуществляемой зрелыми остеобластами, и повышению уровня ионизированного кальция в плазме крови [18, 19]. В то же время не было отмечено связи между приемом β -АБ и МПК в когорте перименопаузальных женщин в Дании [9]. Противоречивые данные в разных исследованиях объясняли разными методическими подходами и отсутствием информации о ФР остеопороза, которые могут оказывать большее влияние на МПК, чем ЛП. В настоящем исследовании было продемонстрировано, что не только β -АБ, но ИАПФ и ста-

тины обладают независимым эффектом на МПК и традиционные ФР остеопороза, но не ослабляют положительную связь МПК с приемом ЛП.

В ОГ наибольшую костную массу имели пациенты, получавшие комбинированную терапию, особенно, где β -АБ и ИАПФ сочетались со статинами. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы обладают доказанным протективным эффектом на кость, однако частота назначения этого класса ЛП в реальной клинической практике остается невысокой. В мета-анализе, включившем 24 наблюдательных исследования и 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что использование статинов у женщин и мужчин ассоциировалось с повышением МПК в бедре — ОШ=0,12; 95% ДИ 0,05–0,19 [20]. А в исследовании [21] на фоне терапии статинами значительное повышение МПК отмечалось как в шейке бедра (на 11,8%), так и в поясничном отделе позвоночника (на 8,9%) [21]. Возможно, выраженный положительный эффект на кость обусловлен двухсторонним влиянием статинов на костную ткань: с одной стороны, вмешиваясь в синтез мевалоната, снижают активность остеокластов, а с другой стимулируют выработку костного морфогенетического белка — 2, что приводит к более интенсивному формированию остеобластов и, как следствие, усиливает костеобразование.

Несмотря на более высокую костную массу у пациентов, принимающих ССЛП, достоверно чаще отмечалось развитие периферических переломов при низком уровне травмы. Оценка частоты переломов и связь их с приемом ЛП не являлось целью этого исследования из-за относительно небольшого числа наблюдений и ограничений в диагностике как периферических, так и позвоночных переломов.

Причиной для анализа количества переломов явились возможные побочные эффекты (ПЭ) β -АБ и ИАПФ: головокружение, слабость, сонливость, ортостатическая гипотония, депрессивные состояния, которые могут повышать риск падений. Вероятно, что определенный вклад в повышение риска падений вносили β -АБ и ИАПФ, поскольку пациентов, принимающих антипсихотические и противосудорожные средства, значительно увеличивающие риск падений, в исследование не включали. В других работах также было отмечено увеличение количества переломов на фоне приема АГП. В исследовании DOS (Danish Osteoporosis Study), выполненном по типу “случай-контроль”, использование β -АБ было связано с 3-кратным возрастанием риска переломов — OR 3,3; 95% ДИ, 1,1–9,4 [9]. Исследование [22] показало, что антигипертензивная терапия (АГТ), включающая β -АБ и ИАПФ на 69% повышает риск падений в первые 45 сут. приема препаратов и может приводить к возникновению переломов.

Стоит отметить, что в настоящем исследовании пациенты ОГ были старше, их ФА была ниже и склонность к падениям больше, чем в ГК, что может частично объяснять у них большее количество периферических переломов. Известно, что риск переломов увеличивается с возрастом — 1 год повышает риск на 1,04; 95% ДИ 1,02–1,06 ($p<0,001$) [23]. В современном польском исследовании было обнаружено, что большинство женщин >55 лет имеют низкий функциональный статус, определяемый при помощи специальных тестов на координацию движений и повседневную деятельность, что способствует падениям и развитию переломов. Среди людей пенсионного возраста 42% отмечали эпизодическое головокружение и потерю равновесия, что могло сопровождаться падениями и переломами [24].

Таким образом, полученные результаты подтверждают наличие положительной связи между часто используемыми ССЛП в России с МПК. Гипотеза о том, что эффект кардиологических препаратов на костную ткань может зависеть от ФР остеопороза не была подтверждена. Больше количество переломов у лиц, принимающих ССЛП, обусловлено повышенным риском падений у этой категории пациентов, связанным с более старшим возрастом, НФА и, вероятно, с ПЭ β -АБ и ИАПФ.

Выводы

Выявлена положительная взаимосвязь между приемом β -АБ, ИАПФ и статинов и МПК.

Прием препаратов ассоциируется с более высоким количеством переломов и более частыми падениями.

Исследуемые ЛП оказывали положительный эффект на костную ткань независимо от ФР остеопороза.

Для подтверждения влияния β -АБ, ИАПФ и статинов на костную ткань, а также частоту падений и развитие переломов, необходимы целенаправленные, рандомизированные, контролируемые исследования с соответствующими конечными точками.

Настоящее исследование имело следующие ограничения:

- Информация по использованию препаратов, количеству падений собиралась со слов пациентов.
- Рентгенограммы позвоночника выполнялись не всем пациентам, а только тем, кто жаловался на боли в спине и имели существенное изменение роста.

Известно, что переломы позвонков в 50% случаев могут происходить бессимптомно, поэтому в исследование могли войти женщины с не диагностированными переломами позвонков.

Литература

1. Oganov RG, Kalinina AM, Pozdnyakov UM. Preventive cardiology. М.: CAS IPH "Sinergiya" 2003; 189 p. Russian (Оганов Р.Г. Калинина А.М., Поздныakov Ю.М. Профилактическая кардиология. М.: ЗАО МИД "Синергия" 2003; 189 с).
2. Skripnikova IA, Oganov RG. Osteoporosis and cardiovascular diseases, caused by atherosclerosis, in postmenopausal women: community of social and behavioral risk factors. Osteoporosis and osteopathy 2009; 2:5–9. Russian (Скрипникова И.А., Оганов Р.Г. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом у женщин постменопаузального периода: общность поведенческих и социальных факторов риска. Остеопороз и остеопатии 2009; 2:5–9).
3. Nasonov EL. Osteoporosis and cardiovascular diseases. Cardiology 2002; 42; 3:42–7. Russian (Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2002; 42, 3:42–7).
4. Menotti A. Twenty-five year follow-up incidence and prediction of CHD in rural Italy. – CVD Epid. Newsletter 1986; 40:140.
5. Browner WS, Seeley DG, Vogt TV. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1991; 338:335–8.
6. den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LHD, et al. (Sub) clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. Arthritis Res Ther 2011; 13: R5.
7. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. Am J Cardiol 2005; 96–8; 15:1059–63.
8. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2005; 20:1912–20.
9. Rejnmark L, Vestergaard P, Kassem M, et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. Calcif Tissue Int 2004; 75:365–72.
10. LaCroix AZ, Cauley J, Jackson R, et al. Does statin use reduce risk of fracture in postmenopausal women? Results from the Women Health Initiative Observational Study (WHI-OS). J Bone Miner Res 2000; 15 (Suppl): 1066.
11. Genant HK, Wu CY, van Kujik C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a emiquantative technique. J Bone Miner Res 1993; 8:1137–48.
12. Beauchet O, Dubost V, Revel Delhom C. How to manage recurrent falls in clinical practice: guidelines of the French society of Geriatrics and Gerontology. J Nutr Health Aging 2011; 15 (1):79–84.
13. Yang S, Nguyen ND, Center JR, et al. Association between beta-blocker use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Bone 2011; 48 (3):451–5.
14. Lynn H, Kwok T, Wong SY, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. Bone 2006; 34 (4):584–8.
15. Ducy P, Amling M, Takeda S. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell 2000; 100:197–207.
16. Majeska RJ, Minkowitz B, Bastian W, Einhorn TA. Effects of beta-adrenergic blockade in an osteoblastlike cell line. J Orthop Res 1992; 10:370–84.
17. Toker A, Gulcan E, Toker S, et al. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: a hypothesis. TJPR 2009; 8 (2):181–6.
18. Hiruma H, Hiruma Y, Inoue F, et al. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. J Endocrinol 1998; 156: 543–50.
19. Grant FD, Mandel SJ, Brown EM, et al. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 988–92.
20. Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme-A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16:990–8.
21. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. Lancet 2000; 355:2218–9.
22. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. Osteoporos int 2013 e-Pub.
23. Drozdowska B, Wikor K, Pluskiewicz W. Functional status and prevalence of falls and fractures in population-based sample of postmenopausal women from the RAC-OST-POL study. Int J Clin Pract 2013; 67 (7):673–81.
24. Tuunainen E, Rasku J, Jantti P, et al. Risk factors of falls in community dwelling active elderly. Auris Nasus Larynx 2013 e-Pub.

Уважаемые коллеги!

В октябре на портале MEDPRO.RU (<http://medpro.ru>) стартовал первый образовательный онлайн проект с выдачей удостоверения о повышении квалификации установленного образца. Программа дистанционного постдипломного образования определена как основное направление развития обучения специалистов на президиуме Российского Научного Медицинского общества терапевтов.

О разработке концепции непрерывного образования и внедрения системы дистанционного медицинского образования для врачей первичного звена также сообщила Министр здравоохранения России Вероника Скворцова в Совете Федерации в рамках “Правительственного часа” 16 октября. Образовательный онлайн проект портала MEDPRO.RU (<http://medpro.ru>) – шаг к новой системе дистанционного образования. Создатели проекта основной задачей видят повышение качества удаленного обучения специалистов – особое внимание уделяется контролю полученных знаний.

Дополнительная информация по телефону +7 905 587 44 64, Мария Сергачева, менеджер по сопровождению проектов K-STATUS Consulting. info@key-status.ru

Исследование приверженности лечению у пациентов амбулаторно-поликлинического звена (по данным регистра ПРОФИЛЬ)

Лукина Ю. В.¹, Марцевич С. Ю.^{1,2}, Загребельный А. В.¹, Трипкош С. Г.¹, Айду Ф. А.¹, Деев А. Д.¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России. Москва, Россия

Цель. На основании регистра ПРОФИЛЬ, дополненного результатами анкетирования больных, проанализировать приверженность пациентов соблюдению врачебных рекомендаций, касающихся, в частности гипохолестеринемической терапии (ГЛТ).

Материал и методы. За период с 1 мая по 31 декабря 2011 г в регистр ПРОФИЛЬ включены 274 больных, из них 82 впервые обратились в специализированный медицинский центр и были отнесены к контрольной группе (ГК), 167 наблюдались в центре регулярно (основная группа А – ОГА), 25 – последний раз посещали центр >2 лет тому назад (основная группа Б – ОГБ). Из 274 больных, сведения о которых были включены в регистр ПРОФИЛЬ, 262 человека заполнили специально разработанную анкету по оценке приверженности лечению, 12 пациентов отказались заполнить предложенный опросник.

Результаты. Согласно результатам анкетирования пациенты ОГА проинформированы о целях назначенной им ГЛТ лучше, чем пациенты ГК и ОГБ: 67% больных из ОГА vs 35% и 48%, соответственно ($p < 0,0001$). 87% больных ОГА принимают статины ежедневно, в ГК и ОГБ таких больных было 41,5% и 64%, соответственно ($p = 0,002$).

Отмечается, что контроль эффективности лечения статинами регулярно проводится пациентам ОГА: 37,5% больных контролируют уровень холестерина (ХС) 1 раз в 6 мес., 28% – 1 раз в год. Частота такого же контроля в ГК и ОГБ 17% и 16%; 15% и 40%, соответственно ($p < 0,0001$). Треть пациентов ГК, каждый четвертый в ОГБ и только 13% больных ОГА не контролируют уровень ХС ($p < 0,0001$).

Заключение. Наиболее привержены лечению пациенты регулярно наблюдающейся в ГНИЦПМ ОГА: для них характерны хорошая информированность о своем заболевании, его лечении, целях терапии, регулярные прием назначенных препаратов (статинов) и контроль лечения, лучшие (среди исследуемых групп) результаты эффективности ГЛТ.

Ключевые слова: регистр, анкета, приверженность, гипохолестеринемическая терапия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 56-61

Поступила 13/08–2012

Принята к публикации 28/08–2013

Therapy compliance in ambulatory patients: PROFILE Registry data

Lukina Yu. V.¹, Martsevich S. Yu.^{1,2}, Zagrebelnyi A. V.¹, Tripkosh S. G.¹, Aidu F. A.¹, Deev A. D.¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. Using the data from the PROFILE Registry and the patients' questionnaire survey, to analyse the patients' compliance with medical recommendations on lipid-lowering therapy (LLT).

Material and methods. Over the period from May 1st 2011 to December 31st 2011, 274 patients were included in the PROFILE Registry: 82 were referred to a specialised medical centre for the first time (control group, CG); 167 were regularly attending the medical centre (main group A, MGA); and 25 last visited the centre >2 years ago (main group B, MGB). 262 patients completed a questionnaire on the therapy compliance, while 12 refused to participate in the questionnaire survey.

Results. According to the results of the questionnaire survey, MGA patients were better informed about the LLT goals (65%) than their CG and MGB peers (35% and 48%, respectively; $p < 0,0001$). The percentage of patients who took statins every day was 87% in MGA vs. 41,5% in CG

and 64% in MGB ($p = 0,002$). Statin therapy effectiveness was controlled regularly in MGA: cholesterol (CH) levels were measured every 6 months in 37,5% and every 12 months in 28%. For CG, these figures were 17% and 16%, while for MGB, they were 15% and 40%, respectively ($p < 0,0001$). One-third of CG patients, every fourth MGB patient, and only 13% of MGA patients did not control their CH levels ($p < 0,0001$).

Conclusion. The MGA patients who were regularly attending the State Research Centre for Preventive Medicine were the most LLT-compliant: they were well-informed about their disease and therapy goals, were regularly taking prescribed medications (statins), and had better treatment control and the highest LLT effectiveness.

Key words: registry, questionnaire, compliance, lipid-lowering therapy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 56-61

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yuvlu@mail.ru; jlukina@gnicpm.ru

[Лукина Ю. В.¹ – к. м. н., с. н. с. отдела профилактической фармакотерапии, Марцевич С. Ю.¹ – д. м. н., проф., руководитель отдела, ² – профессор кафедры доказательной медицины, Загребельный А. В.¹ – к. м. н., с. н. с. отдела, Трипкош С. Г.¹ – аспирант отдела, Айду Ф. А.¹ – с. н. с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Деев А. Д.¹ – к. ф. – м. н., руководитель лаборатории].

Введение

Проблема приверженности остается одной из наиболее актуальных тем современной медицины. Выделены основные группы (гр.) факторов приверженности лечению, включающие факторы, связанные с пациентом — приверженность пациентов назначенному лечению; факторы, связанные с врачом — приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций (КР), факторы, связанные с лекарственным препаратом (ЛП) — особенности лекарственной терапии, влияющие на комплаентность [1].

Известно, что в рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ), особенно посвященных изучению эффективности и безопасности ЛП, приверженность пациентов лечению очень высока. Это объясняется тем, что низкая комплаентность к терапии обычно является критерием невключения пациента в исследование. Как правило, комплаентность, рассчитываемая по формуле: количество принятого ЛП $\times$ 100%, — для включения пациента в исследование должна быть не $< 80\%$. Таким образом, изучение приверженности в рамках РКИ не является достаточно информативным, а реальная приверженность терапии исследована мало. Альтернативой РКИ в изучении различных аспектов приверженности являются наблюдательные исследования, в частности, регистры. Регистр представляет собой организованную систему, в которой наблюдательные методы используются для получения необходимой клинической информации и для оценки определенных исходов [2, 3].

В работе [4] были изучены основные аспекты приверженности врачей соблюдению КР. Результаты исследования выявили неудовлетворительное знание врачами КР, что отрицательно сказывается на эффективности проводимого лечения. В предыдущих публикациях по результатам исследований на основании регистра ПРОФИЛЬ (регистр отдела ПРОфилактической Фармакотерапии государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины) основное внимание также уделялось приверженности врачей соблюдению КР при назначении гиполипидемической терапии (ГЛТ) пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Было показано, что хотя больные с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), наблюдающиеся в специализированном медицинском центре, значительно чаще получают терапию статинами, однако тактика назначения статинов часто не соответствует современным КР [5].

Результаты представленной работы посвящены изучению приверженности лечению у пациентов, обращающихся в отдел профилактической фармакотерапии (ОПФ) ГНИЦ ПМ с целью консульта-

ции или с целью оценки их возможного участия в клинических исследованиях (регистр ПРОФИЛЬ).

Материал и методы

Дизайн регистра ПРОФИЛЬ был подробно описан в предыдущей публикации [5]. Регистр представляет собой базу данных больных ССЗ, обращающихся в ОПФ ГНИЦ ПМ с целью консультации или с целью оценки их возможного участия в клинических исследованиях. В представленную публикацию были включены данные пациентов, обратившихся в ОПФ за период с 1 мая по 31 декабря 2011 г. За указанный период в регистр были введены данные 274 больных. Клиническая характеристика этих больных подробно представлена в предыдущей публикации [5]. Соотношение мужчин и женщин во всех гр. составило 1:1. Средний возраст пациентов был 67 лет в основной гр. А (ОГА), 62 года — в основной гр. Б (ОГБ) и 60 лет — в контрольной гр. (ГК). У всех пациентов, включенных в регистр, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) был определен как высокий или очень высокий на основании сочетания факторов риска (ФР) по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation): артериальной гипертензии (АГ), курения, гиперхолестеринемии (ГХС); или наличия сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардии напряжения или перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, хронической сердечной недостаточности (ХСН), перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе [5].

Все больные были распределены в 2 гр.: в ГК ($n=82$) вошли больные, впервые обратившиеся в ГНИЦ ПМ. В ОГ ($n=192$) — больные, ранее посещавшие ГНИЦ ПМ или наблюдавшиеся в этом учреждении на протяжении длительного времени: некоторые пациенты — до 10 лет. Впоследствии ОГ была разделена на 2 подгруппы: ОГА ($n=167$), последний визит которых по данным регистра состоялся < 2 лет назад, и ОГБ ($n=25$), последний визит которых в ГНИЦ ПМ состоялся > 2 лет назад.

Пациенты заполняли специально разработанную анкету по оценке приверженности лечению. Дополнительные сведения о лечении пациентов были включены в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента, сведения из которой заносятся в основную базу данных регистра. Анкета включала паспортную часть, сведения по оценке имеющихся у пациента ФР ССЗ, тест Мориски-Грина (валидизированный тест по оценке общей приверженности терапии) [6], вопросы о приверженности пациентов соблюдению КР, в частности, касающихся терапии дислипидемий (ДЛП), знаниях пациента о собственных показателях липидного обмена, их контроле, терапии статинами.

Обработку результатов выполняли, используя пакет статистических программ STATISTICA 6.0. с использованием стандартных методов описательной статистики (вычисление средних, применение таблиц распределения частот), и известных критериев значимости (парный t -критерий Стьюдента, χ^2 , критерий Манна-Уитни и др.).

Результаты

При анализе данных ИРК пациентов по соотношению мужчин и женщин различий между рассматриваемыми гр. не было. Во всех гр. преобладали

Таблица 1

Особенности назначения статинов у пациентов исследуемых гр. (n=185)

	ГК (n=49)	ОГА (n=121)	ОГБ (n=15)
Прием одного статина без изменений	23%	51%	27%
Увеличение дозы статина	4%	6%	6%
Однократная смена статина	12%	12%	20%
Смена статинов несколько раз	6%	14%	7%
Не принимает статины	55%	17%	40%

люди с высшим образованием, однако в ОГА их было больше — 89%. Примечательно, что у пациентов ОГ (обеих подгрупп) значительно реже отмечался такой мощный ФР ССЗ, как курение: в ОГА курили ~9% больных, в ОГБ — 13%, в ГК курильщиками оказались >28% пациентов. Ранее отказались от этой вредной привычки 39,1% больных ОГБ, 29,4% пациентов ОГА и только 15,4% пациентов ГК (рисунок 1).

Статистически значимые отличия между исследуемыми гр. были выявлены по следующим позициям: регулярности посещения врачей — ожидаемая регулярность посещения врачей была присуща в большей степени пациентам ОГ ($p<0,0001$); курению — курильщиков оказалось больше в ГК ($p=0,0006$), наличию хронической почечной недостаточности (ХПН) в диагнозе ($p=0,02$). Последнее, скорее всего, объясняется лучшей диагностикой и внесением в диагноз ХПН. Такая же тенденция прослеживается и в отношении диагноза “ИБС”, который не был подтвержден перенесенным острым ИМ (ОИМ), результатами коронароангиографии (КАГ), сцинтиграфии, у 65% пациентов ОГА, и у >90% больных ГК ($p=0,047$).

Отмечено, что пациентам ОГ чаще была рекомендована гиполипидемическая диета ($p=0,02$), назначались статины ($p<0,0001$), что закономерно привело к значимому по сравнению с ГК снижению уровней триглицеридов (ТГ) ($p=0,0016$) и холестерина (ХС) ($p=0,017$). Также пациентам из ОГА и ОГБ чаще назначались дезагреганты и диуретики (Д) ($p<0,0001$ и $p=0,002$, соответственно).

Из 274 больных анкету заполнили 262 человека, 12 пациентов отказались заполнить опросник

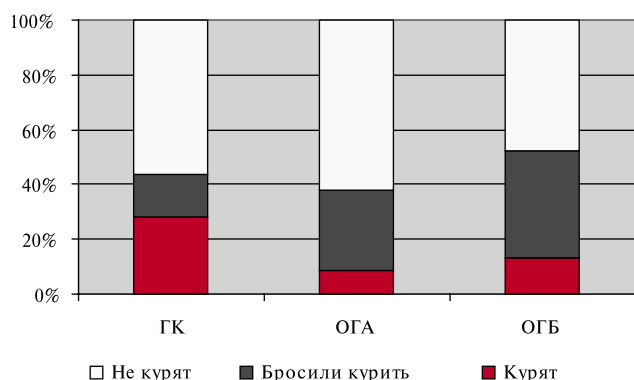


Рис. 1 Курение в исследуемых группах.

по разным причинам, преимущественно из-за недостаточного количества времени, из-за нежелания заполнять анкету.

248 человек дали самостоятельную оценку своего состояния здоровья: 76 — ГК и 172 — ОГ. При этом >70% пациентов из ОГ оценивает состояние здоровья как “удовлетворительное”, только половина больных ГК дает такую же оценку своему здоровью, а каждый пятый пациент из ГК расценивает состояние своего здоровья как “плохое” ($p=0,03$).

По результатам теста Мориски-Грина статистически значимых отличий между ГК и ОГ не было, однако было показано, что по результатам теста хорошая приверженность терапии отмечалась у каждого третьего пациента ГК и лишь у каждого четвертого больного ОГ, что указывает на возможные ограничения в использовании этого тест-контроля.

Ответы пациентов исследуемых гр. на вопросы о соблюдении врачебных рекомендаций, приеме назначенных ЛП и причинах неудовлетворительной приверженности назначенному лечению статистически значимо не отличались. Хотя в ОГА ~76% больных ответили, что всегда соблюдают рекомендации лечащего врача; в ГК и ОГБ такой ответ дали 63% и 67% больных, соответственно. 87% больных ОГА регулярно принимают все назначенные им ЛП; также по результатам анкетирования привержены лечению 72% больных ГК и 79% ОГБ. Каждый пятый пациент ГК принимает ЛП нерегулярно, ~9% больных этой гр. меняет терапию по своему усмотрению. Так поступают не более 3% больных из ОГ (ОГА и ОГБ).

Согласно результатам анкетирования пациенты ОГА проинформированы о целях назначенной им ГЛТ лучше, чем пациенты ГК и ОГБ: 67% больных из ОГА vs 35% и 48%, соответственно ($p<0,0001$). 37% больных ОГА и 40% из ОГБ знают о существовании “плохого” ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), каждый третий пациент в ОГ знает и о “хорошем” ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). В ГК лишь у 17% больных были сведения о ХС ЛНП и ЛВП ($p=0,03$). Наиболее полные и хорошо усвоенные рекомендации относительно терапии гиперлипидемий (ГЛП) получили, согласно результатам анкетирования, пациенты ОГА ($p=0,01$): 87% больных этой гр. знает о препаратах, снижающих ХС, 70% прини-

Таблица 2

Прием статинов и основные причины прекращения приема статинов пациентами исследуемых гр.
(n=186)

	ГК (n=53)	ОГА (n=119)	ОГБ (n=14)
Принимаю ежедневно	41%	78%	64%
Прекращаю прием при достижении нормы ХС	0%	3%	0%
Забываю регулярно принимать препараты	2%	1%	0%
Не принимаю из-за опасения ПЭ	8%	3%	0%
Не принимаю по другим причинам	49%	15%	36%

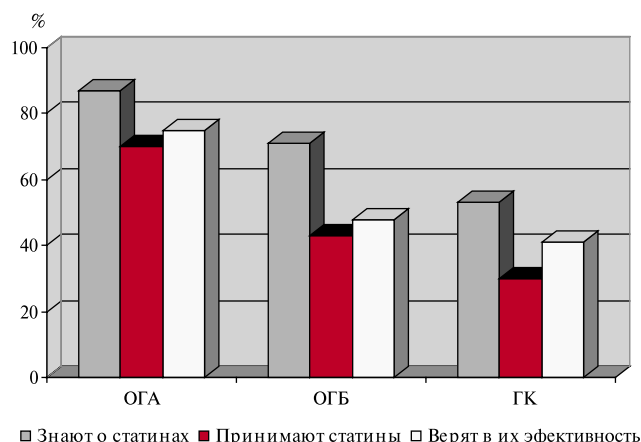


Рис. 2 Информированность пациентов и прием статинов в разных гр. (по результатам анкетирования).

мает статины. По сравнению с ОГА только каждый второй пациент ГК знал о гиполипидемических препаратах, и лишь каждый третий принимал статины ($p < 0,0001$). При этом $>75\%$ больных ОГА и только 40% и 47% пациентов ГК и ОГБ, соответственно, верят в эффективность статинов ($p < 0,0001$). 45% больных ГК, каждый третий пациент ОГБ и лишь 17% пациентов ОГА не знает таких препаратов ($p < 0,0001$) (рисунок 2).

Пациенты всех исследуемых гр. ответили, что не боятся принимать статины, и высокая стоимость этих препаратов не является препятствием приверженности лечению этими лекарствами. 87% больных ОГА принимают статины ежедневно, в ГК и ОГБ таких больных было 41,5% и 64%, соответственно ($p = 0,002$).

Следует отметить, что у половины пациентов ОГА не было смены статинов или изменения их дозы; у 12% и 14% пациентов ОГА проводилась замена статина один или несколько раз, соответственно. В ГК и ОГБ лишь у каждого пятого пациента не было смены статинов, у 6% больных несколько раз проводилась замена препаратов (использовались различные дженерики), у 12% и 20% пациентов ГК и ОГБ, соответственно, замена статинов проводилась один раз ($p = 0,002$) (таблица 1).

Отмечается, что контроль эффективности лечения статинами регулярно проводится пациентам ОГА: 37,5% больных контролируют уровень ХС 1 раз в 6 мес., 28% — 1 раз в год. Частота такого же конт-

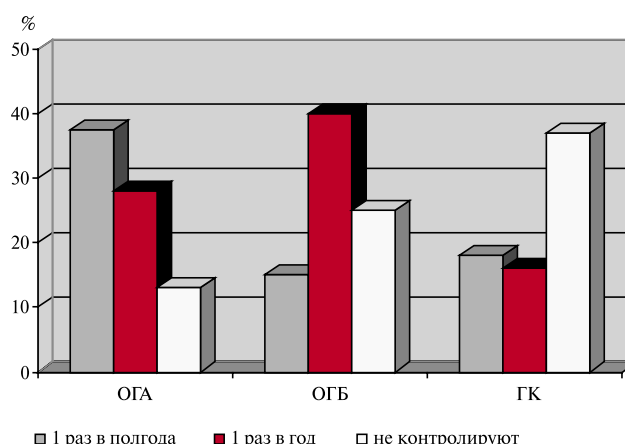


Рис. 3 Регулярность контроля липидного профиля.

роля в ГК и ОГБ 17% и 16% (1 раз в полгода); 15% и 40% (1 раз в год), соответственно, ($p < 0,0001$). Треть пациентов ГК, каждый четвертый в ОГБ и только 13% больных ОГА не контролируют уровень ХС ($p < 0,0001$) (рисунок 3).

Среди возможных причин прекращения приема статинов пациенты ОГА чаще других называли побочные эффекты (ПЭ) терапии; такой вариант выбрали 37% больных, ответивших на данный вопрос анкеты. Каждый третий пациент и ОГ, и ГК главной причиной плохой приверженности лечению статинами называет забывчивость, а на прямой вопрос: “Забывали ли вы когда-либо принять препараты?”, половина пациентов каждой гр. ответили положительно. Столько же (50%) больных в каждой гр. невнимательно относятся к часам приема ЛП. Каждый пятый больной прекращает или меняет рекомендованную терапию после улучшения самочувствия или нормализации показателей ХС. Однако $> 80\%$ больных ОГ не пропускают очередной прием препаратов при хорошем самочувствии, в ГК так поступают только 65% пациентов (таблица 2).

Анализ факторов, оказывающих влияние на приверженность регулярному приему ГЛТ, проведенный для всей совокупности больных, показал, что наиболее значимыми признаками, положительно влиявшими на приверженность терапии статинами, кроме факта наблюдения в научном центре, оказались следующие: пожилой возраст больного,

наличие стенокардии, перенесенного ИМ в анамнезе, факт проведения КАГ и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Обсуждение

Ранее в рамках регистров приверженность пациентов лечению не изучалась, а сбор данных проводился, преимущественно, из различных медицинских документов: карт амбулаторного, стационарного наблюдения пациента и др. Особенности представленного регистра ПРОФИЛЬ было получение информации о пациенте не только путем анализа амбулаторной карты, но и путем амбулаторного обследования пациента, дополненного анкетированием. Таким образом, был предложен новый методический подход, позволяющий оценить различные аспекты приверженности пациентов лечению в рамках регистра.

В настоящее время при лечении различных ССЗ акценты смещаются с врача на пациента. Без активного участия и желания лечиться последнего, трудно добиться эффективных результатов назначенной терапии. Одним из наиболее важных факторов, способствующих качественному сотрудничеству, представляется информированность больного не только о наличии у него заболевания, но и о возможных способах его контроля, основных целях лечения, профилактики осложнений, возможных методах терапии, способах контроля эффективности и безопасности лечения. Важная роль информированности пациента в решении задачи повышения приверженности лечению продемонстрировали результаты исследования на основании регистра ЛИС (Люберецкое Исследование Смертности) [7]. Результаты представленной работы на основе баз данных регистра ПРОФИЛЬ подтверждают главенствующее значение информированности больных в повышении приверженности длительному лечению ССЗ.

По результатам исследования приверженности лечению, предшествовавшему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), выполненного на основании регистра ЛИС, основной причиной нарушения КР, касающихся медикаментозной терапии, является забывчивость (18,5%), ~10% больных боятся ПЭ лекарств [7]. В представленном исследовании каждый третий пациент и ОГ и ГК забывает принимать назначенные ЛП, что согласуется с результатами анкетирования пациентов регистра ЛИС. 8% больных ГК также указали возможной причиной плохой приверженности боязнь возникновения ПЭ. Следует отметить, что среди пациентов ОГА, регулярно наблюдающихся у врачей научного центра, только 3 (2,5%) человека опасаются развития ПЭ при приеме ГЛТ. Подобные результаты были получены и в исследовании [8], показавшем, что лишь 5,6% пациентов с различными хроническими ССЗ опасаются ПЭ лекарств, хотя,

по мнению врачей, таких больных в 2 раза больше. Таким образом, врачами часто переоценивается фактор ЛП и недооценивается важность полного информирования пациента о преимуществах и необходимости назначаемой терапии. По результатам исследования [9] даже парентеральное введение препарата (изучалась приверженность пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, терапии эноксапаринном для профилактики тромбоэмболий) для 73% больных не является препятствием к выполнению врачебных назначений, если пациент понимает важность этого назначения.

Наиболее эффективным способом повышения приверженности терапии по данным того же регистра ЛИС пациенты считают получение информации от лечащего врача о возможности улучшения прогноза жизни, заболевания (62,3%) [7]. Результаты данной работы, исследование [10] подтверждают эти сведения, обосновывая и благоприятное влияние хорошей информированности пациентов на приверженность лечению и повышение эффективности проводимой терапии: именно у пациентов самой информированной гр., регулярно наблюдающейся в ГНИЦ ПМ, имеющих основные сведения о показателях липидного обмена, видах терапии и ее целях, отмечены самая высокая приверженность терапии статинами, регулярный контроль этого лечения, самые низкие уровни ТГ и ХС по сравнению с ОГБ и, особенно, с ГК.

По данным ряда исследований пожилой возраст >65 лет и молодой возраст <35 лет являются факторами, отрицательно влияющими на приверженность терапии [11–13]. Наиболее осознанно к выполнению врачебных рекомендаций относятся пациенты среднего возраста. Вероятно, выявленное в исследовании положительное влияние пожилого возраста на приверженность лечению, связано с тем, что средний возраст в ОГА, регулярно наблюдающейся в ГНИЦ ПМ, и имевшей лучшие результаты по приверженности терапии, эффективности и контролю проводимой ГЛТ, был выше, чем в других гр.: 67 лет vs 60 и 63 лет в ГК и ОГБ соответственно. В других исследованиях подчеркивается, что наиболее осознанно к выполнению врачебных рекомендаций относятся как раз больные пожилого возраста. Они, как правило, лучше соблюдают рекомендации по лечению, но этот эффект нередко нивелируется количеством прописанных ЛП, что всегда ухудшает комплаентность [14].

Активное участие пациентов в процессе лечения улучшает показатели самочувствия, качества жизни (КЖ), способствует успешной коррекции модифицируемых ФР – 70% участников опроса из ОГА определяют состояние своего здоровья, как “удовлетворительное”, среди пациентов ОГ в 2 раза больше процент лиц, отказавшихся от курения.

Заключение

Наиболее привержены лечению пациенты из регулярно наблюдающейся в ГНИЦ ПМ ОГА: для них характерны хорошая информированность о своем заболевании, его лечении, целях терапии, регулярные прием назначенных ЛП и контроль лечения, лучшие (среди исследуемых гр.) результаты эффективности ГЛП, что еще раз подчеркивает важность активного вовлечения пациента в процесс лечения, снабжения полной и доступной для понимания пациента информацией по его заболеванию, возможным способам лечения болезни, профилактики осложнений, — мероприятий, которые, однако, должны осуществляться под регулярным врачебным контролем.

Литература

1. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *New Engl J Med* 2005; 353:487–97.
2. Gliklich RE. Registries for Evaluating Patient Outcomes. A User's Guide 2010; 5:19–29.
3. Kennedy L, Craig AM. Global registries for measuring pharmaco-economic and quality-of-life outcomes: focus on design and data collection, analysis and interpretation. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (9):551–68.
4. Helija TG, Marcevic SYu, Selivanova GB, et al. The study of knowledge of modern principles of rational pharmacotherapy of cardiovascular disease according to a survey of physicians. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012;5:61–6. Russian (Хелия Т.Г., Марцевич С.Ю., Селиванова Г.Б. и др. Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 5:61–6).
5. Martsevich SYu, Gaysenok OV, Tripkosh SG, et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013;9 (2):133–8. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г. и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра "ПРОФИЛЬ"). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; 9 (2):133–8).
6. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care* 1986; 24:67–73.
7. Lukina YuV, Ginzburg ML, Smirnov VP, et al. Treatment adherence in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. *Klinitsist* 2012; 2:45–53. Russian (Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист* 2012; 2:45–53).
8. Fürthauer J, Flamm M, Sönnichsen A. Patient and physician related factors of adherence to evidence based guidelines in diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease and prevention: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2013; 14:47. doi: 10.1186/1471-2296-14-47.
9. Rübenacker S, Kaiser J, Guschmann M. Compliance of patients undergoing thromboprophylaxis with enoxaparin: the COMFORT study. *Abstract in English Chirurg* 2013; 84 (3):235–42. doi: 10.1007/s00104-012-2443-2.
10. Hohlov AL, Lisenkova LA, Rakov AA. Analysis of the factors that determine adherence to antihypertensive therapy. *Good clinical practice* 2003;4:59–66. Russian (Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика* 2003; 4:59–66).
11. Hill M, Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. Chapter 131: 390–2.
12. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care* 1986; 24:67–73.
13. Jin J, Sklar GE, Oh MNS, Li SC. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (1):269–86.
14. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (suppl. 3): S23–6.

Таким образом, наблюдение в научном медицинском центре, на базе которого работают кафедра медицинского ВУЗа и отдел последипломного образования, где врачи и научные сотрудники в повседневной лечебной практике придерживаются КР, где для беседы, в ходе которой пациент получает информацию о заболевании, способах его контроля, методах лечения и т. д., выделяется достаточно времени, что не всегда возможно в условиях обычной поликлинической практики — все эти факторы положительно влияют на приверженность пациентов терапии.

Конфликт интересов — отсутствует.

Этнические особенности липидного профиля крови жителей Сибири в возрасте 60–69 лет

Никитин Ю. П.¹, Татаринова О. В.², Макаренкова К. В.¹

¹ФГБУ “НИИ терапии” СО РАМН. Новосибирск, Россия; ²Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН. Якутск, Россия

Цель. Изучить возможные особенности липидного профиля крови в пожилом возрасте у коренных жителей относительно пришлого населения Якутска и у последних – в сравнении с европеоидными жителями Новосибирска.

Материал и методы. В г. Якутске обследована репрезентативная выборка – основная группа (ОГ) из неорганизованного населения в возрасте 60–69 лет (n=159), 69 мужчин и 90 женщин; коренных жителей (якуты) – 41%, остальные – европеоиды. Группа сравнения (ГС) в Новосибирске сформирована из обследованных по международному проекту HAPIEE (n=3949); 1834 мужчины и 2115 женщин, почти все (~96%) европеоидной расы.

Результаты. Стандартизованные по возрасту липидные показатели крови коренных и пришлых жителей г. Якутска оказались близкими по значению. Уровень общего холестерина (ОХС) крови составил в среднем у лиц обоего пола 5,9 ммоль/л, у мужчин – 5,8, у женщин – 6,1; у якутов – 5,8; 5,7; 5,9 ммоль/л, соответственно, у европеоидов несколько выше – 6,0; 5,8; 6,2 ммоль/л. В значениях холестерина липопротеидов не высокой и низкой плотности (ХСнелВП и ХС

ЛНП) – аналогичные гендерно-этнические особенности. У пришлого населения Якутии уровни ОХС, ХС ЛНП, а также ХС ЛВП оказались существенно меньшими, чем те же показатели в Новосибирске: ОХС – 6,0 и 6,44 ммоль/л (p<0,01), ХС ЛНП – 3,9 и 4,2 ммоль/л (p<0,01), ХС ЛВП – 1,44 и 1,52 ммоль/л (p<0,05), соответственно.

Заключение. В липидном профиле крови коренных жителей Якутска пожилого возраста получены несколько меньшие значения ОХС, ХС ЛНП, ХСнелВП, триглицеридов (ТГ), чем у европеоидов, проживающих в том же регионе. Липидный профиль крови пришлого населения Якутска 60–69 лет отличается меньшими значениями ОХС, ХСнелВП, ХС ЛНП и ХС ЛВП по сравнению с населением Новосибирска того же возраста.

Ключевые слова: липиды крови, пожилые, популяционное исследование.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 62–67
Поступила 04/07–2013

Принята к публикации 26/08–2013

Ethnic features of blood lipid profile in Siberians aged 60–69 years

Nikitin Yu. P.¹, Tatarinova O. V.², Makarenkova K. V.¹

¹Research Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Novosibirsk, Russia; ²Yakutsk Research Centre of Complex Medical Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Yakutsk, Russia

Aim. To study potential specific features of blood lipid profile in elderly indigenous and non-indigenous Yakutsk City residents, as well as in elderly Caucasian residents of Novosibirsk City.

Material and methods. The representative sample of the non-institutionalised Yakutsk City population aged 60–69 years (main group, MG) included 159 people (69 men and 90 women; 41% of indigenous (Yakut) ethnicity and 59% of Caucasian ethnicity). The comparison group (CG) included 3949 Novosibirsk City residents who were participating in the international HAPIEE study (1834 men and 2115 women; 96% of Caucasian ethnicity).

Results. The age-standardised blood lipid levels were similar in indigenous and non-indigenous Yakutsk City residents. The mean levels of total cholesterol (TCH) were 5,9 mmol/l in the whole sample, 5,8 mmol/l in men, and 6,1 mmol/l in women. In Yakut participants, these figures were 5,8, 5,7, and 5,9 mmol/l, respectively, while in Russian participants, they were slightly higher (6,0, 5,8, and 6,2 mmol/l, respectively). The

levels of non-high density and low density lipoprotein cholesterol (non-HDL CH, LDL-CH) demonstrated similar gender and ethnic features. In non-indigenous Yakutsk City residents, the levels of TCH, LDL-CH, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH) were significantly lower than those in Novosibirsk City residents: 6,0 vs. 6,44 mmol/l for TCH (p<0,01); 3,9 vs. 4,2 mmol/l (p<0,01) for LDL-CH; and 1,44 vs. 1,52 mmol/l (p<0,05) for HDL-CH, respectively.

Conclusion. In elderly indigenous residents of Yakutsk City, the levels of TCH, LDL-CH, non-HDL-CH, and triglycerides were slightly lower than those in non-indigenous Yakutsk City residents. In non-indigenous Yakutsk City residents, aged 60–69, the levels of TCH, non-HDL-CH, LDL-CH, and HDL-CH were lower than in their peers from Novosibirsk City.

Key words: blood lipids, elderly, population study.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 62–67

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (383) 211–75–08

e-mail: Xenia_Mak@rambler.ru

[Никитин Ю. П.¹ – д.м.н., проф., академик РАМН, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Татаринова О. В.² – к. м.н., с. н.с. лаборатории клинко-популяционных исследований отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Макаренкова К. В.^{1*} – аспирант, м. н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, кардиолог консультативно-диагностического отделения].

Введение

В число трех основных факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС), как известно, входит, наряду с артериальной гипертензией (АГ) и табакокурением, гиперхолестеринемия (ГХС). Более обосновано говорить не только о ГХС, а о дислипидемии (ДЛП), имея в виду повышенное содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (и, особенно, ХС липопротеидов невысокой плотности (ХСнЛВП)) и уменьшенное — ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Некоторые авторы в число независимых липидных ФР ИБС относят также гипертриглицеридемию (ГТГ), хотя ее проатерогенность вероятно меньшая, чем у ХС ЛНП. Тем не менее, фактор ГТГ учтен при расчете значений ХСнЛВП.

Характер липидного обмена у каждого человека является интегративным фенотипом, зависящим от многих факторов: питания, физической активности (ФА), возраста, национальной принадлежности, наследственности, экологии и др. При изучении липидного профиля крови у жителей Сибири в зависимости от эколого-географических и этнических особенностей авторы часто имеют возможность сравнить материалы с результатами, полученными у коренных жителей и пришлого населения. Такие исследования свидетельствуют обычно о меньших значениях липидных показателей крови у коренного населения, подобные результаты получены в отношении как северных, так и южных коренных этносов Сибири и Дальнего Востока, относящихся к монголоидной расе [1–4].

Надо заметить, что имеются сообщения о сокращении в последние десятилетия различий в липидном профиле крови коренного и пришлого населения, что связывают с изменением образа жизни первых [5]. Для коренных жителей Якутии характерна эволюционно обусловленная адаптация к условиям Крайнего Севера. До настоящего времени ФА аборигенов, связанная с основными видами жизнеобеспечения семьи, — рыбной ловлей, охотой, скотоводством, — являлась характерной составляющей их образа жизни. Другой особенностью было и остается питание, направленное на преимущественное использование продуктов, богатых белками и жирами (рыба, мясо животных) как основных источников энергии: жиры составляли до 50% общей суточной калорийности, белки — 30–40%, на долю углеводов приходилось лишь 10–20% [5]. Однако в последние десятилетия в связи с урбанизацией образ жизни коренного населения существенно меняется. Особенно это касается тех представителей коренного населения, которые проживают вместе с пришлым населением: то же ограничение ФА, тот же тип питания — увеличение потребления в рационе углеводов за счет кондитерских и хлебобулочных изделий, а также увели-

чение потребления сливочного и растительного масел, консервированных продуктов, замороженных овощных, мясных полуфабрикатов [6, 7].

Что касается пришлого населения приполярных регионов, то возможные особенности их липидного профиля крови очень трудно выявлять. Нужна группа сравнения (ГС), которая максимально была бы сопоставима по основным параметрам (возраст, пол, этнос и т. п.) с изучаемой группой (гр.) пришлых, но проживала бы в относительно типичном для России регионе. Такие условия очень трудно соблюсти; неслучайно подобных публикаций немного [2, 4, 5].

Предпринята попытка изучить основные параметры липидного профиля крови пришлого и коренного населения, проживающего вместе в одном населенном пункте Якутии; результаты сравнить максимально корректно, насколько это возможно, с подобной выборкой городского населения Новосибирска. Возраст выбран — 60–69 лет, с тем, что в этом возрасте, возможно, более ярко проявятся различия в липидном метаболизме, накопленные за предшествующие годы жизни.

Цель исследования — изучение возможных особенностей липидного профиля крови в пожилом возрасте у коренных жителей относительно пришлого населения Якутска и у последних в сравнении с европеоидным населением Новосибирска.

Материал и методы

В г. Якутске была сформирована репрезентативная выборка неорганизованного населения в возрасте >60 лет. Выборку формировали на основе избирательных списков методом случайных чисел с помощью компьютерной программы. Всего обследованы 775 человек при отклике 72%. Программа обследования пожилого населения Якутии включала: анкетирование с регистрацией клинических и социально-демографических данных, исследование липидного профиля крови, измерение артериального давления (АД), антропометрию, стандартный опросник по курению, качеству жизни (КЖ).

Для анализа избран относительно узкий возрастной диапазон 60–69 лет. Всего в этом возрасте обследованы 159 человек, в т. ч. 69 мужчин и 90 женщин. Коренные жители (якуты и эвенки) в выборке составили 41%, остальные обследованные — европеоиды, в основном, русские.

ГС составлена по такому же принципу из жителей г. Новосибирска. По данным переписи населения в 2002г европеоиды составляли в Новосибирске >96%, среди них русских — 93%. Исследование было проведено в период 2003–2005гг по протоколу международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). По этому протоколу вся репрезентативная выборка Новосибирска состояла из 9332 человек в возрасте 45–69 лет, но для сравнения с якутской группой (гр.) были взяты только результаты обследования лиц в возрасте 60–69 лет. В указанной подвыборке были 3949 человек, в т. ч. 1834 мужчин и 2115 женщин. Определение содержания в крови общего ХС (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС

Таблица 1
Стандартизованные по возрасту липидные показатели крови у коренного и пришлого населения Якутска в возрасте 60–69 лет

Основные липидные параме-тры крови, ммоль/л	Коренные жители		Пришлые население											
	лица обоего пола, n=65		мужчины, n=29		женщины, n=36		лица обоего пола, n=94		мужчины, n=40		женщины, n=54		p***	
	M±m	±σ	M±m	±σ	M±m	±σ	M±m	±σ	M±m	±σ	M±m	±σ		
ОХС	5,81±0,1	1,08	5,73±0,2	0,96	5,86±0,2	1,17	6,00±0,1	1,22	0,303	5,77±0,2	1,17	6,18±0,2	1,24	0,212
ХСнеЛВП	4,27±0,2	1,05	4,26±0,2	0,94	4,27±0,2	1,14	4,57±0,1	1,25	0,119	4,33±0,2	1,17	4,75±0,2	1,29	0,073
ХС ЛНП	3,72±0,1	0,98	3,71±0,2	0,94	3,71±0,2	1,03	3,88±0,1	1,10	0,353	3,67±0,2	1,11	4,03±0,2	1,08	0,159
ХС ЛВП	1,54±0,04	0,30	1,48±0,1	0,31	1,59±0,1	0,39	1,44±0,03	0,31	0,056	1,44±0,05	0,35	1,44±0,04	0,28	0,032
ТГ	1,22±0,1	0,51	1,20±0,1	0,51	1,24±0,1	0,52	1,53±0,1	0,84	0,010	1,45±0,1	0,67	1,58±0,1	0,95	0,048
КА	2,93±0,1	1,04					3,35±0,1	1,23	0,027					

Примечание: p* – достоверность различий уровней липидных параметров у лиц обоего пола коренного и пришлого населения г. Якутска.

p** – достоверность различий уровней липидных параметров у мужчин коренного и пришлого населения г. Якутска.

p*** – достоверность различий уровней липидных параметров у женщин коренного и пришлого населения г. Якутска.

ЛВП произведено энзиматическими методами с использованием стандартных реагентов “Bioscon” на биохимическом анализаторе FP-901 “Labsystem”. Уровень ХС ЛНП рассчитывали при концентрации ТГ, не выше 4,5 ммоль/л по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛНП = ХС - (ХС\ ЛВП + (ТГ/2,2))$ ммоль/л. ХСнеЛВП определен как $ОХС - ХС\ ЛВП$. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по следующей формуле: $КА = ХСнеЛВП / ХС\ ЛВП$.

Протоколы указанных исследований были одобрены Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. У всех участников до включения в исследования было получено письменное информированное согласие.

Все выборки стандартизованы по возрасту. В якутской выборке средний возраст коренного населения составил 65,4 лет, пришлого – 65,6 лет; в новосибирской выборке – 64,9 года.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ SPSS для Windows (версия 11.0). Критерием статистической значимости принят уровень $p < 0,05$.

Результаты

Стандартизованные по возрасту уровни ОХС, ХСнеЛВП, ХС ЛНП крови коренных пожилых жителей г. Якутска оказались несколько ниже, чем соответствующие параметры пришлого населения 60–69 лет, проживающего в том же городе, но статистически эти различия недостоверны ($p=0,30$ для значений ОХС, 0,12 для ХСнеЛВП, 0,35 – ХС ЛНП). Содержание ОХС крови у якутов обоего пола составило в среднем $5,8 \pm 0,1$ ммоль/л, у мужчин – $5,7 \pm 0,2$ ммоль/л, у женщин – $5,9 \pm 0,2$ ммоль/л. У европеоидов эти показатели – $6,0 \pm 0,1$ ммоль/л, $5,8 \pm 0,2$ ммоль/л, $6,2 \pm 0,2$ ммоль/л, соответственно. В значениях ХСнеЛВП и ХС ЛНП крови – аналогичные гендерно-этнические особенности (таблица 1).

Содержание ХС ЛВП крови у коренного населения Якутска обоего пола выше: 1,5 vs 1,4 ммоль/л ($p=0,06$), а ТГ ниже: 1,2 vs 1,5 ммоль/л ($p < 0,05$), чем у пришлого (таблица 1). Аналогичные отличия в значениях указанных параметров выявлены у женщин: уровень ХС ЛВП крови – 1,6 ммоль/л у коренных и 1,4 ммоль/л у пришлых ($p < 0,05$), содержание ТГ крови – 1,2 ммоль/л у коренных женщин и 1,6 ммоль/л у пришлых ($p < 0,05$). У мужчин в изучаемых липидных параметрах значимой разницы не обнаружено (таблица 1).

Значение КА оказалось ниже у коренного населения, чем у пришлого: 2,9 и 3,3, соответственно ($p < 0,05$).

У европеоидного населения Якутска 60–69 лет уровни ОХС, ХСнеЛВП и ХС ЛНП крови были существенно меньшими, что статистически достоверно, чем те же показатели у населения в Новосибирске: ОХС – 6,0 и 6,4 ммоль/л ($p < 0,01$), ХСнеЛВП – 4,6 и 4,9 ммоль/л ($p < 0,05$), ХС ЛНП – 3,9 и 4,2 ммоль/л ($p < 0,01$), соответственно (таблица 2).

Содержание ХС ЛВП крови в обеих популяциях было в пределах оптимальных значений, рекомендуемых методическими документами [8]. У пришлого населения Якутска уровень ХС ЛВП крови у лиц обоего пола был несколько ниже, чем в новосибирской выборке — 1,4 и 1,5 ммоль/л, соответственно ($p<0,05$), у мужчин — 1,4 и 1,5 ммоль/л, у женщин — 1,4 и 1,5 ммоль/л ($p<0,05$) (таблица 2).

Уровни ТГ крови в обеих популяциях оказались практически одинаковыми — 1,5 ммоль/л (Якутск) и 1,6 (Новосибирск) ($p=0,06$). У мужчин и женщин получены аналогичные результаты (таблица 2).

В значениях КА у лиц обоего пола пришлого населения Якутска и жителей Новосибирска существенных отличий не выявили: у пришлого населения в Якутске — 3,3, у жителей Новосибирска — 3,4.

Обсуждение

У европеоидного населения, проживающего в условиях Севера, по данным ряда авторов [9, 10] отмечаются большая частота распространения атеросклеротических изменений сосудов, более раннее развитие атеросклероза и клинически более тяжелое течение ИБС по сравнению с жителями средних широт. Это можно расценивать как своеобразную плату за проживание в экстремальных климатических условиях. В то же время, популяции коренных жителей Севера — эскимосов Гренландии, Канады и Аляски, финских лопарей, якутов, чукчей и эскимосов Чукотки — объединяют парадоксально низкие показатели заболеваемости и смертности от ИБС, несмотря на высокое потребление продуктов, богатых животными жирами и ХС с традиционной пищей северян по материалам исследований предыдущих лет [11]. Коренные жители Севера, особенно сельской местности, характеризуются относительно низкими уровнями липидемии, меньшей распространенностью АГ, избыточной массы тела (ИЗМТ) и сахарного диабета (СД), чем европеоидное население, что позволяет некоторым авторам предполагать наличие особого метаболического типа, включающего в себя мощные механизмы антиатерогенной защиты [12–15].

В условиях сурового северного климата увеличивается основной обмен веществ у пришлох жителей в среднем на 5–17%, по сравнению с таковыми в средних широтах, прежде всего, за счет жирового компонента рациона питания [1]. Как следствие, у людей, приехавших на Север, наблюдается повышение содержания в сыворотке крови свободных жирных кислот (СЖК) и ХС, что лежит в основе большей распространенности ДЛП в этой гр. населения.

Суммируя вышесказанное, логично предположить, что липидный профиль крови окажется более атерогенным у пришлого населения Севера, чем у коренного. Однако в городских популяциях с течением времени происходят некоторые изменения

Таблица 2

Стандартизованные по возрасту липидные показатели крови у лиц обоего пола Новосибирска и пришлого населения Якутска в возрасте 60–69 лет

Основные липидные параметры крови, ммоль/л	Пришлое население				Жители Новосибирска			
	лица обоего пола, n=94		мужчины, n=40		женщины, n=54		лица обоего пола, n=3949	
	M±m	±σ	M±m	±σ	M±m	±σ	M±m	±σ
ОХС	6,00±0,1	1,22	5,77±0,2	1,17	6,18±0,2	1,24	6,44±0,02	1,29
ХС _{нел} ВП	4,57±0,1	1,25	4,33±0,2	1,17	4,75±0,2	1,29	4,92±0,02	1,29
ХС ЛНП	3,88±0,1	1,10	3,67±0,2	1,11	4,03±0,2	1,08	4,20±0,02	1,15
ХС ЛВП	1,44±0,03	0,31	1,44±0,05	0,35	1,44±0,04	0,28	1,52±0,01	0,35
ТГ	1,53±0,1	0,84	1,45±0,1	0,67	1,58±0,1	0,95	1,57±0,01	0,80
КА	3,35±0,1	1,23					3,42±0,02	1,31
								0,631
								0,002
								0,014
								0,013
								0,027
								0,892
								0,449

Примечание: р* — достоверность отличия липидных показателей крови лиц обоего пола Новосибирска и пришлого населения Якутска.

р** — достоверность отличия липидных показателей крови мужчин Новосибирска и пришлого населения Якутска.

р*** — достоверность отличия липидных показателей крови женщин Новосибирска и пришлого населения Якутска.

в образе жизни, как у коренного, так и у пришлого населения.

В регионах Крайнего Севера многими авторами продемонстрирована высокая частота ГХС среди пришлого населения [2, 4, 7, 12], средние уровни ОХС крови выше “желаемых”, как у пришлого, так и у коренного населения Якутии.

У коренных жителей Эвенкии уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ в сыворотке крови находятся в пределах, так называемых “оптимальных” значений, и они существенно ниже, а уровень ХС ЛВП выше, чем у проживающих в этих же широтах пришлых жителей [2]. Подобные результаты получены и другими авторами [4]. Эти данные несколько расходятся с полученными результатами настоящего исследования, что может быть объяснимо продолжающимися негативными изменениями в образе жизни коренных жителей Севера и, возможно, географическими особенностями.

В исследовании [3], проведенном на якутской популяции, в результате сравнительного анализа показателей липидного профиля крови установлено, что уровни ОХС, ХС ЛНП крови достоверно не отличаются между этническими группами как среди мужчин, так и среди женщин, что согласуется с полученными результатами. Однако уровень ТГ у некоренных мужчин был значимо выше, чем у коренных ($p=0,030$). В настоящей работе выявлены подобные результаты, но статистически достоверны они только у женщин. Уровень ХС ЛВП крови также не отличался у пришлого и коренного населения, что несколько расходится с представленными результатами.

В трех одномоментных, эпидемиологических исследованиях участвовали коренные жители Чукотки. Содержание липидов в крови [11] составило: ОХС — 5,1 ммоль/л, ХС ЛНП, ХС ЛВП — 3,1 и 1,0 ммоль/л, соответственно, ТГ — 1,0 ммоль/л, что существенно меньше, чем полученные в настоящем исследовании средние липидные показатели у коренных жителей Якутии.

При изучении липидов крови в якутской выборке 45–69 лет отмечено, что в этой выборке у пришлых жителей наблюдаются высокие уровни ОХС, ХС ЛНП у мужчин и женщин, и высокий уровень ТГ у мужчин [7]. При сопоставлении с новосибирской популяцией уровни ОХС и ХС ЛНП у мужчин не различаются, у женщин эти показатели ниже в якутской выборке; уровень ТГ у мужчин выше в Якутии; уровень ХС ЛВП у лиц обоего пола ниже в якутской выборке, чем в Новосибирске. Согласно изложенным данным у пожилых пришлых жителей Якутии также достоверно ниже уровни ОХС,

ХС ЛНП, ХСнеЛВП, ХС ЛВП, по сравнению с женщинами Новосибирска, но в концентрации ТГ крови у пришлых жителей Якутии и жителей Новосибирска существенных отличий нет.

У организованного трудоспособного пришлого населения Крайнего Севера (на примере г. Мирный, Якутия) были отмечены достоверно более высокие значения концентрации ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Уровень ХС ЛВП также имел более высокие значения по сравнению с жителями г. Новосибирска. Полученные противоположные результаты сравнивать в данном случае не корректно, ввиду разного возраста изучаемых гр. [12].

В Ямало-Ненецком автономном округе средние величины уровня в крови ОХС, ТГ, ХС ЛНП и очень низкой плотности крови (ЛОНП) и КА были выше в популяции городских жителей и оставались на минимальных уровнях у жителей коренной национальности [5]. Отмечена тенденция более высокого уровня показателей липидного спектра крови среди мужчин у пришлых жителей и среди женщин у жителей коренной национальности. В пожилой популяции Якутии липидный профиль крови у пришлого населения и по данным исследования оказался также более атерогенен, чем у коренных жителей.

Популяционные исследования липидных параметров крови пожилого коренного и пришлого населения Крайнего Севера практически отсутствуют.

Выводы

Липидный профиль крови коренных жителей пожилого возраста г. Якутска характеризуется несколько меньшими проатерогенными характеристиками относительно пришлого европеоидного населения, проживающего в том же городе. Уровни ОХС, ХСнеЛВП, ХС ЛНП, ТГ крови у них ниже, чем у европеоидов, а содержание ХС ЛВП — выше, хотя статистически эти различия недостоверны. КА достоверно ниже у лиц обоего пола 60–69 лет коренного населения Якутска, чем у пришлого.

Липидный профиль крови пришлого населения г. Якутска 60–69 лет по сравнению жителями г. Новосибирска того же возраста отличается более низкими уровнями ОХС, ХСнеЛВП, ХС ЛНП и ХС ЛВП.

Благодарности. Щербаковой Лилии Валерьевне за помощь в статистической обработке материала. Проект НАРПЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust (064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z) и NIA 1 R 01 AG 23522–01.

Литература

1. Manchuk VT, Cukanov VV, Bronnikova EP, et al. The mechanism of normolipidemia in northern peoples. *Clinical Medicine* 1999; 2:38–9. Russian (Манчук В.Т., Цуканов В.В., Бронникова Е.П. и др. Механизм нормолипидемии у северных народностей. *Клиническая медицина* 1999; 2:38–9).
2. Nozdrachev KG, Gankin MI, Mal'chevskij JuE, et al. The lipid composition of blood and nutrition in indigenous and alien inhabitants of Evenkia with coronary heart disease. The epidemiology of major non-communicable diseases in the North and in Siberia. *Krasnoyarsk* 1998; 257–64. Russian (Ноздрачев К.Г., Ганкин М.И., Мальчевский Ю.Е. и др. Липидный состав крови и показатели питания при ишемической болезни сердца у коренных и пришлых жителей Эвенкии. *Эпидемиология основных неинфекционных заболеваний на Севере и в Сибири*. Красноярск 1998; 257–64).
3. Maharova N V, Romanova A N, Tomskaia TJu. Features of atherosclerotic coronary arteries in patients with coronary artery disease in Yakutsk and lipid profile. *Proceedings of the 9th All-Russian scientific and educational forum "Cardiology 2007."* Moscow, 2007; 189. Russian (Махарова Н.В., Романова А.Н., Томская Т.Ю. Особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ИБС г. Якутска и липидный спектр. *Сборник материалов 9-го Всероссийского научно-образовательного форума "Кардиология 2007"*. Москва, 2007; 189).
4. Rjabova TI, Popova TV. Serum lipid profile in indigenous (Evens, Nanai, Ulchi) and alien population of Areas around Amur. *Far East Journal of Medicine* 2010; 4:106–8. Russian (Рябова Т.И., Попова Т.В. Липидный спектр сыворотки крови у коренного (эвены, нанайцы, ульчи) и пришлого населения приамурья. *Дальневосточный медицинский журнал* 2010; 4:106–8).
5. Agbaljan EV, Ionova IE. Modern trends of the diet and lipid profile in indigenous inhabitants of the Far North. *Prevention Disease and Health Promotion* 2005; 3:16–19. Russian (Агбалян Е.В., Ионова И.Е. Современные тенденции характера питания и липидного спектра крови жителей коренной национальности Крайнего Севера. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2005; 3:16–9).
6. Buganov AA, Agbaljan AA, Ionova EI. The influence of dietary factors on the health of the population of the Far North. *Occupational Medicine and Industrial Ecology* 2003; 4:25–8. Russian (Буганов А.А., Агбалян А.А., Ионова Е.И. Влияние фактора питания на состояние здоровья населения Крайнего Севера. *Медицина труда и промышленная экология* 2003; 4:25–8).
7. Kylanova ES, Shherbakova LV, Maljutina SK. Social gradient of parameters of the lipid profile and anthropometry in alien population of Yakutia. *Bulletin SB RAMS* 2006; 4:100–7. Russian (Кылбанова Е.С., Щербаклова Л.В., Малюткина С.К. Социальный градиент показателей липидного профиля и антропометрии пришлого населения Якутии. *Бюллетень Сибирского Отделения Российской Академии Медицинских Наук* 2006; 4: 100–7).
8. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Russian national recommendations (IV revision). Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8 Annex 3: 58 p. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации ВНОК (IV пересмотр)*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (Приложение 3): 58 с).
9. Argunov VA. Pathological anatomy and morphogenesis of atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in people of Yakutia. *Novosibirsk: Science* 2006; p.183. Russian (Аргунов В.А. Патологическая анатомия и морфогенез атеросклероза аорты и коронарных артерий у жителей Якутии. *Новосибирск: Наука* 2006; 183 с).
10. Bannikova RV. Dynamics of morbidity of population in the region of northern climatic and environmental extremism. *Human ecology* 1994; 1:138–41. Russian (Банникова Р.В. Динамика заболеваемости населения в регионе северной климатогеографической и экологической экстремальности. *Экология человека* 1994; 1:138–41).
11. Gyrgol'kau L A, Shherbakova L V, Ivanova M V. Content of blood lipids and frequency of dislipoproteidemia in indigenous inhabitants of Chukotka. *Bulletin SB RAMS* 2011; 5 (31):79–83. Russian (Гырголька Л.А., Щербаклова Л.В., Иванова М.В. Содержание липидов в крови и частота дислиппротеидемий у коренных жителей Чукотки. *Бюллетень СО РАМН* 2011; 5 (31):79–83).
12. Kejl' VR, Kuznecova IJu, Mitrofanov IM, et al. Health of workers of Industry of the North: Strategies of development of sanitary programs. *Novosibirsk: Science* 2005; p. 231. Russian (Кейль В.Р., Кузнецова И.Ю., Митрофанов И.М. и др. Здоровье трудящихся промышленных предприятий Севера: Стратегия разработки оздоровительных программ. *Новосибирск: Наука* 2005; 231 с).
13. Kireeva VV, Orlova GM, Verlan NV, et al. The prognostic role of risk factors for coronary heart disease in different ethnic groups of Baikal areas. *Siberian Journal of Medicine* 2009; 7:34–6. Russian (Киреева В.В., Орлова Г.М., Верлан Н.В. и др. Прогностическая роль факторов риска ишемической болезни сердца в разных этнических группах Прибайкалья. *Сибирский медицинский журнал* 2009; 7:34–6).
14. Klimova TM, Fedorova VI, Baltahinova ME, et al. The blood lipid profile and dyslipoproteinemia in indigenous rural population of Yakutia. *Siberian Journal of Medicine* 2012; 3 (27):142–6. Russian (Климова Т.М., Федорова В.И., Балтахинова М.Е. и др. Липидный профиль крови и дислиппротеинемии у коренного сельского населения Якутии. *Сибирский медицинский журнал* 2012; 3 (27):142–6).
15. Nikitin JuP, Tatarinova OV, Chernyh NI. Longevity in Siberia and the Far East: the demographic and clinical aspects. *Novosibirsk, Publishing House "Nonparel"*, 1999; p.172. Russian (Никитин Ю.П., Татарина О.В., Черных Н.И. Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: демографические и клинические аспекты. *Новосибирск, Изд-во "Нонпарель"* 1999; 172 с).

Влияние триметазида МВ на показатели суточного мониторинга электрокардиограммы и параметры вариабельности сердечного ритма

Новикова М. В.¹, Глезер М. Г.^{1,2}

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 59 ДЗ г. Москвы; ²ГБОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. Москва, Россия

Цель. Оценить влияние 4-месячной терапии триметазидином МВ на параметры суточного мониторинга (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ) и вариабельность сердечного ритма (ВСР) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В рамках простого, проспективного, нерандомизированного исследования с последовательным включением 66 пациентов со стабильной ИБС и стабильным нагрузочным тестом изучали влияние терапии триметазидином МВ на показатели СМ ЭКГ и ВСР.

Результаты. Триметазидин МВ не оказывал существенного влияния на частоту сердечных сокращений как в среднем за сут, так и в дневные или ночные часы. При лечении не выявлено значимых изменений в частотных и временных параметрах ВСР, и изменений

в частоте нарушений ритма сердца. Однако значимо уменьшались число пациентов с депрессиями сегмента ST — с 66,7% до 43,8% ($p < 0,001$) и продолжительность эпизодов ишемии с 10 (6,2;21) до 7,42 (5;12,3) мин ($p = 0,025$).

Заключение. Включение триметазида МВ в терапию у пациентов со стабильной ИБС позволяет получить дополнительный положительный противоишемический эффект.

Ключевые слова: стенокардия, ишемия миокарда, суточное мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, триметазидин МВ.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 68-74
Поступила 14/10-2013

Принята к публикации 15/10-2013

Trimetazidine MR effects on the parameters of 24-hour electrocardiogram monitoring and heart rate variability

Novikova M. V.¹, Glezer M. G.^{1,2}

¹Moscow City Healthcare Department, City Clinical Hospital No. 59; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To assess the effects of the four-month trimetazidine MR therapy on the parameters of 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring and heart rate variability (HRV) in patients with stable coronary heart disease (CHD).

Material and methods. This prospective, non-randomised study, with the inclusion of 66 consecutive patients who had stable CHD and stable stress test results, investigated the effects of trimetazidine MR therapy on the parameters of 24-hour ECG monitoring and HRV.

Results. Trimetazidine MR did not markedly affect the 24-hour, daytime, or nighttime levels of heart rate. Trimetazidine MR therapy was not associated with any substantial changes in frequency and time-domain

HRV parameters or in the incidence of cardiac arrhythmias. However, there was a significant reduction in the number of patients with ST segment depression (from 66,7% to 43,8%; $p < 0,001$) and in the duration of ischemic episodes (from 10 (6,2;21) minutes to 7,42 (5;12,3) minutes ($p = 0,025$)).

Conclusion. Adding trimetazidine MR to the treatment of patients with stable CHD provides an additional beneficial antiischemic effect.

Key words: angina, myocardial ischemia, 24-hour ECG monitoring, heart rate variability, trimetazidine MR.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 68-74

Суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) в клинической практике часто используют для диагностики эпизодов ишемии миокарда во время повседневной активности пациентов. Полагают, что выявление изменений сегмента ST и длительность ишемических эпизодов ассоциированы с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [1]. Современные диагностические комплексы позволяют оценивать наряду с ЭКГ и вариабельность сердечного ритма (ВСР). При этом сниженная ВСР также неблагоприятно влияет на прогноз пациентов, осо-

бенно перенесших инфаркт миокарда (ИМ), оперированных на коронарных артериях (КА), имеющих сердечную недостаточность (СН) [2, 3].

Цель работы — оценить влияние 4-месячной терапии триметазидином МВ на параметры СМ ЭКГ и ВСР у пациентов со стабильной ИБС.

Материал и методы

В рамках простого, проспективного, нерандомизированного исследования с последовательным включением пациентов изучали влияние терапии триметазидином МВ на показатели СМ ЭКГ и ВСР.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: novikovamv@bk.ru

[Новикова М. В.* — врач-кардиолог лаборатории функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний ГКБ № 59, база 1МГМУ им. И. М. Сеченова; Глезер М. Г. — профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ, зав.лабораторией функциональных методов исследования рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ].

В исследование включены 66 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), доказанной наличием ИМ в анамнезе, или положительным результатом коронароангиографии (КАГ), или перенесенной реваскуляризацией, или наличием положительного нагрузочного теста (для мужчин) и положительного визуализирующего теста — скintiграфии с нагрузкой или стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) для женщин. Все пациенты имели стабильную стенокардию II–III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, у которых в течение, как минимум, 2 нед. не изменялась базовая терапия ИБС, включавшая бета-адреноблокатор (β -АБ), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), аспирин и статин в индивидуально подобранных дозах. Обязательным условием для включения было наличие стабильного положительного нагрузочного теста на тредмиле: различие в 2 исходных тестах по общей продолжительности нагрузки и времени возникновения депрессии сегмента ST не превышало 20%.

В исследование не включали пациентов, имевших ЭКГ-изменения, затрудняющие интерпретацию результатов нагрузочных тестов, некорректируемое артериальное давление (АД) $>160/90$ мм рт.ст., нарушения ритма, требующие проведения антиаритмической терапии другими препаратами, кроме β -АБ, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<40\%$ по данным двухмерной ЭхоКГ, клинически выраженную сердечную недостаточность (СН), значительно выраженные нарушения функции почек и печени, наркотическую или алкогольную зависимость, перенесенные острые воспалительные заболевания в течение предшествующего мес, а также перенесших реваскуляризацию, нестабильную стенокардию (НС) или ИМ в предшествующие исследованию 3 мес.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ГКБ № 59 22.09.2005 и межвузовским этическим комитетом по этике при ассоциации медицинских и фармацевтических вузов 17 июня 2010г.

Все пациенты проходили общепринятое клиническое и лабораторное обследование: определение липидного профиля, уровня креатинина (Кр), мочевины, глюкозы, аспартат-, аланинаминотрансферазы (АСТ, АЛТ), билирубина и инструментальное обследование: ЭхоКГ, СМ ЭКГ. Тест с физической нагрузкой (ФН) проводили на тредмиле (CARDIOCONTROL, Нидерланды) по протоколу модифицированного Брюса. ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях на аппарате CARDIOCONTROL (Нидерланды). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали по ЭКГ в конце каждой минуты ФН. АД измеряли аускультативным методом по Короткову на 3 мин каждой ступени нагрузки. Толерантность к ФН (ТФН) оценивали по пороговой мощности нагрузки в METs, вычисляемой по формуле: $A = N_1 + T * (N_2 - N_1) / 180$, где A — пороговая мощность, N_1 — мощность последней полностью выполненной нагрузки в METs, T — время работы незавершенной нагрузки (в секундах), N_2 — величина последней неполной нагрузки в METs.

Для СМ ЭКГ использовали 3-канальный суточный монитор фирмы Shiller (Швейцария) или 12-канальный монитор фирмы “Миокард” (Россия) в течение 24 ч. К анализу принимались записи длительностью >22 ч.

Проводилась автоматическая и ручная идентификация нарушений ритма и артефактов. Рассчитывались максимальная и минимальная ЧСС, средняя ЧСС в дневной и ночной периоды, оценивались тип и количество нарушений ритма, наличие периодов ишемии. Проводился анализ ВСР с оценкой следующих параметров: SDNN — среднееквадратичное отклонение длительностей кардиоциклов (RR интервалов); SDANN — стандартное отклонение средних значений RR интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи. Отражает колебания с интервалом >5 мин. SDNNi — среднее значение стандартных отклонений RR интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи. Отражает вариабельность (Var) с цикличностью <5 мин. SDANNi — стандартное отклонение усредненных за 5 мин интервалов RR. RMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними RR интервалами. Используется для оценки высокочастотных компонентов Вар и PNN50 (%) — процент кардиоциклов, длительность которых отличается от предыдущего более чем на $5 \cdot 10^{-2}$ с.

При частотном анализе оценивали вклад в общую мощность спектра в процентах высокочастотного компонента Вар HF% (частоты 0,4–0,15 Гц), низкочастотного компонента Вар — LF% (частоты 0,15–0,04 Гц) и очень низкочастотного компонента Вар — VLF% (частоты 0,04–0,015 Гц). Вычислялись следующие показатели: индекс централизации — $IC = (HF + LF) / VLF$ — степень управления ритмом сердца (преобладание активности центрального контура регуляции над автономным) и индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF — относительная активность подкоркового симпатического нервного центра.

При мониторинговании 12-канальным монитором фирмы “Миокард” (Россия), которое проводилось 20 пациентам из 66, оценивалась ВСР по методу, базирующемуся на оценке вариаций коротких участков ритмограммы (ABCP-ВКР). Анализировались 2 параметра: количество 5-минутных участков со сниженной ВСР в % к общему количеству и интегральная оценка нормальной Вар.

Триметазидин МВ (Предуктал МВ “Лаборатории Сервье” (Франция)) назначался в стандартной дозировке 35 мг 2 раза в сутки. Лечение проводили в течение 4 месяцев.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS 11.5. Количественные величины, представленные в виде медианы (25 и 75 процентиля) сравнивали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Сравнение частот проводилось с помощью критерия χ^2 Мак-Нимара для зависимых переменных. Различия считали достоверными при $p < 0,05$, при $p < 0,1$ отмечали тенденцию к достоверности полученных результатов.

Результаты

Три четверти включенных пациентов были мужчины старшего возраста, в 70% случаев перенесшие ИМ, в 92% случаев имевшие в анамнезе артериальную гипертонию (АГ), с сохраненной ФВ ЛЖ. Исходя из выполненной ФН, набранная группа больных может быть в среднем отнесена к средней

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ИБС

Показатель	
Число пациентов, n	66
Возраст, лет	64 (57,8;70)
Женщины, %	19,7
ИМТ, кг/м ²	27,5 (25,2;30,4)
с ИМТ > 30 кг/м ² , %	25,7
Курение на момент исследования, %	22,7
Курение в анамнезе, %	63,6
Длительность ИБС, лет	6 (3,0;10,0)
В анамнезе	
ИМ, %	70
АКШ, %	8
ЧТКА, %	2
АГ, %	92
СД, %	17
НТГ, среди пациентов без СД	8,6%
ФВ, %	56 (48,8;62)
САД, мм рт.ст.	130 (120;140)
ДАД, мм рт.ст.	80 (70;80)
Средняя ЧСС за сутки, уд./мин	64 (60;70)
Пациенты с приступами стенокардии на базовой терапии, %	80
Исходное число приступов стенокардии в неделю, n	2,5 (1,1;4,8)

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, СД — сахарный диабет, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

Таблица 2

ЧСС в различные периоды суток и динамика при лечении триметазидином МВ

Параметр	исходно	4 мес. терапии	p
Средняя ЧСС за сут.	64 (60;70)	65 (62;70)	нд
Максимальная ЧСС	103 (96,5;112,5)	107 (98;116)	нд
Минимальная ЧСС	46 (42;52)	46 (42;52)	нд
Среднедневная ЧСС	69 (62,5;73,5)	68 (62;76)	нд
Средноночная ЧСС	59 (52,5;66)	60,5 (52,3;65,8)	нд

Примечание: p — достоверность различий показателей до и после лечения, нд — недостоверно (p>0,05).

работоспособности (пороговая нагрузка составила 6–7 METs) (таблица 1).

У обследованных лиц в большинстве случаев ЧСС находилась в пределах значений, рекомендованных для больных ИБС (таблица 2). Терапия триметазидином МВ не изменяла ЧСС ни в среднем за сут, ни ее максимальные и минимальные значения.

Исходно и при терапии триметазидином МВ пациенты не предъявляли жалоб на наличие перебоев или нарушений ритма. Однако при исходном СМ ЭКГ у половины пациентов были зарегистрированы парные наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ), у >1/4 пациентов — короткие пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ), у 81,5% пациентов выявляли желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), у 7,3% — короткие эпизоды желудочковой тахикардии (ЖТ) (таблица 3). Лечение триметазидином МВ существенно не изменяло

число пациентов, имевших те или иные нарушения ритма, однако через 4 мес. лечения не было случаев зарегистрированной ЖТ и отмечена тенденция к уменьшению продолжительности эпизодов НЖТ.

Анализ ВРС не выявил существенного влияния триметазидина МВ на частотные и временные ее параметры (таблица 4). Однако по полученным абсолютным показателям создается впечатление о возможном наличии тенденции к уменьшению числа участков со сниженной Вар при регистрации ВРС на 5-минутных участках и улучшению интегральной оценки нормальной Вар, которая не достигает достоверности, возможно, из-за малого количества наблюдений (20 пациентов, которым был поставлен монитор фирмы “Миокард”). Статистическая тенденция к достоверности отсутствует.

ОТВЕТЬТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



* Приступы стабильной стенокардии

Триметазидин 35 мг

ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ

СОСТАВ: 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит триметазида дигидрохлорида 35 мг. Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, повидон, гипромеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, макрогол. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** кардиология: длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. С осторожностью: пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (клинические данные ограничены), пациенты с умеренной почечной недостаточностью. Беременность и период кормления грудью. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, запивая водой. Внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды. Продолжительность лечения определяется врачом. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** имеется лишь ограниченная информация о передозировке триметазида. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** не наблюдалось. **ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс» по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **УПАКОВКА ДЛЯ СТАЦИОНАРОВ:** по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

Таблица 3

**Частота и тип нарушений ритма, выявляемых при СМ ЭКГ
и их изменения при терапии триметазидином МВ**

Параметры	Исходно	4 мес. терапии	p
Число НЖЭ	25 (13;102)	30 (13;159)	0,052
% пациентов	92,3	100	нд
Парные	1 (0;3)	0 (0;3)	нд
% пациентов	52,3	47,6	нд
Групповые	0 (0;0)	0 (0;0)	нд
% пациентов	18,5	15,9	нд
Бигеминия	0 (0;0)	0 (0;0)	нд
Наличие%	9,2	6,3	нд
Тригеминия	0 (0;0)	0 (0;0)	нд
% пациентов	10,8	11,1	нд
НЖТ	0 (0;1)	0 (0;1)	нд
Наличие НЖТ у %	27,7	28,6	нд
НЖТ продолжительность, с	5,5 (3,8;7,8)	2,5 (1,25;9,25)	нд
НЖТ максимальная продолжительность, с	4,5 (3,8;6)	2 (1,4;25)	нд
ЖЭ	16 (1,5;90)	17 (1;170)	нд
% пациентов	81,5	81	нд
Парная	0 (0;0)	0 (0;1)	нд
% пациентов	18,5	17,5	нд
Групповые	0 (0;0)	0 (0;0)	нд
% пациентов	4,7	1,6	нд
Бигеминия	0 (0;0)	0 (0;0)	нд
% пациентов	4,6	7,9	нд
Тригеминия	0 (0;0)	0 (0;0)	нд
% пациентов	6,15	4,7	нд
ЖТ	0 (0;0)	0 (0;0)	нд
% пациентов	7,3	0	нд
Продолжительность ЖТ, с	3 (2;4)	0	0,046

Примечания: p — достоверность различий показателей до и после лечения, нд — недостоверно ($p > 0,05$); * — здесь и далее — относительное количество (в %) пациентов, имеющих вышеуказанные нарушения ритма; в рассматриваемой группе пациентов количество случаев по показателям было столь мало, что медиана, 25 и 75 процентиля равны нулю. Поэтому в строке ниже дополнительно указан еще процент пациентов, имеющих вышеназванные нарушения ритма.

Таблица 4

Временные и спектральные параметры ВРС и их изменение при лечении триметазидином МВ

Параметр	Исходно	4 мес.	p
SDNN	112 (96,5;145)	110 (98;137)	нд
SDNNi	49,5 (41;56,3)	51,5 (40,3;60)	нд
SDANNi	99,5 (82;129)	97 (77;130)	нд
rMMSD	35 (27,5;54,3)	37 (26,5;51,8)	нд
PNN50	6 (3;8,65)	6 (2,3;11)	нд
CI	1,16 (1,1;1,2)	1,16 (1,08;1,28)	нд
HF,%	36 (31,3;45,5)	41 (26;47)	нд
LF,%	33 (29;36,8)	32 (28;36)	нд
VLF,%	24,5 (20;31)	26 (20,2;40)	нд
LF/HF	0,88 (0,67;1,41)	1,0 (0,64;1,28)	нд
Количество 5-минутных участков со сниженной ВРС	31 (8,5;54,8)	19 (5;42)	нд
Интегральная оценка нормальной Вар	38 (27,3;82,5)	60 (29;80)	нд

Примечание: p — достоверность различий показателей до и после лечения, нд — недостоверно ($p > 0,05$).

Таблица 5

Изменения сегмента ST при СМ ЭКГ

Параметр	Исходно	4 мес.	p
Наличие депрессий ST, %	66,7%	43,8%	<0,001
Количество эпизодов ишемии	2 (1;3)	2 (1;3)	нд
Общая продолжительность эпизодов, с	10 (6,2;21)	7,42 (5;12,3)	0,025

Примечание: p — достоверность различий показателей до и после лечения, нд — недостоверно ($p > 0,05$).

Более 2/3 пациентов исходно имели депрессии ST при проведении СМ ЭКГ. Лечение триметазидином МВ уменьшало число пациентов, имеющих эпизоды ишемии, и длительность этих эпизодов (таблица 5).

Обсуждение

Обследованные пациенты получали рекомендованную, хорошо сбалансированную, антиангинальную терапию, и величина артериального давления (АД) и ЧСС в среднем по группе входили в область рекомендованных значений [4]. В связи с этим, по-видимому, несмотря на большую частоту выявления различных вариантов нарушений ритма при СМ ЭКГ, число этих нарушений ритма у больных было небольшим (таблица 2). Тем не менее, параметры, характеризующие ВСР, были сниженными, хотя это снижение также было незначительно выраженным (таблица 3). Это может быть связано с тем, что пациенты получали хорошо подобранную терапию β-АБ [5,6]. Более того, адекватное лечение может изменять прогноз у этих пациентов [7]. В то же время у большинства обследованных пациентов выявлялись депрессии ST при СМ ЭКГ. Следует сказать о том, что в данной работе использовали два типа регистраторов и, при оценке наличия депрессий, существенно большая частота выявления депрессий была при 12-канальной регистрации ЭКГ — у 88,2% vs 59,2%. Несмотря на имеющиеся разноречивые результаты в оценке прогностической значимости выявляемых эпизодов ишемии при стабильной ИБС, большинство авторов склоняются к тому, что это может быть важным при оценке состояния больных [8–10]. Главное, что метод СМ ЭКГ следует рассматривать, как метод, дополняющий нагрузочные стресс-тесты, а не противопоставлять им. В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) показано, что полное устранение ишемии

миокарда обеспечивает лучший прогноз больным ИБС [11]. Триметазидин МВ оказывает антиишемическое и антиангинальное действия за счет улучшения метаболизма миокарда [12]. Его действие не связано с изменением основных гемодинамических параметров, определяющих потребность миокарда в кислороде. В данной работе добавление триметазидина МВ не приводило к значимому изменению АД и ЧСС. Достоверно не изменялись и параметры ВСР, однако отмечена тенденция к их улучшению за счет увеличения вклада парасимпатического компонента.

В многочисленных исследованиях и мета-анализах [13, 14] с большой очевидностью доказано, что антиангинальное действие триметазидина МВ не отличается от действия других антиангинальных препаратов, а, главное, что принципиально отличный механизм действия позволяет его комбинировать с другими антиангинальными препаратами для увеличения эффективности лечения. В настоящем исследовании показано, что лечение триметазидином МВ достоверно уменьшает и число пациентов с депрессиями ST на ЭКГ и продолжительность этих эпизодов. Таким образом, получено подтверждение данных, опубликованных в других исследованиях, в которых эффект триметазидина МВ оценивался с помощью СМ ЭКГ [15–17].

Выводы

У пациентов со стабильной ИБС даже при хорошо подобранной терапии в большом числе случаев сохраняются эпизоды ишемии миокарда и нарушения ритма сердца, которые диагностируются при СМ ЭКГ.

Добавление триметазидина МВ к комплексной терапии пациентов со стабильной ИБС приводит к дополнительному противоишемическому эффекту без существенного изменения параметров гемодинамики и ВСР.

Литература

- Gibson CM, Ciaglio LN, Southard MC, et al. Diagnostic and prognostic value of ambulatory ECG (Holter) monitoring in patients with coronary heart disease: a review. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23 (2):135–45.
- Lanza GA, Galeazzi M, Guido V, et al. Additional predictive value of heart rate variability in high-risk patients surviving an acute myocardial infarction. *Cardiologia* 1999;44 (3):249–53.
- Curione M, Lucia P, Proietti E, et al. The heart rate variability indices and the circadian rhythm of the hourly heart rate: 2 prognostic indicators of mortality and malignant ventricular arrhythmias in patients with a myocardial infarct. *Cardiologia* 1996;41 (12):1175–82.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008, 7 (6), Annex 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 4).
- Burger AJ, Kamalesh M, Kumar S, Nesto R. Effect of beta adrenergic receptor blockade on cardiac autonomic tone in patients with chronic stable angina. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19 (4 Pt 1):411–7.
- Zhang Q, Lu XN, Sun NL. Effects of Verapamil and Metoprolol on heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2007;39 (6):610–3.
- Ponikowska B, Jankowska EA, Reczuch K, et al. Abnormal indices of autonomic function are no longer predictors of poor outcome in diabetic patients without neuropathy but with coexisting coronary artery disease who receive optimal pharmacological therapy. *Kardiologia* 2009;67 (12):1325–32.
- Pivatelli FC, Dos Santos MA, Fernandes GB, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med*. 2012;5 (1):31. doi: 10.1186/1755-7682-5-31.
- Björkander I, Forslund L, Ericson M, et al. Long-term stability of heart rate variability in chronic stable angina pectoris, and the impact of an acute myocardial infarction. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009;29 (3):201–8. doi: 10.1111/j.1475-097X.2009.00857.x.
- Deedwania PC. Comparison of the prognostic values of ischemia during daily life and ischemia induced by treadmill exercise testing. *Am J Cardiol* 1994;73 (6):15B–8.

11. Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) follow-up. JACC 1996;28 (1):20–4.
12. Astashkin EI, Glezer MG Pharmacological regulation of the exchange of energy substrates in cardiomyocytes under pathological conditions associated with ischemia Cardiovascular Therapy and Prevention 2006; 5 (7):112–23. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5 (7): 112–23).
13. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD003614.
14. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. Cardiology 2011;120 (2):59–72.
15. Detry JM, Leclercq PJ. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. Am J Cardiol 1995;76 (6):8B–11.
16. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol 1994; 37 (3):279–88.
17. Morozova TE, Ivanova EP, Rykova SM. Clinico-economical aspects of application of trimetazidine MB in patients with chronic heart failure and cardiac rhythm disturbances. Kardiologiya 2011;51 (9):35–41. Russian (Морозова Т.Е., Иванова Е.П., Рыкова С.М. Клинико-фармакологические аспекты применения триметазидина МВ у пациентов с сердечной недостаточностью и нарушениями ритма сердца. Кардиология 2011;51 (9):35–41).

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

**РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**
Russian Journal of Cardiology

Подписка на 2014 г.

На сайте Издательства — www.rosccardio.ru открыта подписка на электронную версию журналов на 2014 г.

Электронная версия журнала — это:

- оперативное получение информации
- мобильность
- независимость

Подписка через сайт — это: удобство оформления и оплаты

Журнал	Стоимость годовой электронной версии 2014	Способ оформления подписки
 Российский кардиологический журнал (12 номеров)	1050-00 руб	Выберите способ оплаты ☐ Наличными в отделении Сбербанка ☐ Электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном- МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами)
 Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)	525-00 руб	
 +  Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров), англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)	1500-00 руб	

<http://rosccardio.ru/ru/subscription.html>

Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии: эффективность сочетания лерканидипина и эналаприла

Минушкина Л. О.

ФГБУ “Учебно-научный медицинский центр” УД Президента РФ. Москва, Россия

Представлены доказательства преимуществ использования фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертензии. Рассмотрены возможности комбинированной терапии с использованием дигидропиридинового антагониста кальция 3 поколения лерканидипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла. Лерканидипин отличается высокой вазоселективностью и липофильностью, хорошей антигипертензивной эффективностью, большой длительностью и постепенным наступлением эффекта. Приведены имеющиеся в литературе доказательства эффективности комбинации лерканидипин/эналаприл. Эта комбинация дает возможность для достижения более выражен-

ного снижения артериального давления, в т. ч. и у больных пожилого возраста, пациентов с сахарным диабетом и ожирением. Сочетание фармакологических эффектов лерканидипина и эналаприла создает дополнительные возможности для органопroteкции и снижения риска побочных эффектов лечения.

Ключевые слова: лерканидипин, эналаприл, фиксированная комбинация, артериальная гипертензия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 75-80

Поступила 19/07-2013

Принята к публикации 08/08-2013

Combination therapy in the management of arterial hypertension: effectiveness of the lercanidipine and enalapril combination

Minushkina L.O.

Medical Education and Research Centre, RF President Administration. Moscow, Russia

This review presents the evidence on the benefits of fixed-dose combination therapy for arterial hypertension management. The focus is on the combination of a third-generation dihydropyridine calcium antagonist lercanidipine and an ACE inhibitor enalapril. Lercanidipine is characterised by high vascular selectivity and lipophilicity, good antihypertensive effectiveness, and prolonged, gradually developing therapeutic effects. Literature data on the effectiveness of the lercanidipine-enalapril combination are presented. This combination facilitates a marked reduction in blood pressure levels, which is

particularly relevant for elderly patients and patients with diabetes mellitus or obesity. The combination of pharmacologic effects of lercanidipine and enalapril provides additional benefits in terms of organ protection and reduction of adverse effects of the antihypertensive treatment.

Key words: lercanidipine, enalapril, fixed-dose combination, arterial hypertension.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 75-80

В настоящее время все большее значение в лечении артериальной гипертензии (АГ) приобретает назначение стандартных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Основной успех антигипертензивной терапии (АГТ) определяется возможностью достижения целевых значений артериального давления (АД). Для того чтобы обеспечить снижение АД, у большинства больных приходится применять несколько препаратов. В среднем комбинированную АГТ (КАГТ) получают ~ 75% больных АГ. Основанием для более широкого назначения КАГТ стали данные мета-анализа [1], показавшего на материале 10 968 больных и 42 исследований, что комбинация из 2 разных АГП в 5 раз более эффективна для нормализации АД, чем удвоение дозы одного АГП. Такие преимущества комбинированного лечения для снижения АД связаны с тем, что АГ — это мультифакториальное заболевание. Сочетание АГП разных классов дает возможность воздействовать на различные звенья патогенеза АГ, создавая дополнительный эффект. Использование рациональных комби-

наций АГП позволяет снизить риск развития побочных эффектов (ПЭ), улучшить переносимость и приверженность больных лечению. Использование фиксированных комбинаций АГП в одной таблетке позволяет также уменьшить количество принимаемых пациентом таблеток за сут., делает более удобным режим приема препаратов, что способствует правильному соблюдению рекомендаций врача и лучшей приверженности лечению пациента. Согласно мета-анализу, использование фиксированных комбинаций позволяет улучшить комплаентность на 21% [2]. Начало лечения с фиксированных комбинаций увеличивает долю больных, достигающих целевых значений АД. В канадском исследовании, с участием 45 семейных врачей, специально сравнили эффективность начальной терапии АГ с использованием фиксированных комбинаций и стандартной терапии согласно рекомендациям. На фоне фиксированных комбинаций достигли целевого снижения АД 65% больных, а на фоне стандартного лечения — 53% [3].

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 7 (499) 146-41-51; факс +7 (499) 144-16-34

e-mail: minushkina@mail.ru

[Минушкина Л. О. — профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики].

В последнее время все больше используются комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагонистов кальция (АК). Это связано с тем, что помимо доказательств хорошей антигипертензивной эффективности, появились и доказательства более значимого снижения риска неблагоприятных исходов по сравнению с другими видами лечения. Эти доказательства были получены, прежде всего, в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), в котором комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и АК амлодипина оказалась эффективнее сочетания атенолола и тиазидного диуретика (тД) в профилактике общей (ОС) и сердечно-сосудистой смертности, фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), cerebrovasкулярных событий [4]. Интересны результаты исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), в котором комбинация ИАПФ бенaze-прила и амлодипина при сопоставимом снижении АД на 20% лучше снижала риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), чем комбинация того же ИАПФ и тД. Эта комбинация оказалась предпочтительной в профилактике прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистой и ОС у больных высокого риска [5].

Одним из механизмов улучшения прогноза больных при использовании комбинаций АК и блокаторов РААС является более быстрое достижение оптимального антигипертензивного эффекта. Это косвенно подтверждается данными исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), где больные на фоне терапии амлодипином быстрее достигали снижения АД, чем больные, получавшие антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) валсартан, и за счет этого отмечалось снижение риска неблагоприятных исходов в группе амлодипина, особенно значимое в первые месяцы исследования [6].

В целом, блокаторы РААС (ИАПФ, АРА II) обладают в большей степени кардиопротективным и нефропротективным эффектами, АК — церебропротективным. Это создает дополнительные предпосылки для комбинирования препаратов этих классов.

Для достижения максимальной эффективности важным является выбор компонентов для создания комбинации. Среди АК в лечении АГ приоритет имеют препараты с большой продолжительностью действия и минимальным риском ПЭ. К таким препаратам относится лерканидипин — дигидропиридиновый АК (дАК) 3 поколения, имеющий ряд отличительных особенностей фармакокинетики и отличительных свойств в антигипертензивной эффективности.

Особенности лерканидипина

Как и у других дАК, механизм действия лерканидипина связан с блокадой трансмембранного тока кальция через клеточные мембраны по кальциевым каналам L-типа (медленным кальциевым каналам). Это ведет к расслаблению гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и снижению АД. Наиболее значимой особенностью лерканидипина является его высокая липофильность. Содержание лерканидипина в клеточных мембранах в 10–15 раз выше, чем у амлодипина. Лерканидипин медленно вымывается из липидного бислоя,

что обуславливает его длительное действие. Показано, что он способен проникать к гладкомышечному слою сосудистой стенки даже в артериях сильно пораженных атеросклерозом, проникая вокруг богатых холестерином (ХС) атеросклеротических бляшек [7].

Другой особенностью лерканидипина является его высокая вазоселективность, превышающая селективность амлодипина, фелодипина и лацидипина. Это определяет отсутствие у лерканидипина отрицательного инотропного эффекта.

Лерканидипин является АГП с доказанной клинической эффективностью. Рекомендуемые дозы препарата при лечении АГ составляют 10–20 мг/сут. В дозе 10 мг/сут. этот АК позволяет нормализовать АД у 54% больных с АГ 1 и 2 степени (ст.), 20 мг/сут. — у 63% больных [8]. Всего в контролируемых исследованиях лерканидипин изучался у >20 тыс. больных АГ 1 и 2 ст. тяжести. Среднее снижение АД при этом составило для систолического АД (САД) 19–26 мм рт.ст. и для диастолического АД (ДАД) 13–15 мм рт.ст.

Большая продолжительность антигипертензивного действия создает возможность для однократного назначения препарата в сут. Снижение АД на протяжении всех сут. на фоне терапии лерканидипином подтверждено данными суточного мониторинга АД (СМАД) [9]. Лерканидипин имеет хорошее соотношение пикового и остаточного эффектов — ~ 0,8 для дозы 10 мг/сут. у больных среднего возраста и ~ 0,77 — у пожилых. Таким образом, препарат обеспечивает достаточный контроль АД на протяжении всех сут.

Препарат имеет удобный для больного режим назначения — однократно в сут. В целом в различных сравнительных исследованиях было показано, что лерканидипин в дозе 10 мг/сут. по антигипертензивному эффекту соответствует 50 мг/сут. каптоприла, 20 мг/сут. эналаприла, 50 мг/сут. атенолола или 16 мг/сут. кандесартана [10].

Лерканидипин обладает органопротективными свойствами. Это практически единственный дАК, обладающий нефропротективным действием. Обычно дАК воздействуют только на тонус приносящей артерии олы почечных клубочков. Это создает условия для повышения внутриклубочкового давления и прогрессирования нефроангиосклероза. Способность лерканидипина к проникновению в ткани за счет его липофильности создает возможность к воздействию как на афферентную, так и на эфферентную артериолы почечного клубочка. Таким образом, применение лерканидипина может способствовать снижению внутриклубочкового давления. Антипротеинурическое действие лерканидипина у больных сахарным диабетом (СД) было доказано в исследовании DIAL (Diabetes, hypertension, albuminuria, lercanidipine), где лерканидипин вызывал сопоставимый антипротеинурический эффект по сравнению с рамиприлом [11] и исследовании ZAFRA (Zandip en Funcion Renal Alterada) [12], в котором лерканидипин применяли для контроля АД у больных АГ и хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Существенным компонентом, обуславливающим преимущества АК во влиянии на прогноз больных АГ перед другими классами АГП, является способность воздействовать на состояние сосудистой стенки и влиять на центральное давление. Как известно, центральное

АД тесно связано с жесткостью/эластичностью сосудистой стенки и скоростью пульсовой волны (СПВ), что, в свою очередь, может оказать воздействие на возникновение ССС, особенно инсульта (МИ). Лерканидипин, как было показано в нескольких исследованиях, обладает ангиопротективными свойствами [13–15].

Лерканидипин может использоваться в терапии изолированной систолической АГ (ИСАГ) у пожилых больных. У этих пациентов он не уступает по своему действию другим дАК. Эффективность лерканидипина, его дозы, потребность в КАГТ достоверно не различаются в разных возрастных группах. Терапия лерканидипином может приводить к улучшению мнестико-интеллектуальных функций у пожилых [16].

Для лерканидипина характерна очень хорошая переносимость, низкий риск развития ПЭ и хорошая приверженность больных лечению [17]. Отечный синдром при лечении АК развивается из-за увеличения проницаемости сосудистой стенки и повышения гидростатического давления в капиллярах на фоне дилатации артериол и венозной констрикции, связанной с гиперсимпатикотонией. Лерканидипин за счет постепенного развития и большой продолжительности действия в наименьшей степени активирует симпатическую нервную систему (СНС). Постепенное начало действия предотвращает избыточную симпатикотонию при лечении этим препаратом, в отличие от дАК 1 и 2 поколений. По-видимому, это и обуславливает более низкий риск развития отеков при лечении лерканидипином.

Лерканидипин и комбинированная терапия АГ

Исследования антигипертензивной эффективности лерканидипина не ограничиваются только изучением этого препарата в монотерапии и в сравнении с эффективностью препаратов других классов. Имеются доказательства эффективности его использования в КАГТ. В одном из исследований оценили эффективность комбинаций лерканидипина с препаратами 4 различных классов. В исследование были включены 162 больных, у которых монотерапия лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут. не позволяла эффективно контролировать АД на протяжении 2 лет. Основываясь на наличии дополнительных показаний, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов/Европейского общества гипертонии к терапии, лерканидипином добавляли тД, или β-адреноблокатор (β-АБ), или ИАПФ, или АРА II. КАГТ с включением препаратов любого класса создавала дополнительный антигипертензивный эффект, достоверно не отличающийся между группами. Не отмечено достоверной динамики холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП и ХС ЛНП). При комбинировании лерканидипина с ИАПФ или сартаном отмечалось более выраженное, чем в других группах, снижение уровня триглицеридов (ТГ) и глюкозы натощак [18].

Ингибиторы РААС являются сегодня основным классом для лечения больных с нефропатией. Однако только использование этих препаратов не всегда позволяет достичь целевых значений АД. Лерканидипин, имеющий нефропротективные свойства, может использоваться у этих больных в КАГТ. На группе из 68 больных с протеинурией >500 мг/сут. и АГ оценили эффективность добавления лерканидипина к базисной терапии ИАПФ или АРА II. Все больные, получая блокаторы

РААС, не достигали целевых значений АД (138/80 мм рт.ст.). Половина (51,4%) из включенных больных получили ИАПФ, 48,6% – сартаны. Всем больным к терапии был добавлен лерканидипин. Контроль уровня АД, протеинурии, креатинина (Кр) проводился через 1, 3 и 6 мес. лечения. После добавления к терапии лерканидипина произошло значимое снижение АД – со 152/86 до 135/77 мм рт.ст. Через 6 мес. КАГТ 42% больных достигли уровня АД 130/80 мм рт.ст., 58% больных – уровня АД 140/90 мм рт.ст. Достоверной динамики уровня Кр не отмечено. При этом к 6 мес. терапии выявлено снижение уровня ХС и ТГ. Уровень протеинурии снизился на 23% в первый мес. лечения, на 37% – к 3 мес. и на 33% к 6 мес. лечения. Таким образом, комбинация лерканидипина и блокаторов РААС у больных АГ с протеинурией создает не только дополнительный антигипертензивный, но и благоприятный антипротеинурический и метаболический эффекты [19].

Таким образом, комбинирование лерканидипина с ИАПФ представляется наиболее рациональным с точки зрения антигипертензивной эффективности и с точки зрения органопротективных свойств и риска развития ПЭ. Совместное применение лерканидипина и ингибиторов РААС способствует уменьшению риска развития отека легкого. ИАПФ вызывают периферическую вазодилатацию, снижают периферическое сопротивление, и тем самым уменьшают риск развития отека легкого при назначении АК [20].

В настоящее время на рынке представлена фиксированная комбинация лерканидипина и эналаприла – Корипрен® (РЕКОРДАТИ, Италия). Эналаприл был выбран для этой комбинации, т. к. является наиболее часто назначаемым ИАПФ; он обладает продолжительностью действия до 24–36 ч, что сопоставимо с продолжительностью эффекта лерканидипина. Этот ИАПФ обладает хорошей доказательной базой эффективности в лечении АГ, органопротективных свойств (нефро- и ретинопротекция). Терапия эналаприлом способствует снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Комбинация лерканидипина и эналаприла

Фиксированная комбинация лерканидипина и эналаприла существует в двух вариантах: комбинируется 10 мг лерканидипина с эналаприлом в дозе 10 мг и 20 мг. Препарат обладает достаточной продолжительностью эффекта для однократного режима назначения. Рекомендованное время приема – за 15–20 мин до завтрака. Не рекомендуется одновременное употребление грейпфрутового сока, для того чтобы избежать блокирования CYP3A4 (цитохрома), участвующего в метаболизме лерканидипина.

Свойства фиксированной комбинации лерканидипина и эналаприла достаточно хорошо изучены. Есть исследования, касающиеся антигипертензивной эффективности этого препарата, и сравнение биоэквивалентности комбинированного препарата и его компонентов. В перекрестном исследовании на 20 больных АГ с ДАД >95 мм рт.ст. сравнили пиковую концентрацию на фоне приема лерканидипина 10 мг/сут., эналаприла 20 мг/сут. и комбинации 10 мг лерканидипина и 20 мг эналаприла в течение 8 сут. Достоверные различия в концентрации отсутствовали. Аналогичные данные существуют и для комбинации 20 мг лерканидипина и 20 мг эналаприла [21].

Антигипертензивная эффективность комбинации лерканидипин/эналаприл — данные контролируемых исследований

Самые первые контролируемые исследования комбинации лерканидипина и эналаприла были проведены с участием больных, резистентных к лечению эналаприлом или лерканидипином. В первом из них у 172 больных АГ, получавших монотерапию лерканидипином в дозе 10 мг/сут., сохранялось ДАД 95–109 мм рт.ст. и САД >180 мм рт.ст. Больные были переведены на комбинированное лечение лерканидипином 10 мг/сут. и эналаприлом 10 мг/сут. Это привело к снижению САД на 7,7 мм рт.ст. и ДАД на 7,1 мм рт.ст. vs –2,3/–4,3 мм рт.ст. на фоне монотерапии лерканидипином. Доля больных, хорошо реагирующих на терапию, увеличилась с 12% до 22%. В другом, аналогичном исследовании 162 больных АГ, резистентной к терапии эналаприлом 20 мг/сут., были переведены на комбинацию лерканидипина 10 мг/сут. и эналаприла 20 мг/сут. Это создавало снижение САД на 9,8 мм рт.ст. и ДАД на 9,2 мм рт.ст. vs с –6,7/–7,5 мм рт.ст. на фоне монотерапии эналаприлом [22]. В этих двух исследованиях оценили и частоту развития ПЭ терапии. Появление сухого кашля отметили 5% больных, появление отеков — 1,5%, головную боль — 2,7%, головокружение — 2,4% больных. В целом переносимость КАГТ была хорошей.

Крупное исследование, в котором проведено сравнение эффективности лерканидипина, эналаприла и их комбинаций, было представлено на конгрессе Европейского общества гипертонии в 2012 г. В исследовании FELT (First-Line Enalapril-Lercanidipine Treatment) были включены 1039 больных с ДАД 100–109 мм рт.ст. по данным офисного измерения и >85 мм рт.ст. по данным домашнего контроля. Пациентов рандомизировали в 8 групп: лерканидипин в дозе 10 и 20 мг, эналаприл в дозе 10 и 20 мг и комбинации этих доз препаратов. Контроль АД осуществлялся как по результатам врачебных измерений, так и по данным домашнего контроля АД. Эффективность монотерапии, даже в максимальных дозах оказалась ниже, чем лечение любой из комбинаций. Снижение ДАД при монотерапии составило 10–14 мм рт.ст., при КАГТ — 14–16 мм рт.ст.; САД снижалось на 12–16 мм рт.ст. на фоне монотерапии, 16–22 мм рт.ст. при КАГТ по данным офисного контроля. При домашнем контроле тенденция сохранялась, хотя снижение АД оказалось несколько меньшим по абсолютному значению. Основные биохимические параметры — уровень глюкозы, Кр, липидов крови достоверно не изменялись [23].

Эффективность комбинации лерканидипина/эналаприла у разных групп больных

Есть доказательства хорошей антигипертензивной эффективности комбинации лерканидипина и эналаприла у пожилых больных. Эти доказательства были получены в перекрестном исследовании с использованием СМАД. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании сравнили эффективность лерканидипина в дозе 10 мг, эналаприла в дозе 20 мг, комбинации этих препаратов и плацебо у пожилых больных (69–85 лет). Все больные получили каждый из 4 этих вариантов лечения в течение 4 нед. При включении среднее АД составило 168/92 мм рт.ст. по данным врачебных измерений, среднесуточное САД по данным СМАД — 151 мм

рт.ст. На фоне лечения плацебо, лерканидипином, эналаприлом и их комбинацией среднее САД за сутки составило 144, 137, 133 и 127 мм рт.ст., соответственно. Снижение АД в каждой из групп активного лечения было достоверным по сравнению с плацебо, кроме того КАГТ создавала дополнительное достоверное снижение АД по сравнению с монотерапией [24].

Комбинация лерканидипина и эналаприла безопасна и может использоваться у больных СД. При этом добавление к эналаприлу лерканидипина более оправдано, чем сочетание с тД или β-АБ.

У больных СД и неконтролируемой на фоне лечения эналаприлом АГ сравнили эффективность лерканидипина и гидрохлоротиазида (Гхт) как компонентов КАГТ. Всего в исследование были включены 174 больных СД и АГ. Все они получали в течение 4 нед. терапию эналаприлом в дозе 20 мг/сут. У 135 из них не была достигнута нормализация АД. Они были рандомизированы для лечения лерканидипином в дозе 10 мг/сут. или Гхт 12,5 мг/сут. В обеих группах было достигнуто дополнительное достоверное снижение ДАД — на 9,3 мм рт.ст. в группе лерканидипина и на 7,4 мм рт.ст. в группе Гхт. Доля больных с хорошим ответом на терапию в группе лерканидипина оказалась существенно выше, чем при лечении комбинацией эналаприла и Гхт — 69,6% и 53,6%, соответственно. Целевой уровень АД 130/80 мм рт.ст. был достигнут у 30% больных на фоне комбинации лерканидипина и эналаприла и у 23% больных при комбинации эналаприла с тД. Переносимость этих двух схем лечения была хорошей [25].

На небольшой группе больных СД сравнили эффективность β-АБ метопролола и лерканидипина как компонентов КАГТ. Все больные получали терапию эналаприлом в дозе 10 мг/сут. и на фоне этой терапии не достигли снижения ДАД <90 мм рт.ст. Все больные получили сначала эналаприл и метопролол в дозе 100–200 мг/сут. в течение 3 мес., а затем эналаприл и лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут. На фоне лечения каждой из этих комбинаций оценивали реакцию АД, а также динамику метаболических параметров. Лерканидипин и метопролол не отличались существенно по антигипертензивной эффективности, но при комбинированном лечении эналаприлом и лерканидипином отмечалось более выраженное снижение среднего АД, а также некоторое снижение уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина [26].

Комбинация лерканидипина и эналаприла может быть использована и у больных с ожирением (Ож) и метаболическим синдромом (МС). Для больных с Ож характерна активация СНС. Применение у этих больных дАК может усугубить тахикардию, что нежелательно при лечении АГ. Комбинации на основе лерканидипина являются при этом наиболее безопасными. При сравнении на группе из 36 больных с Ож и АГ двух различных комбинаций — эналаприл 20 мг с лерканидипином 10 мг или с фелодипином 5 мг в перекрестном исследовании оказалось, что антигипертензивная эффективность двух комбинаций одинаковая, а влияние на тонус СНС отличается. Оценивали 3 параметра — динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровень норэпинефрина и проводимость по симпатическим нервным волокнам. На фоне комбинации с лерканидипином не выявлено динамики ни одного из параметров, на фоне фелодипина по всем отмечалась динамика, соответствующая гиперсимпатикотонии [27].

Использование комбинации лерканидипина/эналаприла у больных в клинической практике

Опубликованы данные нескольких больших постмаркетинговых исследований, в которых была подтверждена хорошая эффективность, а также отличная переносимость такой КАГТ.

В открытом, проспективном исследовании оценили эффективность фиксированной комбинации эналаприла и лерканидипина в лечении АГ в рутинной клинической практике. Препарат в течении 3 мес. получали 8440 больных АГ. Использовались комбинации лерканидипина в дозе 10 мг с эналаприлом в дозе 10 мг или 20 мг. КАГТ с использованием эналаприла в дозе 20 мг получили 622 больных. Из этих пациентов большинство (80%) получали АГТ до включения в исследование и 20% больных знали о повышении АД >10 лет. Эффективность лечения контролировалась по данным офисного измерения АД и самоконтроля больным. В конце лечения среднее снижение АД составило -29,2/-14,2 мм рт.ст. по данным врачебного контроля. Пульсовое АД уменьшилось в среднем на 15 мм рт.ст. Частота выявления микроальбуминурии (МАУ) уменьшилась с 14,6% до 6,5%. У части больных было выполнено СМАД, при котором было показано достоверное снижение ВарАД как за сутки, так и в ночное время. Лечение хорошо переносилось больными, ПЭ были отмечены у 3,4% больных [28]. На фоне терапии 80% больных достигли целевого снижения АД. Эффективность фиксированных комбинаций как хорошую и очень хорошую оценили 94% больных, участвовавших в исследовании. Переносимость как хорошую и очень хорошую оценили 97% больных, и только 2% пациентов отметили появление ПЭ [29].

В большом, постмаркетинговом исследовании ZANuCONTROL изучили эффективность лерканидипина в монотерапии и в комбинации с эналаприлом. Всего 206 терапевтами были включены в исследование 1455 больных АГ. 189 больных были исключены из исследования из-за нарушений протокола. Терапия продолжалась 6 мес. с оценкой АД через 1, 3 и 6 мес. Из оставшихся в исследовании 1266 больных 876 (69,2%) до конца исследования получали монотерапию лерканидипином в дозе 10 мг/сут., что позволило у 72,6% из них нормализовать АД. У 364 больных контроль АД на фоне монотерапии лерканидипином был недостаточным, и у них к терапии был добавлен эналаприл. Комбинированная терапия позволила нормализовать АД у 61,3% из них. В целом, среди всех участников исследования нормализация АД была достигнута у 68,4% больных. При контроле биохимических анализов крови было отмечено достоверное снижение уровня глюкозы, ХС и ЛНП. Переносимость лечения была хорошей, ПЭ терапии отмечены у 4,3% больных [30].

Таким образом, в настоящее время стала доступной для назначения еще одна стандартная комбинация высокоэффективного дАК 3 поколения лерканидипина и ИАПФ эналаприла. Эта комбинация дает возможность для достижения более выраженного снижения АД, в т. ч. и больных пожилого возраста, пациентов с СД и Ож. Сочетание фармакологических эффектов лерканидипина и эналаприла создает дополнительные возможности для органопroteкции и снижения риска ПЭ.

 **КОРИПРЕН®**
эналаприла малеат/лерканидипина гидрохлорид

**Новая комбинация
для лечения АГ**



**Активная
Система Защиты**

-  **Преимущества двух препаратов - в одной таблетке¹**
-  **Фиксированная комбинация - эффективнее не фиксированной²**
-  **Доказанное органопroteктивное действие - уверенность в будущем без риска^{1,2}**

1. Piug J.G. et al J. Hum Hypertens. 2007; 21:917-924

2. Barrios V. et al Vasc Health Risk Manag. 2008; 4(4):847-853

Литература

1. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
2. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
3. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 646–53.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
6. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–51.
7. Meredith PA. Lercanidipine: a novel lipophilic dihydropyridine calcium antagonist with long duration of action and high vascular selectivity. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8 (7): 1043–62.
8. Ciro A. Active dose findings for lercanidipine in a doubleblind, placebo-controlled design in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl 2): S21–5.
9. Paterna S, Licata A, Arnone S, et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment of severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 50–5.
10. McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2000; 60 (5): 1123–40.
11. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17 (5): 259–66.
12. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.
13. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (4): 950–5.
14. Grassi G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, et al. Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes. *Blood Press* 2006; 15 (5): 268–74.
15. Mackenzie IS, McEnery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54 (2): 409–13.
16. Tisairé-Sánchez J, Roma J, Camacho-Azcargorta I, et al. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (4): 491–8.
17. Veronesi M, Cicero AF, Prandin MG, et al. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 999–1005.
18. Cicero AF, Gerocarni B, Rosticci M, Borghi C. Blood pressure and metabolic effect of a combination of lercanidipine with different antihypertensive drugs in clinical practice. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 113–7.
19. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32 (2): 192–7.
20. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4 (6): 479–82.
21. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 449–55.
22. Hair PI, Scoot LJ, Perry CM. Fixed-dose combination lercanidipine/enalapril. *Drugs* 2007; 67 (1): 95–106.
23. Mancia G. Effects on Office and Home Blood Pressure (BP) of Lercanidipine-Enalapril Combination. The FELT Study. ESH congress materials 2012; 10.
24. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007; 21 (12): 917–24.
25. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006; 24 (1): 185–92.
26. Cleophas TJ, van Ouwerkerk BM, van der Meulen J, et al. Diabetics with hypertension not controlled with ACE inhibitors: alternate therapies. *Angiology* 2001; 52 (7): 469–75.
27. Grassi G. Sympathometabolic profile of lercanidipine/enalapril combination treatment in obese hypertensive patients. *J Hypertension* 2010; 28, Suppl A: e605–6.
28. Scholze J, Bramlage P, Trenkwalder P, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12 (18): 2771–9.
29. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010; 60 (3): 124–30.
30. Abellán Alemán J, Gil Guillén V, Merino Sánchez J, et al. Study of drug surveillance with lercanidipine. Data on ZANyCONTROL studyNext Document. *Hipertensión* 2009; 26 (03): 105–11.

www.rosocardio.ru

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэты Полиграф

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала – www.rosocardio.ru
Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

Научная деятельность

Новости

ПРЕЗЕНТАЦИЯ: ПОСОБИЕ ДЛЯ АВТОРОВ

На сайте размещена презентация «10 трудностей при подготовке научной статьи», в которой наглядным способом показаны основные организационные моменты подготовки рукописи в Российский кардиологический журнал, в соответствии с новыми правилами для авторов.

<http://www.rosocardio.ru/ru/news/item/141-presentaciya-posobie-dlya-avtorov.html>

Анонсы

Текущий номер

Архив

НОВЫЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

С января 2012 г в Российском кардиологическом журнале были введены новые «Правила публикации авторских материалов». Данная статья информирует читателей об этих изменениях и посвящена разъяснению некоторых вопросов, возникающих у авторов или авторских коллективов при подаче рукописей в журнал.

<http://www.rosocardio.ru/ru/recommendations-for-the-articles-rjc/item/65-pravila-dlya-avtorov-v-vio.html>

Анонсы

Текущий номер

Архив

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РЕДАКЦИИ

Всем научным статьям, принятым в журнал присваивается уникальный номер, и их авторы могут в интерактивном режиме следить за продвижением материала внутри Редакции.

Разделы: Опубликованные статьи, Принятые к публикации в текущем номере, Принятые к публикации в следующем номере, На рецензии или рассматриваются.

<http://www.rosocardio.ru/ru/shnformation-from-edition-rjc.html>

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

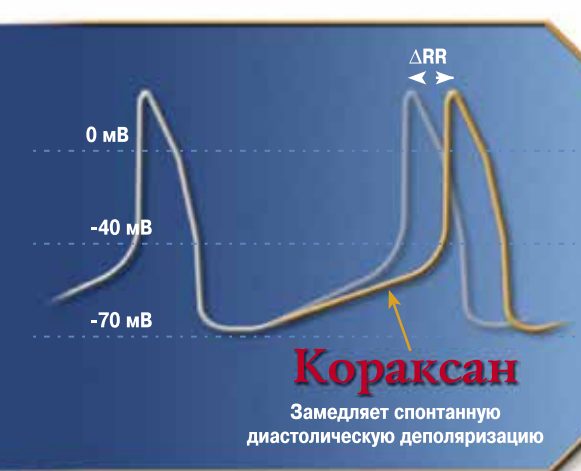
Журнал	Цена подписки на 2014 год	Способ оформления
Российский кардиологический журнал	1050,00 руб.	Выберите способ оплаты ☐ Наличными в отделении Сбербанка ☐ Электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном- МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами)
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	525,00 руб.	
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров), англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)	1500,00 руб.	

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>

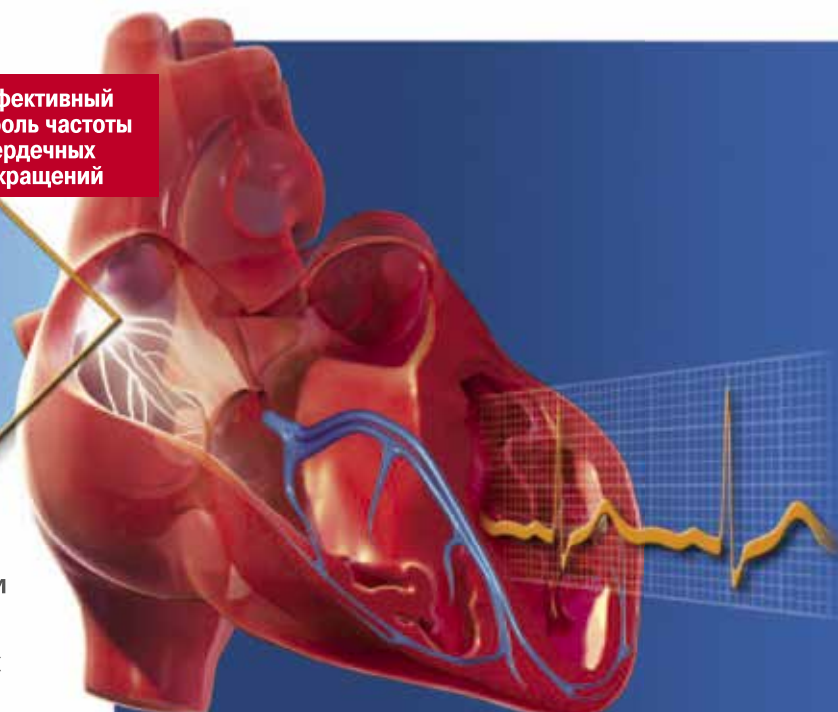
Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



Эффективный контроль частоты сердечных сокращений



- в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}
- в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³
- при хронической сердечной недостаточности⁶

Краткая инструкция по применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Ивабрадин – селективный и специфический ингибитор If-каналов синусового узла. Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Показания к применению: стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом в монотерапии или в комбинации с β-адреноблокаторами; хроническая сердечная недостаточность; у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин.

Дозировка и способ применения: внутрь, 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата 10 мг/сут. Через 3-4 недели суточная доза может быть увеличена до 15 мг/сут.

Противопоказания*: повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ; брадикардия до начала лечения; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия; тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов, ингибиторами ВИЧ протеазы; возраст до 18 лет (не изучено); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременность и период лактации.

Побочные действия*: наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются: изменения световосприятия (фотопсия), нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Полная информация по препарату в инструкции по применению.

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:
115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо
от предшествующей терапии!



1. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536.

2. Borer J.S. et al. *Circulation.* 2003; 107:817-823.

3. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2008; 29 (suppl) 386.

4. Fox K. et al. *Lancet on line.* 31 August, 2009.

5. Fox K. et al. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehp358.

6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376: 875-885

1 таблетка утром,
1 таблетка вечером

Роль препаратов с отрицательным хронотропным эффектом в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью

Глезер М. Г., Асташкин Е. И., Соколова И. Н.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Минздрава России. Москва, Россия

Цель — оценить важность правильного использования препаратов с отрицательным хронотропным эффектом у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью для изменения течения и прогноза. Обоснованы возможность и целесообразность комбинированного назначения β -адреноблокаторов (β -АБ) и блокатора I_f тока — ивабрадина. Проанализирована ситуация с назначением и титрацией доз этих классов препаратов в реальной российской клинической практике ведения пациентов на амбулаторном этапе. Сделано заключение о необходимости формирования у врачей активной позиции в лечении пациентов, основанной на понимании необходимости

и пользы титрации доз препаратов с отрицательным хронотропным эффектом, их комбинации для улучшения течения заболевания, качества жизни пациентов с ИБС и уменьшения клинической симптоматики.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, блокатор I_f тока, ивабрадин, комбинированная терапия, прогноз, стенокардия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 81-86

Поступила 11/10-2013

Принята к публикации 12/10-2013

Role of medications with negative chronotropic effect in the treatment of patients with coronary heart disease and heart failure

Glezer M.G., Astashkin E.I., Sokolova I.N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The study aim was to assess the importance of adequate administration of medications with negative chronotropic effect in the improvement of clinical course and prognosis among patients with coronary heart disease (CHD) and heart failure. The possibility and appropriateness of combination therapy with β -adrenoblockers (β -AB) and an I_f channel blocker ivabradine is justified. The authors analyse current real-world trends in the administration and dose titration of these medications among ambulatory Russian patients. Russian doctors need to be more active in

the treatment of patients with CHD and heart failure and better understand the need for and benefits of dose titration of medications with negative chronotropic effect, as well as the importance of combination therapy for the improvement of clinical course, prognosis, and quality of life.

Key words: coronary heart disease, heart failure, β -adrenoblockers, I_f channel blocker, ivabradine, combination therapy, prognosis, angina.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 81-86

Ишемия миокарда — состояние, которое возникает при несоответствии между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода к тканям. В связи с этим существуют классические подходы к лечению — повысить доставку крови к миокарду и снизить потребность. Хорошо известно, что частота сердечных сокращений (ЧСС), является одним из компонентов, который наряду с величиной артериального давления (АД) и сократимостью миокарда, определяет потребность миокарда в кислороде.

Поэтому в рекомендациях по лечению пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) научных обществ российских, американских, европейских кардиологов [1–3] предлагается у этих пациентов снижать АД до 140–130/90–80 мм рт.ст. и ЧСС — до 55–60 уд./мин.

К сожалению, как показывает российская практика, результаты лечения пациентов со стенокардией нельзя признать удовлетворительными, т.к. за 10 лет практиче-

ски не произошло существенного изменения в средних значениях АД и ЧСС (рисунок 1) и лишь 7% имеют стенокардию I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, в то время как 28% пациентов имеют III–IV ФК [4–6].

Это свидетельствует о том, что медицинское сообщество ведет себя слишком инертно в плане соблюдения имеющихся рекомендаций и достижения целевых значений некоторых параметров, которые определяют прогноз и качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС.

Несомненно, что для снижения АД в первую очередь следует применять препараты, которые, так или иначе, используют для лечения ИБС, в т.ч. и при сердечной недостаточности (СН). В первую очередь речь идет о назначении β -адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков (Д), антагонистов кальция (АК).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 287ast@mail.ru

[Глезер М. Г. — профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ, зав. лабораторией функциональных методов исследования рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ, Асташкин Е. И.* — зав. лабораторией экстремальных состояний НИЦ, Соколова И. Н. — в. н. с. лаборатории функциональных методов исследования рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний НИЦ, зав. кард. отделением ГКБ № 59 г. Москвы].

Для снижения ЧСС в арсенале врачей имеется, по крайней мере, три класса лекарственных препаратов: β -АБ, АК недигидропиридинового (ндАК) ряда (верапамил и дилтиазем) и блокатор тока по f-каналам синусного узла (СУ) (ивабрадин). Следует отметить, что все три класса обладают выраженными противоишемическими свойствами — увеличивают время до появления стенокардических болей и ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) при нагрузочных тестах. Исходя из данных сравнительных исследований, их эффективность примерно одинакова [7, 8], отмечают лишь несколько меньшую эффективность и большую частоту побочных эффектов (ПЭ) у АК, особенно дигидропиридиновых (дАК) по сравнению с β -АБ [9]. В связи с этим при создании алгоритма назначения антиангинальных препаратов (рисунок 2) российские эксперты поставили препараты этих трех классов на один уровень, предлагая врачам делать выбор в зависимости от клинической ситуации. Так, например, у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда (ИМ), на первый план выходят β -АБ (лучше липофильные), у пациентов

с бронхиальной астмой — ндАК и ивабрадин. У пациентов с хронической СН (ХСН) — β -АБ и ивабрадин, а АК в этом случае противопоказаны.

Очень важный момент, на который следует обратить внимание, это необходимость титрации доз препаратов с отрицательным хронотропным эффектом до достижения целевых значений ЧСС, учитывая, конечно же, их переносимость. Достижение целевых значений ЧСС является одной из наиболее важных составляющих успешного лечения пациентов со стенокардией. Для примера того, что дает снижение ЧСС, можно привести следующий расчет. Если пациент имеет в покое ЧСС 80 уд./мин, а болевой приступ возникает у него при нагрузке, когда ЧСС достигает 110 уд./мин, то его хронотропный резерв составляет $110 - 80 = 30$ уд./мин. Если назначение препарата снизит ЧСС до 50 уд./мин, то хронотропный резерв сердца увеличится вдвое ($110 - 50 = 60$ уд./мин) и соответственно увеличится возможность пациента выполнять физическую нагрузку (ФН).

К сожалению, далеко не всегда удается даже при целенаправленной титрации доз β -АБ достичь целевой ЧСС. Анализ базы данных регистра CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), в который были включены 33245 человек со стабильной ИБС из 45 стран мира, показал, что среди лиц, получающих β -АБ ($n=24910$), лишь незначительно большее число пациентов имеет ЧСС < 70 уд./мин, чем среди тех, кто по тем или иным причинам β -АБ не получают ($n=8251$) — 59% vs 48% [10]. Это подтверждает положение о том, что в реальной клинической практике, во-первых, довольно большой процент пациентов не получает β -АБ и во-вторых, бывает сложно с помощью одних лишь β -АБ достичь целевой ЧСС. В этом случае можно и нужно использовать тактику комбинированной терапии двух препаратов с отрицательным хронотропным эффектом — в частности β -АБ с ивабрадином (рисунок 2). До появления в клинической практике ивабрадина такой возможности не было, т.к. и β -АБ, и ндАК замедляют

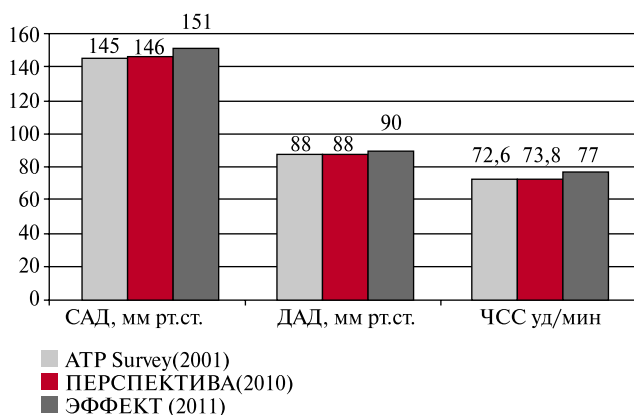


Рис. 1 АД и ЧСС у пациентов с ИБС в российской амбулаторной практике [4–6].



Примечание: * — выбор зависит от клинической ситуации (АГ, ИМ в анамнезе, наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, аритмии, бронхиальной астмы) и переносимости терапии.

Рис. 2 Алгоритм антиангинальной терапии больного стабильной стенокардией с ЧСС > 60 уд./мин.

атриовентрикулярную проводимость и снижают инотропную функцию сердца. Тем самым комбинация препаратов этих двух классов может увеличивать частоту нежелательных ПЭ.

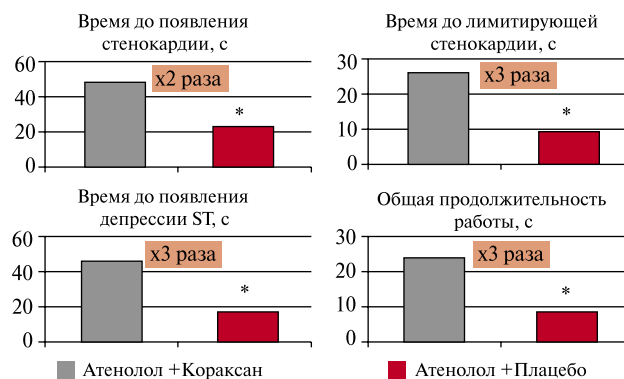
Одновременно во многих исследованиях, в т.ч. и российских, показана целесообразность комбинированного использования β -АБ и ивабрадина (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция), т.к. именно эта комбинация обеспечивает более выраженный антиангинальный и противоишемический эффекты. В исследовании ASSOCIATE (Evaluation of the Antianginal efficacy and Safety of the aSsociation Of the If Current Inhibitor ivAbradine with a β TablockEr) [11] было показано, что при комбинированной терапии в 2 раза больше увеличивалось время до появления стенокардии во время ФН, в 3 раза больше возрастало время до появления лимитирующей стенокардии, также как и время до появления депрессий ST и общее время ФН (рисунок 3).

В исследовании КОНТРОЛЬ [12] показано, что добавление Кораксана® к терапии β -АБ приводит к уменьшению на $\geq 50\%$ числа людей, которые имеют ≥ 3 приступа стенокардии в нед. (рисунок 4).

В программе ЛИНКОР (Программа оценки эффективности Лечения пациентов, перенесших ИИНфаркт миокарда препаратом **КО**раксан в клинической практике амбулаторного врача) [13] показано, что добавление Кораксана® к терапии пациентов, перенесших ИМ <12 мес. назад, значительно увеличивало число пациентов, которые перестали испытывать приступы стенокардии (рисунок 5), и уменьшало число пациентов, вызывавших скорую медицинскую помощь — от 35,6% до 1,5%, и госпитализаций — от 15,4% до 1,2% [13]. Аналогично в исследовании ADDITIONS (PrActical Daily efficacy and safety of Procoralan (®) In combinaTION with betablockerS) было показано, что добавление Кораксана® к β -АБ в 2,4 раза увеличило число пациентов с 1 ФК стенокардии [14].

Усиление эффекта, наблюдаемое при комбинированной терапии β -АБ с Кораксаном®, объясняется тем, что эти препараты имеют принципиально разный механизм отрицательного хронотропного эффекта (рисунок 6). Так, Кораксан® ингибирует ток по f-каналам Ca^{2+} (I_f), напрямую связываясь с белком f-канала, и закрывает его, как “пробка закрывает горлышко бутылки”. Ингибиторное действие β -АБ обусловлено снижением уровня цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) и его модифицирующим влиянием на структуру белка f-канала [15]. С точки зрения безопасности комбинация также является рациональной, т.к. Кораксан с высокой избирательностью действует на f-каналы и не влияет на другие виды ионных каналов и не оказывает в терапевтических дозах влияния на сократимость и проводимость миокарда. В то время как β -АБ, изменяя внутриклеточный уровень такого фундаментального регулятора, как цАМФ, вызывают многочисленные биологические ответы клеток сердца, в т.ч. — отрицательный инотропный и дромотропный эффекты, влияя на кальциевые и калиевые каналы. Таким образом, в связи с разным механизмами ингибирования I_f тока при комбинированном применении Кораксана® и β -АБ достигается большая эффективность лечения без увеличения потенциально возможных нежелательных ПЭ [15].

Очень важные с идеологической точки зрения результаты были получены в исследовании КОНТРОЛЬ 2 [16], которое ставило своей целью сравнить две тактики



Примечание: * — $p < 0,001$ во всех случаях.

Рис. 3 Исследование ASSOCIATE: Сравнение изменения толерантности к ФН при добавлении Кораксана® или плацебо к терапии атенололом [11].

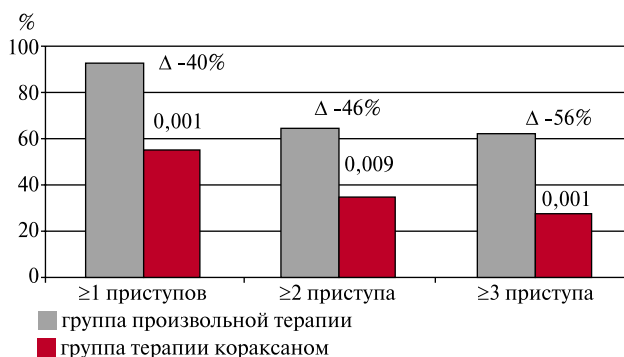


Рис. 4 Исследование КОНТРОЛЬ: число пациентов, у которых в последнюю нед. лечения отмечались приступы стенокардии в зависимости от типа терапии [12].

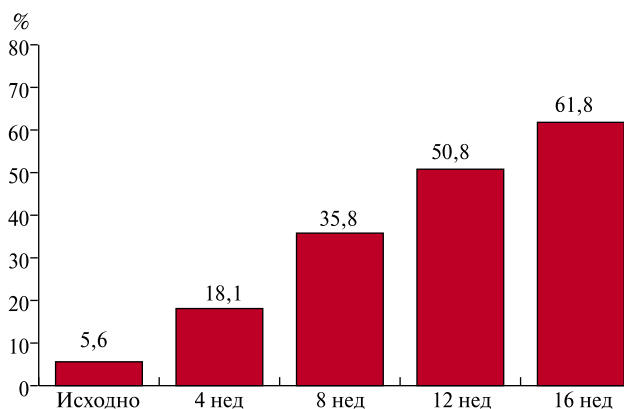


Рис. 5 Исследование ЛИНКОР: Изменение числа пациентов, перенесших ИМ, не имеющих приступов стенокардии при добавлении Кораксана® к терапии β -АБ [13].

ведения пациентов: первая — это титрация доз β -АБ до максимально переносимых или максимально рекомендованных и вторая — тактика раннего добавления Кораксана® к терапии β -АБ. Во-первых, было показано, что у пациентов, рандомизированных на титрацию доз β -АБ, лишь 45% пациентов достигли максимально рекомендованных доз. Во-вторых, в группе комбинированной терапии на 8 и 16 нед. лечения ЧСС была достоверно ниже, чем при титрации β -АБ. И наконец, при комбинированной терапии большее число пациентов стали соответствовать стенокардии 1 ФК и большее число пациентов

Таблица 1

Частота использования различных комбинаций антиангинальных препаратов у пациентов со стабильной ИБС

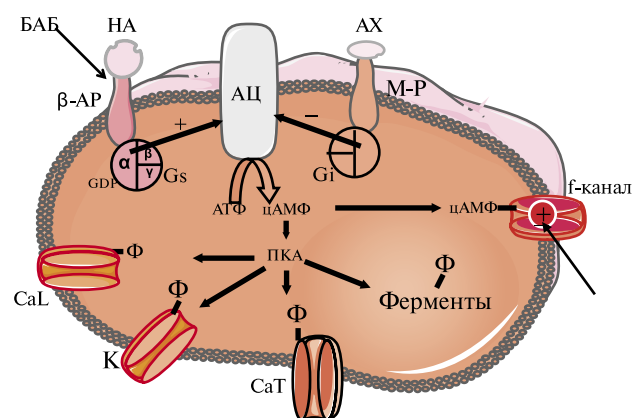
Двухкомпонентная терапия	% пациентов	Трехкомпонентная терапия	% пациентов
Нитраты + Кораксан®	1,4	Нитраты+ метаболические + Кораксан®	0,5
Нитраты + метаболические	0,8	Нитраты + АК + Кораксан®	1,4
АК + Кораксан®	0,6	Нитраты + АК + метаболические	3,8
АК + метаболические	0,4	Нитраты + β-АБ + Кораксан®	5,8
АК + Нитраты	10,6	Нитраты + β-АБ + метаболические	29,3
β-АБ + Кораксан®	0,6	β-АБ + АК + Кораксан®	1,0
β-АБ + метаболические	3,7	β-АБ + АК + метаболические	3,4
β-АБ + Нитраты	71,3	β-АБ + АК + Нитраты	54,8
β-АБ + АК	10,6		

Таблица 2

Частота выявления СН и число приступов стенокардии у пациентов со стабильной ИБС

Исследование	Число включенных пациентов	% пациентов с СН	Среднее число приступов стенокардии в неделю
ПЕРСПЕКТИВА	2785	75,6	7,5
ПАРАЛЛЕЛЬ	905	75	9,7
ПРИМА	948	77	6,9
ЭФФЕКТ	870	86,7	5
АЛЬТЕРНАТИВА	4248	нет данных	7,9
КОНТРОЛЬ	2421	75	5
КОНТРОЛЬ-2	1104	66,8	7
ЛИНКОР	1226	87	8

Примечание: АЛЬТЕРНАТИВА — Антиангинальная эффективность и переносимость кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией; ПАРАЛЛЕЛЬ — Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина-МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии; ПРИМА — Предуктал модифицированного высвобождения в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда; ЭФФЕКТ — Оценка эффективности и безопасности применения Лористы в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики.



Примечание: НА — норадреналин, АХ — ацетилхолин, CaT и CaL — кальциевые каналы Т и L типа, K — калиевые каналы, Gi и Gs — ингибирующие и стимулирующие аденилатциклазу G-белки, Ф — фосфатные группы, αβ — субъединицы гетеротримерного комплекса, формирующего G-белки; АЦ — аденилатциклаза, β-АР — β-адренорецепторы, МР — мускариновые рецепторы.

Рис. 6 Модуляция активности f-каналов цАМФ и фосфорилирование Ca²⁺, K⁺ и других ионных каналов, а также белков — мишеней протеинкиназой А (PKA).

к 8 и 16 нед. терапии вообще перестали испытывать приступы стенокардии (рисунок 7).

Однако по данным исследования ПЕРСПЕКТИВА (Профилактика сердечно-сосудистого риска у Пациентов с ишемической болезнью сердца, атеросклерозом и гиперлипидемией, артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в Российской Федерации) [5] (таблица 1) при двухкомпонентной терапии наиболее часто используют комбинацию нитратов с β-АБ или с АК (рассчитано из 508 чел), частота же назначения рекомендованной комбинации β-АБ с Кораксаном® не достигает 1%. Также как и при трехкомпонентной терапии частота совместного назначения β-АБ с Кораксаном® составляет ~7%. Таким образом, в настоящее время имеет место недостаточное использование современных возможностей в плане уменьшения ЧСС у пациентов со стабильной стенокардией, несмотря на сохраняющуюся тахикардию.

Следует сказать о том, что высокая ЧСС имеет неблагоприятное прогностическое значение, в отношении риска общей и внезапной смерти (ОС и ВС), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у самых различных категорий людей — в общей популяции, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ИБС, СН. Поэтому у всех этих категорий назначаются препараты с отрицательным хронотропным эффектом.

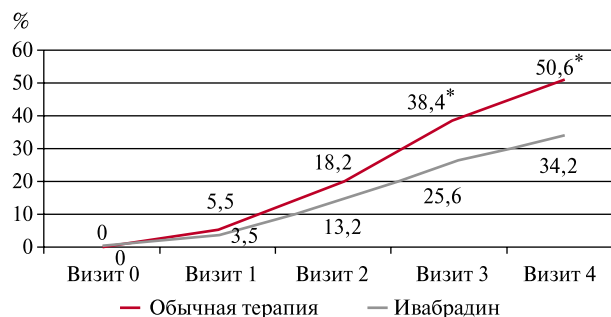
Известно, что назначение β -АБ, особенно липофильных, обеспечивает лучший прогноз, во всяком случае, в течение 1–3 лет после перенесенного ИМ. Улучшается прогноз также у лиц, страдающих СН, у которых прием β -АБ рекомендован на неопределенно длительный срок. Изучение роли добавления Кораксана® для усиления отрицательного хронотропного эффекта у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и СН показало возможность улучшения прогноза у этой тяжелой категории пациентов. Так, в исследовании BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [17] добавление Кораксана® у пациентов с дисфункцией ЛЖ улучшало течение заболевания. При этом наиболее выраженный эффект был отмечен у пациентов с ЧСС >70 уд./мин и особенно у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии. В исследовании SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the if inhibitor ivabradine Trial) [18] получены данные о том, что добавление ивабрадина улучшает прогноз при СН, особенно у лиц с исходной ЧСС >75 уд./мин. При этом значимо уменьшается риск ОС на 17% ($p=0,0109$), смерти по сердечно-сосудистым причинами на 17% ($p=0,0166$), смерти вследствие СН — на 39% ($p=0,0006$), риск госпитализаций по любой причине — на 18% ($p<0,0001$), в связи с ССЗ — на 21% ($p<0,0001$), в связи с ухудшением течения СН — на 30% ($p<0,0001$).

Проведенный анализ российских исследований, в которые включали пациентов с ИБС, показал, что очень большой процент этих пациентов имеет признаки СН и в среднем довольно высокую частоту приступов стенокардии (таблица 2). Таким образом, роль контроля ЧСС у пациентов с ИБС и СН становится еще более очевидной.

Анализ данных исследования SHIFT позволил установить важные с практической точки зрения закономерности:

- прогноз у пациентов тем лучше, чем более низкая ЧСС достигнута к 28 дню от начала лечения и, по сути, у пациентов с ХСН также как у пациентов с ИБС, необходимо стремиться к достижению ЧСС близкой к 60 уд./мин (рисунок 8 А) [19]
- лучший прогноз достигается у пациентов, у которых снижение ЧСС составляет >10 ударов от исходной величины (рисунок 8 В) [19]
- выраженность отрицательного хронотропного эффекта ивабрадина не зависит от наличия терапии β -АБ или использованной их дозы, но отчетливо зависит от исходной ЧСС (рисунок 9) [20].

Таким образом, можно полагать, что важное значение имеют как выраженность отрицательного хронотропного эффекта, так и скорость его достижения, а стало быть играет роль не только титрация доз β -АБ, но и титрация доз ивабрадина. В связи с этим следует привести анализ данных о реальной тактике титрации доз ивабрадина, которая была в исследовании ЛИНКОР [13]. К 16 нед. терапии лишь 47% получали рекомендованную дозу ивабрадина 15 мг/сут. и 28% — по сути, стартовую дозу (10 мг), остальные же пациенты получали либо меньшие, либо большие, чем рекомендованные дозы. Следует сказать, что в исследовании КОНТРОЛЬ 2, в котором дизайном было предусмотрено обязательное титрование, максимально рекомендованной дозы Кораксана® достигли 74,8% пациентов [16].



Примечание: * — $p=0,001$ во всех случаях.

Рис. 7 КОНТРОЛЬ 2: число пациентов, у которых за период между визитами отсутствовали приступы стенокардии в зависимости от типа лечения [16].

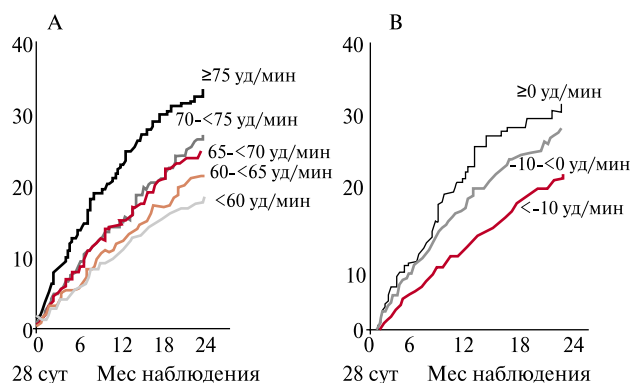


Рис. 8 Влияние ивабрадина на исходы у пациентов с СН в зависимости от ЧСС, достигнутой к 28 дню терапии ивабрадином (А) и от выраженности ее снижения (В) [19].

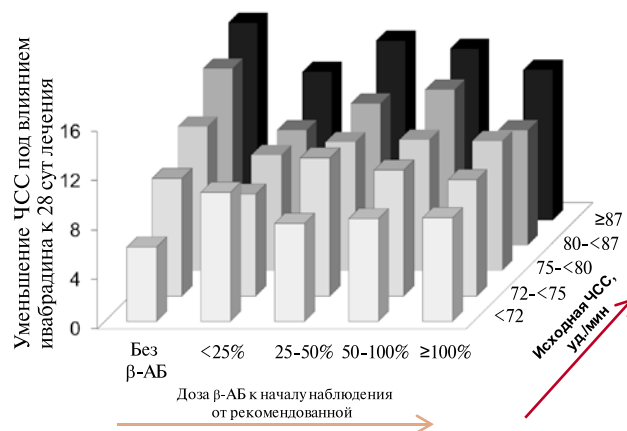


Рис. 9 SHIFT: Влияние ивабрадина на снижение ЧСС в зависимости от ее исходной величины и от дозы β -АБ [20].

Важно также подчеркнуть, что по данным исследования SHIFT добавление ивабрадина уменьшало объемы ЛЖ, увеличивало фракцию выброса [21], т.е. приводило к улучшению параметров внутрисердечной гемодинамики, определяющих прогноз у пациентов с СН.

Следовательно, нужно формировать у врачей активную позицию в лечении пациентов, основанную на понимании необходимости и пользы титрации доз препаратов с отрицательным хронотропным эффектом, их комбинации для улучшения течения заболевания, КЖ пациентов с ИБС и уменьшения клинической симптоматики.

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6), Annex 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 4).
2. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. JACC 2012; 60 (24): e44-e164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34 (38):2949–3003.
4. Oganov RG, Lepakhin VK, Fitilev SB, et al. Diagnosis and therapy of stable angina in Russian Federation (International Study ATP — angina treatment pattern). Kardiologiya. 2003; 43 (5):9–15. Russian (Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP — Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; № 5: 9–15).
5. Bubnova MG, Aronov DM, Oganov RG, et al. (on behalf of the study investigators) Clinical characteristics of stable angina patients and their treatment strategies in real-world clinical practice. A Russian PERSPECTIVE Study (Part I). Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 6:47–56. Russian (Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. от имени исследователей. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (ч. I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 6:47–56).
6. Glezer MG, Saigitov RT. Adherence of patients with stable angina to treatment with trimetazidine MR and frequency of emergency medical care: results of the EFFECT study Kardiologiya 2012; 52 (11):4–11. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Приверженность больных со стабильной стенокардией к лечению триметазидином МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ. Кардиология. 2012; 52 (11):4–11).
7. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26 (23):2529–36.
8. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. Drugs 2007; 67 (3):393–405.
9. Steg PG, Ferrari R, Ford I, et al. CLARIFY Investigators. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. PLoS One. 2012; 7 (5): e36284. doi: 10.1371/journal.pone.0036284.
10. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281 (20):1927–36.
11. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I (f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009; 30 (5):540–8.
12. Glezer MG, Saigitov RT. Antianginal efficacy and tolerability of ivabradine in the therapy of patients with stable angina: results of the CONTROL study. Kardiologiya 2010; 50 (11):65–75. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ. Кардиология 2010; (11): 65–75).
13. Glezer MG. LINKOR: results of observational program in patients with myocardial infarction. Kardiologiya 2013; 53 (5):74–82. Russian (Глезер М.Г. от лица участников программы. ЛИНКОР: результаты наблюдательной программы лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 2013; 5:109–17).
14. Werdan K, Ebelt H, Nuding S, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. Clin Res Cardiol 2012; 101 (5):365–73.
15. Glezer MG, Astashkin EI. Pharmacological correction of heart rate in myocardial ischemia. Ter archive 2012; 4:68–73. Russian (Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Фармакологическая коррекция частоты сердечных сокращений при ишемии миокарда. Тер архив 2012; 4:68–73).
16. Karpov YuA, Glezer MG, Vasyuk YuA, et al. Antianginal effectiveness and tolerability of ivabradine in patients with stable angina: CONTROL-2 Study results. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (8):83–9. Russian (Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. и др. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (8):83–9).
17. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372 (9641): 817–21.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376 (9744):875–85.
19. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376 (9744):886–94.
20. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I (f) inhibitor ivabradine Trial) study. JACC 2012; 59 (22):1938–45.
21. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. Eur Heart J 2011; 32 (20):2507–15.

Новые патогенетические факторы развития и возможные подходы к лечению атеросклероза

Калвинш И. Я.

Латвийский Институт органического синтеза. Рига, Латвия

В патогенезе атеросклероза с последующим развитием инфаркта (ИМ), инсульта (МИ) или внезапной смерти (ВС) существенную роль играет триметиламиноксид (ТМАО), который образуется в результате деградирования диетарного холина, бетаина или карнитина микрофлорой кишечника человека. При одновременно повышенных уровнях триметиламиноксида и карнитина количество ИМ, МИ и ВС от ССЗ возрастает в 2–3 раза. Из этого следует, что употребление с пищей богатых холином фосфатидилхолиновых жиров, красного мяса и молочных продуктов, богатых карнитином, является существенным фактором риска (ФР) развития атеросклероза.

Общепризнанной терапии для снижения уровня ТМАО и карнитина на сегодняшний день не существует. Единственным лекарственным препаратом в мире, который способен одновременно снижать два

существенных фактора, ассоциированных с развитием атеросклероза у людей — ТМАО и карнитин, является известный кардио- и цитопротектор Милдронат. Экспериментальные и пилотные клинические исследования эффективности Милдроната у больных с облитерирующим атеросклерозом также являются весомой предпосылкой проведения углубленных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности длительного применения Милдроната для профилактики и лечения атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, триметиламиноксид, карнитин, Милдронат.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 87-90

Поступила 10/10-2013

Принята к публикации 14/10-2013

New pathogenetic factors of atherosclerosis development and potential therapeutic approaches

Kalvinsh I. Ya.

Latvian Institute of Organic Synthesis. Riga, Latvia

It has been demonstrated that one of the factors in the pathogenesis of atherosclerosis, with the subsequent development of myocardial infarction (MI), stroke (S), or sudden death (SD), is trimethylamineoxide (TMAO), the end-product of dietary choline, betaine, or carnitine metabolism by intestinal microflora. Simultaneously elevated levels of TMAO and carnitine are associated with a doubled or even tripled risk of MI, S, and SD. Therefore, dietary intake of choline-rich phosphatidylcholine fats and red meats and carnitine-rich dairy is an important risk factor (RF) of atherosclerosis.

At the moment, there is no universally accepted therapeutic approach which reduces TMAO and carnitine levels. The only agent which can

simultaneously reduce the levels of these two atherosclerosis-associated RFs is a well-known cardio- and cytoprotector Mildronate. Experimental and pilot clinical studies of Mildronate effectiveness in patients with obliterating atherosclerosis suggest the need for further, more detailed clinical trials of Mildronate, for estimation of its efficacy and safety.

Key words: atherosclerosis, trimethylamineoxide, carnitine, Mildronate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 87-90

Известно, что патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) включает как генетические, так и внешние факторы, которые определяются образом жизни каждого конкретного пациента. Факторы риска (ФР) развития ССЗ очень многогранны: от несбалансированной диеты до малоподвижного образа жизни и вредных привычек, в известной степени способствующие патологическим сдвигам в процессах обмена веществ. Наряду с этим врожденная, генетически обусловленная склонность к атеросклерозу также вносит свой вклад в формирование этого грозного заболевания.

Если на рождаемость в настоящее время повлиять весьма сложно и очень дорого, контролировать влияние на организм человека вредных воздействий окружающей среды общество в состоянии. Однако эффективному предупреждению ССЗ — главного киллера современности, мешает далеко не полное понимание молекулярных основ возникновения дисфункции сердечно-сосудистой системы.

Многочисленные исследования причин возникновения атеросклероза выделяют также целый ряд возможных катали-

заторов образования в сосудах, так называемых, “холестериновых” бляшек; регуляция образования этих катализаторов может рассматриваться как мишени для создания новых лекарственных средств.

Неправильный образ жизни результируется в возникновении гиперлипотеинемии (ГЛП), состояния, при котором уровень общего холестерина (ОХС) >5 ммоль/л, а липопротеины низкой плотности (ЛНП) >3 ммоль/л на фоне снижения фракции липопротеинов высокой плотности (ЛВП), способствующей развитию как ССЗ, так и диабета (СД) [1]. Еще более опасным сдвигом метаболизма в организме человека является повышение содержания фракции триглицеридов (ТГ) — сложных эфиров глицерина с различными жирными кислотами (ЖК), среди которых наиболее опасными считаются эфиры насыщенных ЖК (миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот) [2].

Таким образом, общепризнанно, что гиперлипидемия — гиперхолестеринемия (ГХС), гипертриглицеридемия (ГТГ), а также дислипидемия (ДЛП), а именно, изменение

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел. +371 29153226, +371 67553233

e-mail: kalvins@osi.lv

[Калвинш И. Я. — профессор, академик АН Латвии, реабилитированный доктор химических наук, директор].

соотношения отдельных фракций липопротеинов (ЛП) крови, могут играть существенную роль в процессе атерогенеза.

Тем не менее, по-прежнему нет единогласия в том, какую роль в патогенезе атеросклероза играет каждая конкретная форма липидов — белый жир, фосфолипиды (ФЛ) и др. В этой связи обращают на себя внимание недавно опубликованные результаты мета-анализа в котором были суммированы результаты нескольких контролируемых проспективных клинических исследований, проведенных на очень большом общем количестве (>347 тыс.) пациентов, которые продемонстрировали отсутствие прямой корреляции между содержанием белого жира в рационе людей и их заболеваемостью ССЗ [3]. Это указывает на наличие ранее неучтенных факторов, способствующих развитию атеросклероза.

Общеизвестен, но не до конца понятен тот факт, что в некоторых странах статистически установленные условно безопасные концентрации ХС в плазме крови выше средних значений, общепринятых для большинства стран. Одним из таких примеров является Франция, где средние значения ХС в крови у мужчин в возрасте 46–64 года достигают 5,1–7,1 ммоль/л, однако заболеваемость ССЗ остается очень низкой — ~120 смертельных исходов на 100 тыс. населения по сравнению с Великобританией, где при сравнимых уровнях ХС смертельных исходов от ССЗ в 4–5 раз больше [4, 5].

Одним из основных источников насыщенных жиров и ХС является мясо, употребление которого в развитых странах постоянно растет [6, 7]. Было показано, что традиционная Средиземноморская диета, которая характеризуется высоким употреблением оливкового масла, фруктов, орехов, овощей и зерновых на фоне умеренного потребления рыбы, птицы, вина, и более низкого уровня употребления молочных продуктов, красного мяса, переработанного мяса и сладостей может положительно повлиять на частоту серьезных сердечных событий у больных с высоким риском ССЗ [8, 9].

До сих пор мало изученным остается вопрос о роли в развитии атеросклероза третьей по распространенности категории липидов — ФЛ, которые по мнению ряда авторов могут претендовать на роль самой опасной фракции жиров [10].

Из этого следует, что не только поступление жиров в организм и синтез ХС являются решающими факторами патогенеза атеросклероза, помимо этого весьма существенную роль играют механизмы регуляции концентрации ХС и ЛП как в плазме крови, так и в стенках кровеносных сосудов, что в совокупности оказывает существенное влияние на развитие атеросклероза [11, 12].

Для успешной профилактики и лечения ССЗ необходим более комплексный подход, не ограничивающийся только контролем уровня ХС в плазме крови путем подавления его биосинтеза или снижением потребления ХС-содержащих продуктов питания. При этом следует сконцентрировать внимание на самом процессе образования атеросклеротических бляшек (АБ) в магистральных сосудах и возможных факторах, регулирующих этот процесс, в т.ч. — обратный транспорт ХС из плазмы крови в печень и утилизация его для синтеза желчных кислот или выведение с желчью [13].

Как известно, в процессе контроля за содержанием ХС в стенке кровеносных сосудов участвуют макрофаги, которые способны поглощать липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) при высоких их концентрациях, и выделять захваченные липиды обратно в кровь, если содержание липидов в плазме крови падает. Таким образом, макрофаги предотвращают отложения седиментов липидов в сосудистой стенке. Однако при нарушенной способности макро-

фагов освобождаться от поглощенных липидов при помощи реверсного (обратного) транспорта их из внутриклеточной среды, макрофаги переполняются липидами и превращаются в пенистые (ксантомные) клетки. При этом следует учесть и процессы гидролиза, окисления и реэтерификации эфиров ХС, присутствующих в ЛНП [14]. Поэтому для профилактики и лечения атеросклероза особую важность приобретают вопросы регуляция захвата и обратного транспорта ХС-содержащих липидов в организме в целом и в макрофагах в частности. Недавно было установлено, что этот процесс взаимосвязан не только с экспрессией соответствующих рецепторов макрофагов (CD36 и SRA), но и с наличием или отсутствием некоторых микробов в кишечнике животных и человека, способных метаболизировать триметиламиниевую группу, содержащую природные соединения, — холин, бетаин и карнитин с образованием триметиламина [15]. Впервые на катаболизм карнитина микрофлорой кишечника обратил внимание основоположник теории о биологической роли карнитина Rebouche C.J. [16–18]. Однако особое значение этого наблюдения было установлено лишь недавно, когда было выявлено, что триметиламин, генерируемый микрофлорой кишечника в основном из карнитина или холина, в печени у животных и человека превращается в триметиламиноксид (ТМАО), который в свою очередь способен во многих местах организма модулировать метаболизм ХС и других стеролов, а также подавлять обратный транспорт ХС из плазмы крови в печень и дальнейшее его выведение из организма путем образования и экскреции желчных кислот, что, в конечном итоге, приводит к прогрессированию процессов атеросклероза [15].

Вывод о прямой взаимосвязи, существенно более высокой смертности от ССЗ и увеличенного содержания в крови больных как карнитина, так и его метаболита — ТМАО, был подтвержден результатами хорошо спланированного контролируемого клинического исследования с включением 2595 пациентов, у которых более высокие уровни карнитина и ТМАО явно коррелировали с в 2–3 раза более высоким количеством серьезных инцидентов ССЗ — сумма инфарктов миокарда (ИМ), инсультов (МИ), реваскуляризации и смертельных исходов, в течение 3-летнего наблюдения за больными. При этом было установлено, что карнитин, который применяли в виде пищевой добавки, способствовал увеличению количества бактерий, метаболизирующих карнитин до триметиламина с последующим повышением уровня карнитина и ТМАО в крови больных [15].

Одновременно было установлено, что у пациентов со стенозом артерий >50% существенно повышен уровень карнитина в крови. Также было продемонстрировано, что принимаемый с пищей карнитин способствовал развитию атеросклероза. Все эти патологические процессы развивались на фоне высокой степени деградации карнитина микроорганизмами кишечника и повышенной концентрацией ТМАО в крови больных. Поэтому авторы сделали вывод о том, что карнитин при деградации его микроорганизмами кишечника ускоряет процессы развития атеросклероза у людей [15].

На чем же основано отрицательное влияние повышенных концентраций карнитина на прогноз больных ССЗ и, прежде всего, атеросклерозом? Тщательное исследование механизма этого феномена показало, что конечный продукт метаболизма карнитина — ТМАО, способен изменять метаболизм ХС и других стеролов как в макрофагах, так и в печени, и кишечнике в основном путем подавления *in vivo* системного обратного транспорта ХС из периферической ткани обратно в печень [15]. При этом следует учесть, что с мясом

и молочными продуктами в организм человека поступают не только жиры, но и карнитин, что в совокупности еще более ускоряет развитие атеросклероза [18].

Эти новейшие исследования патогенеза атеросклероза проливают свет на механизм антиатеросклеротического действия метаболического препарата мельдония (Милдронат, Гриндекс (Латвия), Фармстандарт (Россия)), широко применяемого в клинике средства профилактики и лечения ССЗ. Милдронат в настоящее время является единственным, известным лекарственным препаратом для лечения ССЗ в мире, который способен снизить концентрацию карнитина в плазме крови у людей, как путем подавления его биосинтеза, так и за счет снижения эффективности почечной реабсорбции карнитина из мочи [19–21].

Вопреки тому, что карнитин вовлечен в транспорт ЖК через митохондриальные мембраны, было выявлено, что снижение концентрации карнитина *in vivo* не ведет к увеличению ДЛП. Более того, было показано также, что применение Милдроната резко снижает выраженность атеросклеротического поражения у экспериментальных животных, генетически предрасположенных к развитию атеросклероза. Одновременно с этим было установлено, что и концентрация карнитина в тканях аорты снижается [22].

В этой связи возникает вопрос о том, является ли повышенное содержание карнитина в крови больных положительным или отрицательным прогностическим маркером хода заболеваний, связанных с метаболическим синдромом (МС)? Эпидемиологическое исследование по оценке уровня карнитина у больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов показало, что у больных с более тяжелым течением заболевания уровень карнитина в крови выше по сравнению с пациентами, у которых наблюдалось меньше осложнений диабета [23].

К аналогичному выводу о корреляции между концентрацией карнитина и серьезными происшествиями (смерть, ИМ или МИ) у больных ССЗ приходят американские исследователи, которые рекомендуют пересмотр имеющихся представ-

лений о роли и безопасности карнитина, широко применяемого в качестве пищевой добавки [15].

Совсем недавно было установлено, что, помимо способности снижать уровень карнитина у людей, Милдронат снижает уровень про-атерогенного метаболита карнитина — ТМАО [24].

Недавние клинические исследования МИЛСС 1 и МИЛСС 2 (Эффективность МИЛдроната® при лечении Стабильной Стенокардии в комбинации со стандартной терапией) доказали безопасность и эффективность длительного применения этого препарата у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) [25]. Было показано, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает толерантность пациентов к физической нагрузке (ФН), увеличивает уровень максимальной достигнутой ФН, продолжительность выполнения ФН до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшает КЖ больных ИБС.

Даже при длительном приеме (до 12 мес.) Милдронат обладает благоприятным профилем безопасности, в т.ч. у пациентов пожилого возраста. Как было установлено в исследовании МИЛСС 1 и подтверждено рядом других исследований, наиболее эффективной дозировкой Милдроната в терапии ИБС является 1 г препарата в сут [26, 27]. Установленные в течение последних двух лет новые биохимические механизмы развития атеросклероза указывают на актуальность изучения клинической эффективности Милдроната в профилактике и лечении атеросклероза. При этом следует учесть результаты недавно проведенного, пилотного, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности терапии Милдронатом (в дозе 500 мг 2 раза в сут в течение 24 нед.) в сочетании со стандартным лечением больных с болезнью периферических артерий, результаты которого продемонстрировали выраженный положительный эффект лечения Милдронатом данной категории больных [26, 27].

Литература

1. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2008; 31:811–22.
2. Nishida C and Uauy R. WHO Scientific Update on health consequences of trans fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 63: S1–S4; doi:10.1038/ejcn.2009.13.
3. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91:535–46.
4. Artraud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, et al. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation* 1993; 88 (6):2771–9.
5. Hockley T, Gemmill M. European Cholesterol Guidelines Report. <http://www.policy-centre.com/downloads/European-Cholesterol-Guidelines07.pdf>.
6. Bernstein AM, Qi Sun, Hu FB, et al. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2010; 122:876–83.
7. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010; 121:2271–83.
8. Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, et al. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008; 29:1316–26.
9. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279–90.
10. Zeneng Wang, Klipfell BJ, Bennett R, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472:57–64.
11. Rader DJ. Regulation of reverse cholesterol transport and clinical implications. *Am J Cardiol* 2003; 92: 42J–9.
12. Spann NJ, Garmire LX, McDonald JG, et al. Regulated accumulation of desmosterol integrates macrophage lipid metabolism and inflammatory responses. *Cell* 2012; 151: 138–52.
13. Ohashi R, Mu H, Wang X, et al. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis, December 2005; 98 (12):845–56.
14. Yuan Yuan, Peng Li, Jing Ye. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis. *Protein Cell* 2012; 3 (3):173–81.
15. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine* 7 April 2013; 1–12. doi:10.1038/nm.3145.
16. Rebouche CJ, Mack DL, Edmonson PF. L-Carnitine dissimilation in the gastrointestinal tract of the rat. *Biochemistry* 1984; 23:6422–6.
17. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J. Nutr.* 1991; 121: 539–46.
18. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1033:30–41.

19. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Trends Cardiovasc Med 2002; 12:275–9.
20. Liepinsh E, Konrade I, Skapare E, et al. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and L-carnitine concentrations in healthy volunteers. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011; 63: 1195–201.
21. Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, et al. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with L-carnitine. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2012; 17:215–22.
22. Vilskersts R, Liepinsh E, Mateuszuk L, et al. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDR-/- mice. Pharmacology 2009; 83 (5):287–93.
23. Liepinsh E, Skapare E, Vavers E, et al. High L-carnitine concentrations do not prevent late diabetic complications in type 1 and 2 diabetic patients. Nutrition Research 2012; 32 (5):320–7.
24. Dambrova M, Skapare-Makarova E, Konrade I, et al. Meldonium decreases the diet-increased plasma levels of trimethylamine N-Oxide, a metabolite associated with atherosclerosis. The Journal of Clinical Pharmacology 2013; 53 (10):1095–8.
25. Dzerve VJa, Pozdnjakov JuM. Exercise capacity in patients with coronary heart disease and peripheral artery disease, receiving long-term mildronate therapy. Russ J Cardiol 2011; 87 (1):49–55. Russian (Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом. Российский кардиологический журнал. 2011; 87 (1):49–55).
26. Dzerve V. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". MILSS I Study Group. Medicina (Kaunas) 2011; 47 (10):544–51.
27. Mikhin VP, Hlebodarov FE. Mildronate potential in patients with cardiovascular disease. Russ J Cardiol 2010; 4:83–92. Russian (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал 2010; 4:83–92).

Подписка-2014 на журналы через сайт издательства*

ВНИМАНИЕ! В 2014 году изменится количество выпусков Российского кардиологического журнала – 12 выпусков (номеров) в год. С 30 сентября 2013 года вводятся новые цены на подписку. Все подписчики на журнал, которые оформили подписку через издательство (через сайт) до этой даты получают полный комплект выпусков журнала при полугодовой подписке полугодие (6 номеров) или при годовой подписке (12 номеров).

Российский кардиологический журнал			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	12 номеров (годовая подписка)		1050-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		525-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1440-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	760-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2160-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1080-00 руб
Бумажная версия*** + Электронная версия	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1800-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	1180-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2940-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1530-00 руб

Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров), англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	22 номера (годовая подписка)	Для членов РКО**	1400-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	700-00 руб
	22 номера (годовая подписка)		1500-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)		800-00 руб
Англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	2 номера (полугодовая подписка)		200-00 руб
	4 номера (годовая подписка)		400-00 руб

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosccardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном- МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

** Российское кардиологическое общество. Официальный сайт – www.sccardio.ru. При оплате подписки необходимо указать номер членского билета.

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

Сердце и возраст (часть III): методы воздействия на процессы старения

Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.
ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава
России. Москва, Россия

В настоящее время наблюдается рост популяции пожилых людей. Возраст является одним из основных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, основные усилия специалистов профилактической медицины направлены на "модифицируемые" ФР, такие как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение и т. д., в то время как возраст рассматривается как не модифицируемый, не поддающийся коррекции ФР. В связи с чем, представляется важным определение механизмов старения сердца и возможных способов влияния на него. Все известные на сегодня

методы воздействия на процессы старения сердца не имеют до сих пор клинического применения и требуют дальнейшего изучения. Основные методы воздействия представлены в данной статье.

Ключевые слова: старение, сердце, теломеры, митохондрии, окислительный стресс.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 91-96
Поступила 21/06-2013

Принята к публикации 20/08-2013

Heart and age (Part III): modifying ageing processes

Akasheva D. U., Plokhova E. V., Strazhesko I. D., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The share of elderly people in the general population has been steadily increasing. Age is one of the main risk factors (RFs) of cardiovascular disease. However, the current focus of preventive medicine is on modifiable RFs, such as arterial hypertension, hypercholesterolemia, and smoking, while age is regarded as a non-modifiable, non-correctable RF. This emphasises the importance of the identification of cardiac ageing mechanisms and potential

modifying interventions. All the existing methods which target cardiac ageing processes have not been used in the clinical settings and require further research. The key intervention methods are described in the paper.

Key words: ageing, heart, telomeres, mitochondria, oxidative stress.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 91-96

Известно, что изменения структуры и функции сердца с возрастом во многом обусловлены нарушением процессов жизнедеятельности на клеточном и молекулярном уровнях, что приводит к повышению восприимчивости к возраст-ассоциированным заболеваниям сердца. В настоящее время уделяется большое внимание изучению механизмов старения сердца на молекулярно-генетическом уровне, а также разработке методов, способных его замедлить и снизить сердечно-сосудистую заболеваемость.

В этой части обзора остановимся на обсуждении ряда потенциальных мишеней и путей воздействия на них в рамках так называемой целевой терапии старения сердца. Следует отметить, что все исследования в основном выполнялись на моделях животных или в культуре клеток с использованием технологий геной инженерии и молекулярной биологии. Некоторые подходы в целевой терапии оказались перспективными в изменении определенных аспектов старения. Основные мишени и цели в терапии старения сердца, их взаимодействие представлены на рисунке 1.

Коррекция структурно-функциональных нарушений митохондрий

Существуют данные, указывающие на связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), возрастными изменениями миокарда и гибелью клеток [2]. Это дало основание для поиска методов, способных предотвратить клеточные потери с возрастом и снизить частоту ССЗ [3].

Митохондрии (Мтх) играют ключевую роль в гибели клетки. Физиологическое старение клетки, как правило, сопровождается дисфункцией Мтх. Одним из ключевых моментов клеточной смерти считают увеличение проницаемости мембраны Мтх с возрастом; этот процесс опосредован открытием специальных каналов [4]. Многочисленные исследования показали, что такие каналы могут стать мишенью в терапии клеточного старения [5]. Разработаны соединения, способные снижать их проницаемость. Например, такие свойства были описаны у иммунодепрессанта — циклоспорина А, прием которого увеличивал продолжительность жизни клетки, уменьшал повреждение миокарда при ишемии/реперфузии у мышей [6]. Такой подход нуждается в дальнейших экспериментальных подтверждениях.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8-903-526-44-81

e-mail: dariga-akasheva@yandex.ru; ekaterina.naydenko@gmail.com

[Акашева Д. У.* — к. м. н., с. н. с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Плохова Е. В. — аспирант отдела, Стражеско И. Д. — к. м. н., в. н. с. отдела, Дудинская Е. Н. — к. м. н., н. с. отдела, Ткачева О. Н. — д. м. н., проф., руководитель отдела].



Примечание: SERCA — кальциевый насос (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATP).

Рис. 1 Целевая терапия старения сердца.

Воспроизведено с изменениями из José Marín-García. Aging and the Heart. A Post-Genomic View Springer 2008; 443–444 [1].

Старение клетки также может быть обусловлено накоплением мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК). Поскольку мтДНК располагаются в Мтх, т. е. вблизи места производства активных форм кислорода (АФК), постоянное воздействие АФК с возрастом приводит к изменению структуры ДНК. Повышенный уровень мутаций мтДНК у мышей заметно сокращал продолжительность жизни и способствовал появлению признаков преждевременного старения [7].

Одним из подходов к исправлению дефектов мтДНК является усиление систем “ремонта”, к которым относятся ферменты репарации — ДНК-гликозилазы. Метод основан на внедрении в Мтх немутированных генов этих ферментов. Среди четырех оснований ДНК гуанин является наиболее чувствительным к окислению, а продукт его окисления — 8-охоГ — частым повреждением в ДНК, способным вызвать мутации. С возрастом его уровень повышается. Восстановление гуанина осуществляет фермент 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза, активность которого снижается в процессе старения [8]. Введение в Мтх гена этого фермента сопровождалось активным восстановлением поврежденной мтДНК и повышением жизнеспособности клеток [9]. Насколько известно, такие испытания *in vivo* еще не проводились.

Другим способом борьбы со старением митохондриального генома стал транспорт новой Мтх в клетку. Ученые осуществили перенос нормальных мышечных Мтх в клетки человека, в которых находились поврежденные Мтх. В таких клетках восстанавливались нарушенные функции. Этот феномен возможен благодаря обмену мтДНК и ее продуктами между Мтх. Данное исследование требует дальнейшего изучения [10].

Разрабатываемым подходом целевой терапии является также восстановление функции митохондриальных белков, улучшение энергетического обмена Мтх с применением различных соединений: креатин, Гинго билоба,

коэнзим Q10, карнитин, липоевая кислота, пируват и др. Однако четких доказательств эффективности этих препаратов пока не получено [11]. Рассматривается также метод избирательной доставки соединений в Мтх: антиапоптотических препаратов, антиоксидантов [12].

Митохондриальная генная терапия в настоящее время изучена мало и имеет ряд ограничений, тем не менее, представляет собой перспективное направление борьбы с клеточным старением.

Снижение уровня АФК и окислительного повреждения

Существует множество доказательств причастности АФК к старению сердца и ряду ССЗ [13]. В связи с чем были поставлены цели снизить уровень АФК в стареющих клетках и уменьшить вызываемые ими окислительные повреждения.

В живом организме есть собственная система защиты от окислительного повреждения, к которой относят ферментные антиоксиданты: супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГОП), гемоксигеназа (ГО), каталаза и др., а также ряд низкомолекулярных соединений: глутатион, аскорбат, токоферол, каротиноиды, убихинон и др. Антиоксиданты нейтрализуют АФК и уменьшают интенсивность свободно-радикального окисления. Однако с возрастом их активность постепенно снижается. Экспериментально показано, что повышение антиокислительной защиты (АОЗ) увеличивает продолжительность жизни млекопитающих. Был разработан метод генной терапии, основанный на “переносе” генов антиоксидантов в клетки животных и их повышенной экспрессии (реализации) [14]. Мыши с избыточной экспрессией генов СОД, ГОП и каталазы в Мтх миокарда обладали высокой устойчивостью к окислительному повреждению, развитию сердечной патологии, а при снижении активности этих генов у животных развивались признаки преждевременного старения [15]. Гиперэкспрессия гена СОД в сердце крыс приводила к восстановлению сократительной функции миокарда и уменьшению повреждения при ишемии/реперфузии [16].

Повышение экспрессии гена гемоксигеназы-1 (ГО-1) также показало свой кардиопротективный эффект за счет снижения окислительного стресса (ОС) и связанной с ним гибели клеток [17]. Активация ГО-1 в сердце крыс способствовала уменьшению постинфарктного ремоделирования, снижению фиброза в миокарде и улучшению сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) [18].

Альтернативным методом воздействия на АФК может быть экзогенный прием антиоксидантов. Оценено положительное влияние коэнзима Q10 на миокард при ряде возраст-ассоциированных ССЗ [19]. На фоне приема ацетил-L-карнитина и альфа-липоевой кислоты наблюдалось улучшение энергетических процессов в миокарде, усиление β -окисления жирных кислот (ЖК) и повышение устойчивости к ишемическому повреждению [20]. В сердце старых крыс восстанавливалась функция Мтх, уменьшалось окислительное повреждение [21]. Витамин Е (синтетический аналог) после приема регос способен накапливаться в тканях сердца и снижать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в Мтх, повреждение белков [22].

Тем не менее, в настоящее время нет четких доказательств положительного влияния антиоксидантов на процессы старения миокарда человека и на продолжительность жизни, что не позволяет их рекомендовать к использованию.

Ограничение повреждений ДНК, восстановление роста и функций теломер

Функцию защиты молекулы ДНК от повреждений осуществляют теломеры — концевые участки хромосом, состоящие из повторяющейся последовательности нуклеотидов. Однако с каждым делением клетки их длина уменьшается, что приводит к появлению соматических мутаций и клеточному старению. В связи с чем теломеры были названы биомаркерами биологического старения *in vivo*. Нормальные соматические клетки имеют длину теломер в диапазоне от 5 до 15 нуклеотидных пар [23]. Как известно, основной механизм поддержания длины теломер заключается в достраивании теломерных повторов ДНК ферментом теломеразой. В кардиомиоцитах (КМЦ), как и в других соматических клетках, исходно активность теломеразы является недостаточной, что со временем ведет к укорочению теломер и клеточной гибели. Более короткие теломеры были найдены у лиц пожилого возраста, а также при различных ССЗ [24].

Основная стратегия, направленная на поддержание длины теломер, заключается в повышении активности теломеразы. Гиперэкспрессия белкового компонента теломеразы — TERT, в сердце мышей приводит к удлинению теломер. КМЦ этих мышей показали устойчивость к стрессу и улучшенную функциональную активность [25]. Экзогенный TERT с помощью генной инженерии может быть введен в человеческие мезенхимальные клетки *in vivo*. Такие клетки способны обеспечить адекватную активность теломеразы и служить источником новых КМЦ [26].

АФК являются основным фактором, способным укорачивать теломеры, в то время как антиоксиданты вызывают обратный эффект. При добавлении антиоксиданта N-ацетилцистеина в эндотелиальные клетки наблюдалось уменьшение внутриклеточного образования АФК, увеличение активности теломеразы и удлинение теломер [27]. Было показано положительное влияние статинов и ω -3-ЖК на активность теломеразы и длину тело-

мер [28]. Регулярная физическая активность (ФА) в течение не менее 3 нед. также способствовала увеличению средней длины теломер и снижению апоптоза КМЦ [29]. Поддержание длины теломер может стать перспективной стратегией, способной замедлить появление возрастных изменений в сердце. В связи с чем ведутся активные поиски экзогенных и генетических регуляторов длины теломер и активности теломеразы.

Восстановление функции саркомера и кальциевых каналов

Старение сердца сопровождается снижением деятельности саркоплазматических кальциевых насосов SERCA, что является одним из факторов развития диастолической дисфункции. SERCA могут стать новой мишенью в целевой терапии, направленной на улучшение сократительной функции миокарда у пожилых людей. Доклинические исследования, основанные на генной терапии, оказались успешными в восстановлении диастолической функции стареющего сердца. “Перенос” гена SERCA из миокарда молодой крысы в сердце старых крыс привел к нормализации времени изоволюмического расслабления (ВИБР) и улучшению диастолической функции миокарда [30]. Гиперэкспрессия гена SERCA в КМЦ животных, имеющих признаки сердечной недостаточности (СН), улучшала как диастолическую, так и систолическую функции миокарда [31].

Другим подходом к восстановлению сократительной функции миокарда может стать воздействие на кальций-связывающий белок саркомера — парвальбумин. Парвальбумин за счет связывания ионов кальция в саркомере усиливает релаксацию миокарда. Экспериментально доказано, что гиперэкспрессия гена парвальбумина в сердце крыс приводит к снижению диастолического давления в ЛЖ и улучшению диастолической функции в целом [32]. Введение гена парвальбумина в КМЦ взрослого человека, имеющего признаки диастолической СН, способствовало уменьшению сократительных нарушений [33]. Результаты исследований показывают, что гиперэкспрессия парвальбумина и SERCA в КМЦ может стать еще одним путем воздействия на процесс старения сердца, направленным преимущественно на поддержание сократительной функции миокарда ЛЖ с возрастом.

Активация механизмов утилизации клеточного “мусора”

Функцию удаления “изношенных”, дефектных макромолекул и органелл в клетке выполняют протеазы (каталитические ферменты) и лизосомы посредством аутофагии (“самопереваривания”). Эта функция играет важную роль в обновлении КМЦ. С возрастом наблюдают снижение активности аутофагии и избыточное накопление в клетке окисленных белков, поврежденных молекул и органелл [34]. Клетки не справляются с возрастающим количеством “биологического мусора” и стареют. Были предложены методы, позволяющие стимулировать эти процессы в КМЦ.

Было показано, что прием препаратов, снижающих уровень глюкозы и инсулина в крови, активирует аутофагию и обеспечивает антивозрастной эффект [35, 36].

Интересно, что стимуляция аутофагии наблюдалась при приеме антибиотика рапамицина. Было выяснено, что рапамицин блокирует mTOR (mammalian target of rapamycin) — мишень для рапамицина у млекопитающих, которая считается основным ингибитором аутофагии. И такая мишень является в своем роде сенсором уровня питательных веществ в клетке. Питательные вещества и инсулин активируют mTOR. Подавление функции mTOR приводит

к физиологическим изменениям, которые имитируют питательный голод, к остановке клеточного деления и переключению клетки на программу поддержания жизнеспособности в условиях стресса, вызывая активацию аутофагии. Уменьшение калорийности пищи приводит к блокаде mTOR и способствует повышению аутофагии [37]. Введение рапамицина животным способствовало активации аутофагии и увеличению продолжительности жизни [38]. Прием рапамицина улучшает сократительную функцию миокарда у старых грызунов [39].

Несмотря на способность рапамицина увеличивать продолжительность жизни млекопитающих, в ряде исследований было отмечено, что длительный прием его высоких доз приводил к снижению секреции инсулина, развитию инсулинорезистентности (ИР) и “сахарного диабета голодания” у мышей [40]. Может ли данное состояние, вызванное рапамицином, перейти в сахарный диабет 2 типа (СД-2) или предотвратить его? Ответа на этот вопрос пока нет. Обсуждалась возможность применения комбинации рапамицина с метформином, который будет блокировать метаболические неблагоприятные состояния [41].

Интересно, что фактор mTOR блокируется также ресвератролом — веществом, содержащимся в красном вине, винограде, ягодах, арахисе [42]. Ресвератрол способен влиять на продолжительность жизни и замедлять возрастную дисфункцию [43]. К дополнительным антивозрастным механизмам относят его противовоспалительное и антиокислительное действия [44, 45]. Рапамицин и ресвератрол могут стать перспективными средствами, действующими на молекулярные механизмы старения.

Еще одним способом борьбы с ослаблением процессов аутофагии может стать повышение активности каталитических процессов с помощью прямого введения экзогенных гидролитических микробных ферментов в лизосомы [46].

Таким образом, активация процессов утилизации “клеточного мусора” также заслуживает дальнейшего изучения в рамках целевой терапии старения.

Роль ограничения калорийности питания в целевой терапии

Ограничение калорийности питания (ОКП) является наиболее доступным и воспроизводимым методом, позволяющим увеличить продолжительность жизни грызунов. Экспериментально установлено, что ОКП уменьшает возникновение возраст-ассоциированных заболеваний сердца и снижает смертность от сердечно-сосудистых причин [47]. Важно отметить, что голод и недоедание не имеют ничего общего с ОКП. Необходимым условием является адекватное поступление в организм витаминов, минералов, незаменимых аминокислот и ЖК. Большое значение в низкокалорийной диете придается ограничению поступления белка и метионина [48]. Сокращение калорийности питания грызунов на 40–60% позволяет добиться продления жизни до 65%. В настоящее время подобные исследования проводятся с участием приматов. ОКП приводит к подавлению окислительного повреждения [49], уменьшению инсулина в крови, снижению температуры тела, а также к повышению гормона коры надпочечников — дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Возможно, эти механизмы опосредуют влияние ОКП на продолжительность жизни человека. По результатам Балтиморского исследования, наибольшую продолжительность жизни имели мужчины с повышенным уровнем ДГЭА, низким уровнем инсулина в крови и более низкой температурой тела [50].

ОКП, начатое в среднем возрасте мышей, способно замедлить процессы старения сердца, что может быть обусловлено следующими возможными механизмами:

- уменьшение продукции АФК, окислительного повреждения Мтх, мтДНК и митохондриальных белков;
- рост числа Мтх в клетках, нормализация их функций, увеличение синтеза АТФ;
- активация процессов аутофагии, уменьшение поврежденных органелл и ДНК в клетке;
- снижение процессов апоптоза КМЦ, реорганизации цитоскелета, ремоделирования миокарда;
- уменьшение коллагена и эластических волокон в интерстициальном пространстве [51–53].

В настоящее время получены соединения, которые имитируют эффекты ОКП в отсутствие диеты — миметики ОКП [54]. К примеру, метформин снижает уровень глюкозы и инсулина в крови и используется в лечении СД-2. Прием метформина увеличивает активность антиокислителей (СОД, ГПО), уменьшает ПОЛ и улучшает работу Мтх. Длительный прием метформина увеличивает продолжительность жизни грызунов [55]. Ресвератрол и рапамицин, описанные выше, также относятся к ОКП миметикам. Роль ОКП и его миметиков в лечении старения сердца человека еще предстоит выяснить.

Роль физической активности в целевой терапии

Доказано, что регулярная ФА связана с уменьшением сердечно-сосудистых событий. Результаты исследований показали, что физические нагрузки (ФН) способны замедлять как возраст-ассоциированные изменения в сердце, так и влиять на общую продолжительность жизни [56]. У пожилых физически активных людей отмечается некоторое улучшение сократительной функции сердца [57]. Было также описано, что физические упражнения способствуют снижению жесткости и улучшению податливости миокарда ЛЖ [58]. По данным исследования [59], физические тренировки уменьшают возрастное ремоделирование миокарда ЛЖ и развитие диастолической дисфункции. Следует отметить, что для реализации своих эффектов ФА должна быть аэробной и регулярной [60].

Хотя о пользе ФА известно давно, молекулярные механизмы этого явления до конца не ясны. Экспериментально установлено, что регулярные ФН улучшают работу Мтх, уменьшают производство АФК, повышают выработку эндогенных антиокислителей (СОД, каталазы) в сердце [61]. Одним из механизмов улучшения сократительной функции ЛЖ может быть повышение активности кальциевых каналов SERCA в миокарде на фоне постоянных тренировок [62].

Неоднократно было показано, что физические упражнения увеличивают продолжительность жизни грызунов. Одной из причин может быть высокая устойчивость к ОС, индуцированная повышенной ФА. В ряде исследований была установлена связь ФА с маркерами клеточного старения. Регулярные тренировки у крыс приводили к повышению активности теломеразы, увеличению длины теломер и снижению апоптоза клеток. Чем выше уровень физической тренированности крыс, тем длиннее у них теломеры [63]. Такие результаты позволяют предположить возможное влияние ФА на процессы клеточного старения.

Заключение

Механизмы старения сердца многообразны и взаимосвязаны между собой. Понимание таких механизмов важно для поиска способов воздействия на продолжи-

тельность не только работы сердца, но и продления жизни в целом. Вряд ли воздействие на одну потенциальную мишень способно решить проблему старения. Для эффективной борьбы с возрастными изменениями сердца нужен системный подход с учетом всех связей на клеточном, молекулярном и органном уровнях.

Литература

1. José Marín-García. Aging and the Heart. A Post-Genomic View. Springer 2008; 443–4.
2. Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res* 2007; 100: 460–73.
3. Duque G. Apoptosis in cardiovascular aging research: future directions. *Am J Geriatr Cardiol* 2000; 9: 263–4.
4. Tsujimoto Y, Shimizu S. Role of the mitochondrial membrane permeability transition in cell death. *Apoptosis* 2007; 12 (5): 835–40.
5. Atlante A, Seccia TM, Marra E, et al. The rate of ATP export in the extramitochondrial phase via the adenine nucleotide translocator changes in aging in mitochondria isolated from heart left ventricle of either normotensive or spontaneously hypertensive rats. *Mech Ageing Dev* 2011; 132 (10): 488–95.
6. Giorgio V, Soriano ME, Basso E, et al. Cyclophilin D in mitochondrial pathophysiology. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1797 (6–7): 1113–8.
7. Trifunovic A, Hansson A, Wredenberg A, et al. Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 17993–8.
8. Faucher F, Doublié S, Jia Z. 8-oxoguanine DNA glycosylases: one lesion, three subfamilies. *Int J Mol Sci* 2012; 13 (6): 6711–29.
9. Dobson AW, Xu Y, Kelley MR, et al. Enhanced mitochondrial DNA repair and cellular survival after oxidative stress by targeting the human 8-oxoguanine glycosylase repair enzyme to mitochondria. *J Biol Chem* 2000; 275: 37518–23.
10. Sato A, Nakada K, Hayashi J. Mitochondrial dynamics and aging: Mitochondrial interaction preventing individuals from expression of respiratory deficiency caused by mutant mtDNA. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763 (5–6): 473–81.
11. Frantz MC, Wipf P. Mitochondria as a target in treatment. *Environ Mol Mutagen* 2010; 51 (5): 462–75.
12. Torchilin VP. Recent approaches to intracellular delivery of drugs and DNA and organelle targeting. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 343–75.
13. Melov S. Mitochondrial oxidative stress. Physiologic consequences and potential for a role in aging. *Ann NY Acad Sci* 2000; 908: 219–25.
14. Tang YL, Qian K, Zhang YC, et al. A vigilant, hypoxia-regulated heme oxygenase-1 gene vector in the heart limits cardiac injury after ischemia-reperfusion in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005; 10: 251–63.
15. Linford NJ, Schriener SE, Rabinovitch PS. Oxidative damage and aging: spotlight on mitochondria. *Cancer Res* 2006; 66 (5): 2497–9.
16. Abunasra HJ, Smolenski RT, Morrison K, et al. Efficacy of adenoviral gene transfer with manganese superoxide dismutase and endothelial nitric oxide synthase in reducing ischemia and reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 153–8.
17. Melo LG, Agrawal R, Zhang L, et al. Gene therapy strategy for long-term myocardial protection using adeno-associated virus-mediated delivery of hemeoxygenase gene. *Circulation* 2002; 105: 602–7.
18. Liu X, Pachori AS, Ward CA, et al. Heme oxygenase-1 (HO-1) inhibits postmyocardial infarct remodeling and restores ventricular function. *FASEB J* 2006; 20: 207–16.
19. Littarru GP, Tiano L, Belardinelli R, et al. Coenzyme Q (10), endothelial function, and cardiovascular disease. *Biofactors* 2011; 37 (5): 366–73.
20. Lesnfsky EJ, He D, Moghaddas S, et al. Reversal of mitochondrial defects before ischemia protects the aged heart. *FASEB J* 2006; 20: 1543–5.
21. Kumaran S, Savitha S, Anusuya Devi M, et al. L-carnitine and DL-alpha-lipoic acid reverse the age-related deficit in glutathione redox state in skeletal muscle and heart tissues. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 507–12.
22. Torchilin VP. Recent approaches to intracellular delivery of drugs and DNA and organelle targeting. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 343–75.
23. SofieBekaert, Tim De Meyer. Telomere Attrition as Ageing Biomarker. *Anticancer Research* 2005; 25: 3011–22.
24. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med* 2012; 44 (1): S138–42.
25. Oh H, Taffet GE, Youker KA, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10308–13.
26. Madonna R, De Caterina R, Willerson JT, et al. Biologic function and clinical potential of telomerase and associated proteins in cardiovascular tissue repair and regeneration. *Eur Heart J* 2011; 32 (10): 1190–6.
27. Voghel G, Thorin-Trescases N, Farhat N, et al. Chronic treatment with N-acetyl-cysteine delays cellular senescence in endothelial cells isolated from a subgroup of atherosclerotic patients. *Mech Ageing Dev* 2008; 129: 261–70.
28. Gleichmann U, Gleichmann US, Gleichmann S. From cardiovascular prevention to anti-aging medicine: influence on telomere and cell aging. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136 (38): 1913–6.
29. Werner Ch, Hanhoun M. Effects of Physical Exercise on Myocardial Telomere-Regulating Proteins. *JACC* 2008; 52: 470–82.
30. Schmidt U, del Monte F, Miyamoto MI, et al. Restoration of diastolic function in senescent rat hearts through adenoviral gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca (2+) -ATPase. *Circulation* 2000; 101 (7): 790–6.
31. Xin W, Lu XC, Li XY, et al. Effects of sarcoplasmic reticulum Ca (2+) -ATPase gene transfer in a minipig model of chronic ischemic heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2011; 39 (4): 336–42.
32. Schmidt U, Zhu X, Lebeche D, et al. In vivo gene transfer of parvalbumin improves diastolic function in aged rat hearts. *Cardiovasc Res* 2005; 66 (2): 318–23.
33. Wang W, Martindale J, Metzger JM. Parvalbumin: Targeting calcium handling in cardiac diastolic dysfunction. *Gen Physiol Biophys* 2009; 28 Spec No Focus: F3–6.
34. Terman A, Brunk UT. Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology. *Cardiovasc Res* 2005; 68 (3): 355–65.
35. Donati A. The involvement of macroautophagy in aging and anti-aging interventions. *Mol Aspects Med* 2006; 27: 455–70.
36. Donati A, Cavallini G, Carresi C, et al. Anti-aging effects of anti-lipolytic drugs. *Exp Gerontol* 2004; 39 (7): 1061–7.
37. Nair S, Ren J. Autophagy and cardiovascular aging: Lesson learned from rapamycin. *Cell Cycle* 2012; 11 (11): 2092–9.
38. Katewa SD, Kapahi P. Role of TOR signaling in aging and related biological processes in *Drosophila melanogaster*. *Exp Gerontol* 2011; 46 (5): 382–90.
39. Inuzuka Y, Okuda J, Kawashima T, et al. Suppression of phosphoinositide 3-kinase prevents cardiac aging in mice. *Circulation* 2009; 120 (17): 1695–703.
40. Blagosklonny MV. Once again on rapamycin-induced insulin resistance and longevity: despite of or owing to. *Aging* 2012; 4 (5): 350–8.
41. Blagosklonny MV. An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill. *Drug Discov Today* 2007; 12 (5–6): 218–24.
42. Liu M, Liu F. Resveratrol inhibits mTOR signaling by targeting DEPTOR. *Commun Integr Biol* 2011; 4 (4): 382–4.
43. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, et al. Resveratrol prolongs life span and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 2006; 16: 296–300.

Во многом все изложенные методы целевой терапии старения сердца далеки от современной клинической практики. Тем не менее, их изучение в дальнейшем позволит надеяться на расширение и усовершенствование подходов к профилактике ССЗ у пожилых.

44. de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem Soc Trans* 2007; 35 (5): 1156–60.
45. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287 (4): L774–83.
46. de Grey AD, Alvarez PJ, Brady RO, et al. Medical bioremediation: prospects for the application of microbial catabolic diversity to aging and several major age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2005; 4 (3): 315–38.
47. Dhahbi JM, Tsuchiya T, Kim HJ, et al. Gene expression and physiologic responses of the heart to the initiation and withdrawal of caloric restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 218–31.
48. Richie JP, Leutzinger Y, Parthasarathy S, et al. Methionine restriction increases blood glutathione and longevity in F344 rats. *FASEB J* 1994; 8: 1302–7.
49. Zainal TA, Oberley TD, Allison DB, et al. Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle. *FASEB J* 2000; 14: 1825–36.
50. Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* 2002; 297 (5582): 811.
51. Barja G. Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production-DNA damage mechanism? *Biol Rev* 2004; 79: 235–51.
52. Nisoli E, Tonello C, Cardile A, et al. Caloric restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. *Science* 2005; 310: 314–7.
53. Donati A, Taddei M, Cavallini G, et al. Stimulation of macroautophagy can rescue older cells from 8-OHdG mtDNA accumulation: a safe and easy way to meet goals in the SENS agenda. *Rejuvenation Res* 2006; 9: 408–12.
54. Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, et al. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell* 2006; 5: 97–108.
55. Bulterijs S. Metformin as a geroprotector. *Rejuvenation Res* 2011; 14 (5): 469–82.
56. Corbi G, Conti V, Scapagnini G, et al. Role of sirtuins, calorie restriction and physical activity in aging. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 768–78.
57. Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, et al. Exercise training improves cardiac function-related gene levels through thyroid hormone receptor signaling in aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1696–705.
58. Armin Arbab-Zadeh, Erika Dijk, Anand Prasad, et al. Effect of Aging and Physical Activity on Left Ventricular Compliance. *Circulation* 2004; 110: 1799–805.
59. Choi SY, Chang HJ, Choi SI, et al. Long-term exercise training attenuates age-related diastolic dysfunction: association of myocardial collagen cross-linking. *J Korean Med Sci* 2009; 24 (1): 32–9.
60. Conti V, Corbi G, Russomanno G, et al. Oxidative stress effects on endothelial cells treated with diuretic athletes' sera. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2013; 44 (1): 39–49.
61. Graziamaria Corbi, Valeria Conti, Giusy Russomanno, et al. Is Physical Activity Able to Modify Oxidative Damage in Cardiovascular Aging? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012; 2012: 728547.
62. Kemi OJ, Ceci M, Condorelli G, et al. Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase function is increased by aerobic interval training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15 (2): 145–8.
63. Christian Werner, Milad Hanhoun, Thomas Widmann, et al. Effects of Physical Exercise on Myocardial Telomere-Regulating Proteins, Survival Pathways, and Apoptosis. *JACC* 2008; 52 (6): 470–82.

Подписка-2014 на журналы через сайт издательства*

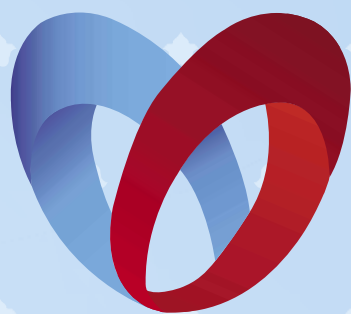
Кардиоваскулярная терапия и профилактика			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	6 номеров (годовая подписка)		525-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	6 номеров (годовая подписка)		890-00 руб
Бумажная версия + Электронная версия	6 номеров (годовая подписка)		990-00 руб

Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров), англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	22 номера (годовая подписка)	Для членов РКО**	1400-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	700-00 руб
	22 номера (годовая подписка)		1500-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)		800-00 руб
Англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	2 номера (полугодовая подписка)		200-00 руб
	4 номера (годовая подписка)		400-00 руб

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosccardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном- МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

** Российское кардиологическое общество. Официальный сайт — www.scardio.ru. При оплате подписки необходимо указать номер членского билета.

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



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

24-26 Сентября 2014 г.

Казань



МИЛДРОНАТ®

мельдоний

Обладает мультифакторным
действием:

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫМ
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫМ
АНГИОПРОТЕКТИВНЫМ



- ★ Доказанная эффективность и безопасность
- ★ Регресс функционального класса стенокардии^{1, 2}
- ★ Уменьшение неврологического дефицита³
- ★ Доступная стоимость курсового лечения и удобный режим дозирования

Молекулярная программа защиты СЕРДЦА, МОЗГА, СОСУДОВ

www.mildronat.ru

Grindex

Фармстандарт

¹ Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией. В. Дзерве, Ю.М. Поздняков. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10(6)

² Влияние Милдроната® на эффективность антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией напряжения. Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, Ю.В.Лукина, М.П.Козырева, Ю.Э.Семенова, А.Д.Деев, С.Ю.Марцевич, Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2005; № 2, 37-42.

³ Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната®. З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев, Т.Н. Федорова, ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва; Фарматека, 2005, №13 (108) Кардиология, Неврология.

Р-р д/инъекций 500 мг/5 мл: амп. 10 – Рег. Уд. №П
N016028/02
Капс. 250 мг: 40 – Рег. Уд. №П N016028/01
Капс. 500 мг: 20 или 60 – Рег. Уд. №ЛС-001115

ОАО «Фармстандарт»
Московская обл., г. Долгопрудный,
Лихачевский проезд, д. 5Б
Тел./факс: (495) 970-00-30, 32