

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

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

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

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 — для индивидуальных подписчиков

20847 — для предприятий и организаций

Подписной индекс Пресса России:

42434 — для индивидуальных подписчиков

42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435

“МК-Periodica” partners or directly:

e-mail: info@periodicals.ru,

http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силиция-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;

тел. (495) 323 53 88; факс (495) 324 22 34;

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

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

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

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.9, N 7'2010

Основан в 2002 г.

Том 9

7'2010

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала

Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

В.Р. Вебер (Великий Новгород)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

А.С. Галявич (Казань)

М.Г. Глезер (Москва)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалецкий (Саратов)

В.С. Задионченко (Москва)

Ж.Д. Кобалава (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

В.И. Маколкин (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недогода (Волгоград)

В.И. Подзолков (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

И.Е. Чазова (Москва)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Эпидемиология и профилактика

Шаврин А.П., Головской Б.В., Ховаева Я.Б.
Особенности взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с инфекционными, иммунными и метаболическими факторами у практически здоровых лиц, не имеющих факторов риска

4

Подсонная И.В., Ефремушкин Г.Г.
Артериальная гипертензия и возраст на момент облучения, как факторы риска мозгового инсульта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции

9

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Флизер Д. и соавт.
Противовоспалительные эффекты блокады ангиотензиновых рецепторов 1 типа у пациентов с гипертензией и сосудистым микровоспалением

14

Соколова Л.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П.
Клиническая оценка вазодилатирующих эффектов карведилола у больных артериальной гипертензией и с избыточной массой тела/ожирением. Результаты исследования КАМЕЛИЯ

21

Медведев И.Н., Даниленко О.А.
Сравнительная оценка эффективности влияния двух лечебных комплексов на активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза

27

Шмидт А.К. и соавт.
Гипотензивный эффект небиволола у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Исследование YESTONO

33

Далла Вестра М. и соавт.
Сравнение эффектов лерканидипина и рамиприла на скорость экскреции альбумина у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией: исследование DIAL

41

Аритмии сердца

Горенков Р.В., Дворина О.Г., Поздняков Ю.М., Зинченко Ю.П.
Оценка эффективности применения антидепрессанта флувоксамина и его влияние на течение различных форм фибрилляции предсердий

49

Поздняков Ю.М., Миллер О.Н., Лучинский С.А., Дощицин В.Л. с участием
Предупреждение эпизодов фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: новый взгляд на старую проблему

56

Сердечная недостаточность

Крючкова И.В., Адамчик А.С.
Влияние таурина на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

65

Метаболический синдром

Бабин А.Г., Четчикова Е.А., Колтунов И.Е.
Психосоматический аспект ожирения как фактора риска метаболического синдрома

71

Content

Epidemiology and Prevention

Shavrin A.P., Golovskoy B.V., Khovaeva Ya.B.
Associations between intima-media thickness of carotid arteries, infectious, immune, and metabolic parameters in healthy people with no risk factors

Podsonnaya I.V., Efremushkin G.G.
Arterial hypertension and age at radiation exposure as risk factors of stroke in Chernobyl "liquidators"

Original articles

Arterial hypertension

Fliser D. et.al.
Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation

Sokolova L.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P.
Clinical assessment of vasodilating carvedilol effects in patients with arterial hypertension and overweight/obesity: CAMELIA Study results

Medvedev I.N., Danilenko O.A.
Comparative effects of two therapeutic complexes on vascular wall activity in patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and recent ocular vessel occlusion

Schmidt A.C. et.al.
Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study

Dalla Vestra M. et.al.
Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study

Cardiac arrhythmias

Gorenkov R.V., Dvorina O.G., Pozdnyakov Yu.M., Zinchenko Yu.P.
Fluvoxamine effectiveness in patients with various atrial fibrillations forms

Pozdnyakov Yu.M., Miller O.N., Luchinsky S.A., Doshchitsyn V.L., with participation
Prevention of atrial fibrillation episodes in patients with chronic heart failure: a new approach to the old problem

Heart failure

Kryuchkova I.V., Adamchik A.S.
Taurine effects on 24-hour blood pressure monitoring parameters in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome

Metabolic Syndrome

Babin A.G., Chechetkina E.A., Koltunov I.E.
Psychosomatic aspects of obesity as a risk factor of metabolic syndrome

Мнение по проблеме

Шарвадзе Г.Г., Мамедов М.Н., Поддубская Е.А., Курбатов Д.Г.

Является ли эректильная дисфункция маркером сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом?

Лякишев А.А., Семенова А.Е., Миклишанская С.В., Кухарчук В.В.

Перспективы применения эзетимиба в кардиологической практике

Остроумова О.Д., Максимов М.Л.

Место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии у различных групп пациентов

Обзоры

Агеев Ф.Т.

Современная концепция диастолической сердечной недостаточности

Волков В.С., Тофило А.П.

Этиологические и патогенетические факторы первичной артериальной гипертензии

Сусеков А.В.

Регрессия атеросклероза при терапии статинами

Информация

Информационное письмо Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ)
Экспертный совет «Перспективы применения нового препарата Престанс»

Opinion upon problem

Sharvadze G.G., Mamedov M.N., Poddubskaya E.A., Kurbatov D.G.

Could erectile dysfunction be a marker of atherosclerotic cardiovascular disease?

Lyakishev A.A., Semenova A.E., Miklishanskaya S.V., Kukharchuk V.V.

Ezetimibe potential in cardiology practice

Ostroumova O.D., Maksimov M.L.

ACE inhibitors in arterial hypertension treatment among various clinical groups

Reviews

Ageev F.T.

Modern concept of diastolic heart failure

Volkov V.S., Tofilo A.P.

Aetiological and pathogenetic factors of primary arterial hypertension

Susekov A.V.

Statin therapy and atherosclerosis regression

Information

Information Letter by the Russian Medical Society of Arterial Hypertension (RMSAH)
Expert Committee "Therapeutic potential of the new medication Prestance"

Особенности взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с инфекционными, иммунными и метаболическими факторами у практически здоровых лиц, не имеющих факторов риска

А.П. Шаврин*, Б.В. Головской, Я.Б. Ховаева

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера Росздрава. Пермь, Россия

Associations between intima-media thickness of carotid arteries, infectious, immune, and metabolic parameters in healthy people with no risk factors

A.P. Shavrin*, B.V. Golovskoy, Ya.B. Khovaeva

Academician E.A. Vagner Perm State Medical Academy. Perm, Russia

Цель. Провести комплексное исследование взаимосвязи показателей метаболизма, инфицированности, состояния иммунной системы с артериальной стенкой у лиц без факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. Из 400 обследованных практически здоровых лиц в возрасте 18-65 лет у 25 человек отсутствовали ФР ССЗ. При УЗИ сосудов измеряли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ). Лабораторные исследования включали изучение липидного спектра, уровня глюкозы, определение в плазме крови С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов, специфических антител IgG к CMV, HCV-1, Cl.pneumoniae, H.pylori и β-стрептококку. Состояние иммунной системы оценивали по показателям врожденного и приобретенного иммунитета.

Результаты. Выявлена высокая степень связи ТКИМ с инфекционными вирусными факторами (CMV и HCV-1). Взаимодействие инфекционных факторов со стенкой артерии происходит в сочетании с липидами крови и показателями врожденного и приобретенного иммунитета. Участие иммунитета в регуляции гомеостаза сосудистой стенки, вероятно, позволяет контролировать процесс репликации вирусов и препятствовать развитию воспаления в сосудах, о чем свидетельствуют низкие уровни СРБ, провоспалительных цитокинов, и отсутствие взаимосвязи между толщиной стенки артерий и показателями воспаления.

Заключение. У здоровых лиц без ФР сосудистая стенка находится в тесном взаимодействии с инфекционными вирусными факторами, с показателями врожденного и приобретенного иммунитета, липидами крови и глюкозы. Однако эти взаимодействия сбалансированы, и поэтому отсутствуют условия для развития внутрисосудистого воспалительного процесса.

Ключевые слова: сосудистая стенка, практически здоровые лица, латентные вирусные инфекции, иммунная система, атеросклероз.

Aim. To present the results of the complex assessment of the associations between arterial wall structure and metabolic, infectious, and immune parameters in people free from cardiovascular risk factors (RFs).

Material and methods. Among 400 examined healthy participants, aged 18-65 years, 25 did not have any cardiovascular RFs. Vascular ultrasound, with intima-media thickness (IMT) measurement, was performed using ALOKA 5000 device. Laboratory parameters included lipid profile, glucose, plasma C-reactive protein (CRP), pro-inflammatory cytokines, and specific IgG antibodies to CMV, HCV-1, Cl. pneumoniae, H. pylori, and β-streptococcus. Immune status was assessed by innate and acquired immune parameters.

Results. A strong association between IMT and viral infectious factors (CMV and HCV-1) was observed. The interaction between infectious factors and arterial wall also involves blood lipids (triglycerides, low- and high-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol) and innate and acquired immune factors. Immune factors

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: ashavrin1@mail.ru, fuvpgma@mail.ru

Тел./факс: (3422) 36-86-21

[Шаврин А.П. (*контактное лицо) — доцент кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС, Головской Б.В. — профессор этой кафедры, Ховаева Я.Б. — заведующая этой кафедрой].

regulate vascular wall hemostasis, possibly controlling viral replication and preventing vascular inflammation. This hypothesis is confirmed by low levels of CRP and pro-inflammatory cytokines, as well as by no association between arterial wall thickness and inflammation markers.

Conclusion. In healthy subjects without RFs, vascular wall is interacting with viral infectious factors, innate and acquired immune parameters, blood lipids and glucose. All these interactions are balanced and, therefore, do not result in intravascular inflammation.

Key words: Vascular wall, healthy people, latent viral infections, immune system, atherosclerosis.

В настоящее время атеросклероз рассматривают как поэтапный процесс, в котором выделяют долипидные изменения сосудистой стенки, стадию липидоза, формирование атеросклеротических бляшек (АБ) и стадию клинически выраженного атеросклероза [1]. Изменения сосудов на стадии сформировавшейся АБ в литературе описаны достаточно широко. Имеются единичные сообщения о долипидных изменениях в стенке сосудов, в частности, обнаружены мышечно-эластическая гиперплазия интимы у детей, которую связывают с проникновением белков и свободнорадикальным окислением [2,3]. В связи с этим представляется важным вопрос об иницирующих факторах, которые могут вызывать долипидные изменения в сосудах. В последние два десятилетия в литературе представлены данные о присутствии разных вирусов и микробов в сосудах больных атеросклерозом, в т.ч. и в АБ [4]. Результаты этих исследований объясняют инфекционную природу атеросклероза. Известно, что внутриклеточные инфекционные факторы — вирусные и бактериальные, с высокой тропностью к эндотелию сосудов, персистируют в организме человека начиная с детского возраста [5]. У микробов и вирусов неодинакова клиническая манифестация инфицирования. Бактерии довольно быстро вызывают общие проявления воспалительной реакции, проявляющиеся гиперемией, отеком, повышением температуры тела, которые являются, по сути, защитными. Инфицирование вирусами чаще всего не сопровождается развитием явного воспаления, оно чаще имеет скрытый характер. Если бактерии депонируются в лизосомах, то вирусы встраиваются в нуклеотиды [6], и для их репликации и генерализации требуются время и соответствующие условия, в основном связанные с иммунной неполноценностью. Особенности начала инфекционного процесса и различия клинических проявлений вирусного и бактериального поражения имеют теоретическое и практическое значение, в т.ч. для понимания атерогенеза. Поэтому важно выявить взаимосвязи между показателями состояния сосудистой стенки и наиболее вероятными факторами развития патологии сосудов у лиц без атеросклеротического процесса в сосудах.

Целью настоящей работы является провести комплексное исследование взаимосвязей показателей метаболизма, инфицированности организма, состояния иммунной системы с артериальной стен-

кой у лиц без факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы

Обследованы 400 человек в возрасте 18–65 лет (средний возраст $45,9 \pm 1,2$). Из них, у 25 практически здоровых лиц (11 мужчин и 14 женщин) отсутствовали основные ФР: дислипидемия (ДЛП), курение, отягощенная наследственность, избыточная масса тела (ИЗМТ), артериальная гипертензия (АГ). Средний возраст в группе (гр.) здоровых лиц составил $43,9 \pm 1,7$ лет.

Всем участникам проводилось стандартное общеклиническое обследование с определением антропометрических показателей и величины артериального давления (АД). Лабораторные исследования включали определение липидного спектра, уровня гликемии. Общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) определяли энзиматическим методом на автоанализаторе “Техникон”. ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формулам [7].

Наличие и степень выраженности воспаления оценивали по количеству С-реактивного белка (СРБ), про- и противовоспалительных цитокинов: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-8, ИЛ-4, интерферон-гамма (ИФγ), фактор некроза опухоли альфа (ФНОα), концентрацию которых определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследовали состояние иммунной системы по показателям врожденного иммунитета — фагоцитарное число (ФЧ) и индекс активности фагоцитов (ИАФ), и приобретенного иммунитета иммунологическими методами с определением количества иммунных клеток. Фактор инфицированности организма исследовали с помощью ИФА, для которого использовались реактивы фирмы “Diagnostic Systems Laboratories” (США). Выявляли инфицированность вирусом простого герпеса 1 типа (HSV-1), цитомегаловирусом (CMV), хламидией пневмонии (C.pneumoniae), хеликисбактером пилори (Hr) и β-гемолитическим стрептококком группы А (стрептококк-β). Состояние сосудистой стенки брахиоцефальных артерий оценивали по данным дуплексного сканирования, которое проводили на аппарате “АЛОКА 5000”.

Для выяснения особенностей взаимосвязи изучаемых показателей был использован факторный и кластерный анализы. При кластерном анализе массив данных был подвергнут стандартизации согласно рекомендациям разработчиков программы Statistica-6.2. Применен метод одиночной связи, определяющий первичный кластер, к которому последовательно присоединяется наиболее близкий показатель по принципу “ближайшего соседа”. Критерий объединения — величина евклидова расстояния (d) [8,9]. Проводилась традиционная статистическая

Таблица 1

Процент сероположительных лиц и количество антител к инфекциям у лиц без ФР

Показатель	Возраст		p=
	< 40 лет	> 40 лет	
HCV-1, IgG (%)	62,0	73,0	0,61
CMV, IgG (%), (EU/мл)	75,0	83,3	0,78
	92,3±19,1	101,1±12,3	0,45
Helicobacter pylori, (%), (титр)	51	59	0,82
	26,1±8,1	32,1±7,3	0,71
C.trachomatis IgA (%),	0	0	-
IgG (%)	0	0	-
C.pneumoniae, IgG (%)	0	0	-
АСЛО (%),	42	51	0,76
(титр)	88,8±27,1	145,4±21,0	0,54

обработка — рассчитывались средние показатели, ранговый критерий Краскела-Уоллиса, корреляционные отношения по Пирсону для количественных, и по Спирмену для порядковых признаков. Для анализа учитывались данные при уровне значимости $p < 0,05$. Для статистических расчетов была использована программа Statistica-6.2.

Результаты и обсуждение

При ультразвуковом сканировании сосудов атеросклеротических изменений в брахиоцефальных сосудах и аорте не выявлено. Толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА) в среднем составила $0,58 \pm 0,04$ мм. Функциональное состояние сосудистой стенки было без изменений, поскольку индекс резистентности сосудов (IR) оставался в пределах нормы — $0,84 \pm 0,10$ ед.

Серологическое исследование обнаружило 67 % серопозитивных лиц к HCV-1, и 80,3 % к CMV; титр специфических антител JgG составил $95,3 \pm 16,3$ EU/мл. Серопозитивных лиц к H.pylori было 56 %; суммарный титр специфических антител (JgA, M, G) к хеликобактеру составил $28,1 \pm 5,1$. Антитела β -гемолитического стрептококка группы А (АСЛО) выявлены у 36 % пациентов, а его титр составил $120,0 \pm 17,1$. Маркеры хламидийной инфекции (C. trachomatis и C. pneumoniae) не найдены. В целом у всех обследованных имелась та или другая инфекция в различных комбинациях. Но невысокие титры специфических антител свидетельствуют о низкой инфекционной нагрузке.

Частота распространения инфицирования как среди мужчин и женщин, так и в возрастных категориях < 40 лет и > 40 лет статистического различия не имела (таблица 1).

В старшей возрастной категории имело место небольшое повышение процента серопозитивных лиц к HCV-1, CMV, β -гемолитическому стрептококку гр. А, увеличение титра антител к H.pylori и АСЛО, но эти различия не были достоверными ($p > 0,05$), поэтому возрастной фактор не играет существенной роли в инфицировании организма.

При исследовании маркеров воспаления у лиц без ФР было обнаружено, что количество СРБ

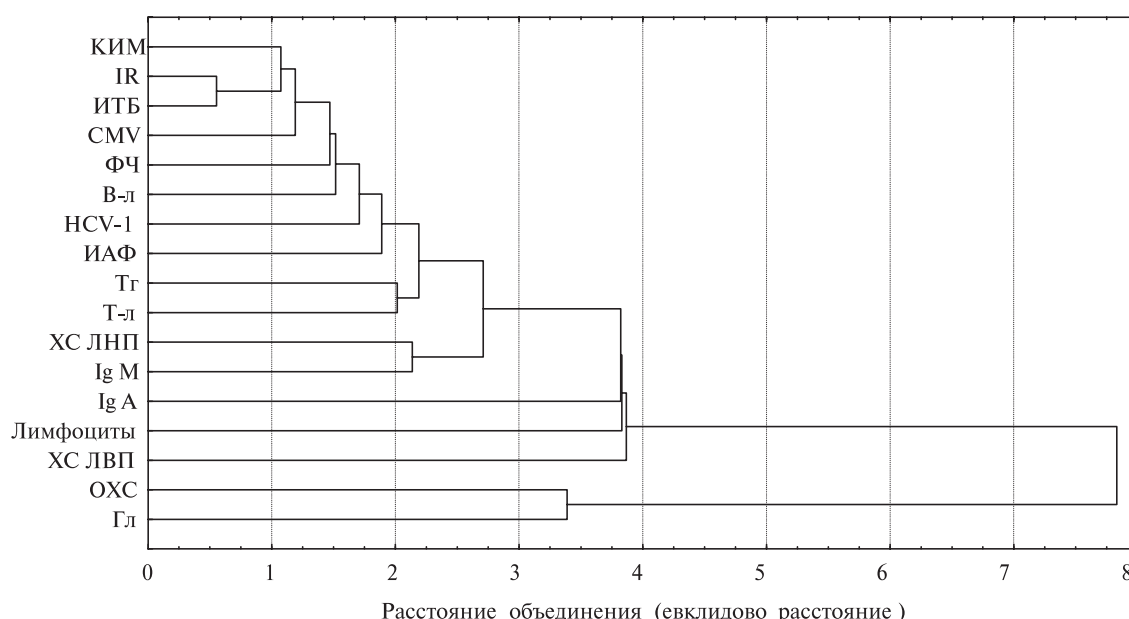
в сыворотке крови не превышало 1 мкг/мл и среднем составило $0,56 \pm 0,11$ мкг/мл, что соответствует норме [10]. Различия между мужчинами и женщинами и в разных возрастных категориях отсутствовали ($p > 0,05$).

Уровень исследуемых провоспалительных цитокинов у лиц без ФР был в пределах нормы. Количество ИЛ-1 составило $7,97 \pm 0,9$ пг/мл, ИЛ-8 $3,4 \pm 1,3$ пг/мл, INF γ $51,9 \pm 13,1$ пг/мл, ФНО α $3,1 \pm 0,1$ пг/мл, противовоспалительный цитокин ИЛ-4 — в количестве $9,7 \pm 3,8$ пг/мл. Количество изучаемых цитокинов было практически одинаково у лиц в возрасте < 40 лет, и > 40 лет ($p > 0,05$, во всех случаях). Корреляционный анализ выявил прямую связь ИЛ-1 и ИЛ-8 с уровнем СРБ — $r = 0,63$, $r = 0,75$, соответственно ($p < 0,05$). Это соответствует данным [11], и может быть связано с тем, что эти цитокины индуцируют ген СРБ и этим усиливают его синтез.

Все показатели врожденного (количество лейкоцитов и лимфоцитов, а также фагоцитоз) и приобретенного иммунитета (антитела, субпопуляции лимфоцитов) соответствуют Российским и региональным нормам [12,13]. Уровень INF γ в количестве $51,9 \pm 13,1$ пг/мл, свидетельствует о невысокой антигенной вирусной нагрузке на организм [10,14].

Для определения внутренних взаимосвязей между изучаемыми показателями был выполнен факторный анализ. По данным этого анализа не было обнаружено внутреннего фактора объединения по изучаемым параметрам (факторные нагрузки составили < 0,41).

Результаты кластерного анализа показали, что все исследуемые показатели (всего были включены 136 показателей) объединяются в общий кластер на евклидовом расстоянии $d = 49500$ усл.ед. Для повышения точности предположений о наличии тесной связи между показателями в работе взят уровень $d = 10$ усл. ед. В этом диапазоне объединяются основные параметры, характеризующие состояние сосудов, иммунную систему, инфицированность организма, особенности отложения жировой ткани, а также показатели липидного обмена и гликемии.



Примечание: IgM — иммуноглобулин класса М, IgA — иммуноглобулин класса А, В-л — В-лимфоциты, Т-л — Т-лимфоциты, Гл — глюкоза.

Рис. 1 Дендрограмма агломерации исследуемых показателей у лиц без ФР (метод одиночной связи).

По данным кластерного анализа было выявлено, что первую агломерацию образуют ряд показателей: ТКИМ, IR, индекс талия/бедро (ИТБ), вирусного инфицирования (CMV HCV-1), иммунных факторов (ФЧ, ИАФ, В-лимфоциты). При этом в наиболее тесной связи находится IR сосуда и ИТБ, которые объединяются на уровне $d=0,55$ усл.ед. (рисунок 1).

Далее к этому кластеру на втором шаге кластеризации ($d=1,2$ усл. ед.) присоединяется показатель ТКИМ. На уровне $d=1,3$ усл.ед. присоединяется показатель инфицированности цитомегаловирусной инфекцией, а на уровне $d=1,73$ усл.ед. — показатель вируса простого герпеса. В этот кластер на уровне $d=1,48-1,92$ усл.ед. входят также некоторые показатели иммунной системы, в частности ФЧ, ИАФ, количество В-лимфоцитов. Необходимо подчеркнуть, что перечисленные показатели входят в комбинированный кластер на условиях очень близкого объединения, евклидово расстояние которого в общей сложности не превышает 2 усл.ед. В этой агломерации выявляется высокая корреляция между ТКИМ и ИТБ ($r=0,71$, $p=0,04$), т. е. толщина стенки артерий и характер отложения жировой ткани очень тесно связаны. Одновременно имеется достоверная связь между ТКИМ и вирусной инфицированностью — CMV ($r=0,71$, $p=0,04$) и HCV-1 ($r=0,41$, $p=0,04$). Наличие взаимосвязи между ТКИМ и показателями вирусной инфицированности, а также линейная близость этих показателей по данным кластерного анализа служит подтверждением высокой тропности этих вирусов к эндотелию сосудов [5]. Учитывая, что в этом объединении находятся и параметры врожденного иммунитета, а также показатель абсолютного

количества В-лимфоцитов, то это можно рассматривать как факт эффективного контроля иммунной системы за инфекционными агентами [12]. Это подтверждается данными корреляционного анализа, при котором обнаружена связь между CMV и ФЧ ($r=0,51$, $p=0,01$), а также HCV-1 с ФЧ и ИАФ — $r=0,45$ и $r=0,62$, соответственно ($p=0,01$).

Вторая агломерация, представляющая интерес, объединяет ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ и ряд показателей иммунной системы (рисунок 1). Эта агломерация формируется на уровне $d=3,87$ усл.ед. Третье объединение образовано величинами ОХС и глюкозы сыворотки ($d=3,3$ усл.ед.), с двумя предыдущими агломерациями, этот кластер объединяется на расстоянии $d=7,81$ усл.ед. Не выявлено корреляционных связей между показателями первой, второй и третьей агломерации. Эти показатели также не коррелируют с толщиной сосудистой стенки.

Следует отметить, что в дендрограмму тесно взаимосвязанных показателей с сосудистой стенкой не вошли бактериальные инфекции (H, pylori и стрептококк-β), хотя они имели место у пациентов. Также в кластеры не вошли показатели воспаления СРБ и исследуемые провоспалительные цитокины.

Заключение

По результатам кластерного и корреляционного анализов можно судить о высокой степени связи инфекционных факторов с состоянием стенки артерии, в частности, с ТКИМ. Высокую тропность к артериальным сосудам проявляют CMV и HCV-1. Взаимодействие инфекционного фактора со стенкой

артерии происходит в сочетании с липидами крови — ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ОХС. Также с сосудистой стенкой формируют агломерацию очень высокой линейной взаимосвязи показатели врожденного и приобретенного иммунитета. Участие этих иммунных факторов в регуляции гомеостаза сосудистой стенки, вероятно, позволяет контролировать процесс репликации вирусов и препятствовать развитию воспаления в сосудах. Это подтверждается отсутствием воспалительного процесса в организме, о чем свидетельствует низкий уровень СРБ и провоспалительных цитокинов, и отсутствием взаимосвязи между толщиной стенки артерий и показателями воспаления. Полученные данные позволяют заключить, что у практически здоровых лиц в условиях отсутствия основных ФР ССЗ сосуды испытывают влияние инфекционных факторов, среди которых наибольшей тропностью обладают вирусы: цитомегаловирус и простого герпеса 1 типа. Однако эти инфекции

находятся под контролем иммунной системы, что не позволяет им проявлять патогенные свойства. При этом в условиях отсутствия триггерных влияний ФР сосудистая стенка сохраняет свои функциональные возможности, что характеризуется ее нормальным тонусом. Нормальный уровень липидного обмена, несмотря на его высокую линейную связь с параметрами сосудистой стенки, в этих условиях не проявляет патологических воздействий на нее.

Таким образом, у практически здоровых лиц без ФР сосудистая стенка находится в тесном взаимодействии с инфекционными вирусными факторами, с показателями врожденного и приобретенного иммунитета, липидами крови и глюкозы. Однако эти взаимодействия сбалансированы и поэтому отсутствуют условия для развития внутрисосудистого воспалительного процесса. Взаимодействие этих показателей, как было показано ранее, существенно изменялось при наличии ФР [15].

Литература

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis — an update. *New Engl J Med* 1986; 314(8): 488.
2. Жданов В.С. Гиперплазия интимы коронарных артерий у людей молодого возраста как фактор риска ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1998; 6: 25-9.
3. Вихерт А.М., Розина В.Н. К вопросу об эндотелиальной выстилке артерий у человека в генезе атеросклеротической бляшки. В кн. Роль сосудов в атеро- и тромбогенезе. Москва 1983; с.5.
4. Fabricant CG, Fabricant J, Minick CR, Litrenta MM. Atherosclerosis induced by infection with herpesvirus. *Fed Proc* 1983; 42(8): 2476.
5. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. Москва “Мед книга”, Н.Новгород “Изд-во НГМА” 2001; 88.
6. Амвросьева Т.В., Вотяков В.И., Владыко Г.В. и др. Репликация вируса в культуре гладкомышечных клеток аорты. *Вопр вирус* 1988; 12: 239-43.
7. Долгов В.В., Титов В.Н., Творогова М.Г. и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов. Тверь 1999; 48.
8. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Москва 2004; 464.
9. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. Санкт-Петербург 2004; 392.
10. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. Санкт-Петербург 2001; 423.
11. Nasarov PG. Direct toxin-neutralizing effects of TNF α , IFN and C-reactive protein. *Cytokine* 1994; 6,5: 547.
12. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). Москва “Мед книга” 2003; 443 с.
13. Бахметьев Б.А., Ширшев С.В., Кеворков Н.Н. Основные показатели иммунограммы детей и взрослых Пермской области. Пермь: ООО Изд-дом “Кама-пресс” 2002; 43 с.
14. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление* 2004; 3(2): 16-22.
15. Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Головской Б.В. Состояние сосудистой стенки при латентных инфекциях у лиц с разной степенью развития атеросклеротического процесса. *Клин мед* 2009; 1: 36-9.

Поступила 24/02-2010

Артериальная гипертензия и возраст на момент облучения, как факторы риска мозгового инсульта у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции

И.В. Подсонная^{*1,2}, Г.Г. Ефремушкин²

¹ГУЗ “Краевой госпиталь для ветеранов войн”, ²ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Arterial hypertension and age at radiation exposure as risk factors of stroke in Chernobyl “liquidators”

I.V. Podsonnaya^{*1,2}, G.G. Efremushkin²

¹Regional Hospital for War Veterans, ²Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Цель. Изучить роль артериальной гипертензии (АГ) и возраста ликвидаторов последствий аварий (ЛПА) на Чернобыльской АЭС на момент облучения в развитии мозгового инсульта (МИ).

Материал и методы. Наблюдали 109 ЛПА, перенесших МИ в отдаленном пострadiационном периоде. В зависимости от возраста на момент облучения ЛПА распределены на 4 группы (гр.): I (n=5) — < 20 лет; II (n=61) — 20-29 лет; III (n=37) — 30-39 лет; IV (n=6) — 40-49 лет. В каждой возрастной гр. изучена динамика формирования АГ и развития МИ.

Результаты. Установлено, что у ЛПА с АГ, по сравнению с нормотониками, МИ развивались чаще, в виде однократного эпизода, по ишемическому типу с регрессом неврологической симптоматики в течение суток, преимущественно во второе десятилетие после облучения. Риск развития МИ наиболее высок у лиц, облученных в возрасте < 29 лет. Риск развития геморрагического инсульта выше у ЛПА с АГ, облученных в возрасте 30-39 лет. Выявлена значимость возраста ЛПА в момент облучения для кратности, тяжести и течения МИ.

Заключение. У ЛПА наличие АГ способствует увеличению частоты МИ. Чем моложе возраст ЛПА в период облучения, тем выше риск более раннего развития у них острых цереброваскулярных расстройств.

Ключевые слова: инсульт, артериальная гипертензия, возраст, ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС.

Aim. To study the role of arterial hypertension (AH) and age at radiation exposure as potential risk factors of stroke (S) in Chernobyl “liquidators”.

Material and methods. In total, 109 patients with S in late post-radiation period were examined. By the age at radiation exposure, all participants were divided into 4 groups: Group I (n=5) — under 20 years; Group II (n=61) — 20-29 years; Group III (n=37) — 30-39 years; and Group IV (n=6) — 40-49 years. In each age group, the dynamics of AH and S development was investigated.

Results. In patients with AH, comparing to their peers with normal blood pressure, S developed more often, typically in the second decade after the radiation exposure, as a single-episode ischemic event, with neurological symptoms regressing within 24 hours. Maximal S risk was observed in Group II. The risk of haemorrhagic S was highest in Group III patients with AH. Age at radiation exposure was significantly associated with S type, severity, and number. **Conclusion.** In Chernobyl “liquidators”, AH was linked to increased S incidence. Younger age at radiation exposure was associated with higher risk of developing acute cerebrovascular events earlier in life.

Key words: Stroke, arterial hypertension, age, Chernobyl “liquidators”.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: Podsonnaya@nqs.ru
Тел. (8-385-2) 688-473

[^{1,2} Подсонная И.В. (*контактное лицо) — ¹зам.начальника госпиталя по клинко-экспертной работе, врач невролог высшей квалификационной категории, ²ассистент кафедры нервных болезней и неврологии с курсом рефлексотерапии ФПК и ППС; ³Ефремушкин Г.Г. — профессор кафедр стоматологического и педиатрического факультетов, заслуженный врач России].

Изучение состояния здоровья у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) показывает, что заболеваемость и смертность у них неуклонно растут, а трудоспособность и социальная адаптация — прогрессирующе снижаются [4,5,7,8,12]. По данным медико-дозиметрического регистра Алтайского края в структуре заболеваемости лиц, проживающих в Алтайском крае, и подвергшихся воздействию радиации вследствие аварии на ЧАЭС, болезни системы кровообращения (БСК) занимают первое место; их доля за 20 послеаварийных лет выросла в 2,6 раза. Несмотря на давность Чернобыльской катастрофы (> 20 лет), в настоящее время вопрос о причинах и условиях формирования острой церебральной патологии у ЛПА, остается не ясен. В процессе исследования радиационного воздействия на центральную нервную систему (ЦНС) человека выявляются все новые причины и факторы, влияющие на развитие церебральных нарушений. Установлено, что в формировании ускоренного старения сосудов головного мозга и, как следствие, в раннем развитии церебральных сосудистых заболеваний, играют роль доза и длительность внешнего облучения, стрессоры (радиационного и нерадиационного генеза), вызывающие нейрогуморальные нарушения регуляции мозгового кровообращения, окислительный стресс (ОС), дистрофически-деструктивные изменения стенок сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), эндотоксический синдром, формирование атерогенных типов дислипидопроteinемий (ДЛП), аутоиммунный процесс в сосудах с образованием противососудистых антител, иммунных комплексов, усугубляющих повреждение сосудистого русла. [1-6,9-11]. В церебральных сосудах МЦР под действием ионизирующего излучения наблюдается дегенерация, очаговая пролиферация эндотелиальных клеток, утолщение стенок сосудов с последующей атрофией тканей [7]. У ЛПА наличие артериальной гипертензии (АГ) и прогрессирование атеросклероза, гипертрофии среднего слоя стенки артериол с липогиалинозом и образованием микроаневризм способствует возникновению острых цереброваскулярных осложнений [8].

Исследователи отмечают, что существенное значение имеет не только величина суммарной дозы излучения, но и степень (ст.) зрелости мозга в момент облучения. Чем моложе возраст лиц, подвергшихся облучению, тем больше опасность развития у них последствий радиационного воздействия, в т.ч. острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1].

Представляет интерес изучение взаимозависимости частоты ОНМК, АГ и возраста ликвидаторов на момент облучения. До сих пор нет единого мнения, в каком возрасте является наиболее “чувствительной” к воздействию радиации сердечно-сосудистая система (ССС).

Цель исследования — изучить роль АГ и возраста на момент облучения в развитии мозгового инсульта (МИ) у ЛПА на ЧАЭС в различные временные пострадиационные периоды.

Материал и методы

Обследованы 109 мужчин, участников аварийных работ на ЧАЭС в 1986-1988 гг., перенесших МИ в отдаленном пострадиационном периоде. ЛПА в зависимости от возраста на момент нахождения в радиационно-опасной зоне были распределены на четыре возрастные группы (гр.): I (n=5) < 20 лет; II (n=61) — 20-29 лет; III (n=37) — 30-39 лет; IV (n=6) — 40-49 лет. В каждой возрастной гр. изучена динамика формирования АГ и МИ. Больным проведены клинико-неврологическое, лабораторно-функциональное, рентгенологическое обследования, с учетом радиационного анамнеза, сопутствующей соматической патологии, что позволило верифицировать диагноз МИ.

На момент развития МИ АГ имели 78,9 % ЛПА: АГ 1 ст. — 6 (5,5 %) человек, АГ 2 ст. — 62 (56,9 %), АГ 3 ст. — 18 (16,5 %). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) к этому времени сформировалась у 70,6 % (n=77) ЛПА, стенокардия напряжения — у 42,2 % (n=46), нарушение сердечного ритма — у 28,4 % (n=31). У ЛПА среди всех случаев ОНМК доля ишемических инсультов (ИИ) составила 96,3 %, из них в виде транзиторной ишемической атаки (ТИА) — 51,4 %; ИИ с регрессом очаговой неврологической симптоматики в течение 21 сут. — 29,4 %; ИИ с остаточным неврологическим дефицитом — 15,5 %; иными словами, у каждого второго ЛПА при ИИ очаговая неврологическая симптоматика регрессировала в течение сут.; у каждого третьего — в течение 3 нед.; у каждого шестого — сохранялась в последующие годы. МИ геморрагического характера были зарегистрированы у 4 (10,8 %) ЛПА. Эпизоды ОНМК в анамнезе имели 20,2 % ЛПА. У большинства обследованных определялась гипергемоглобинемия (93,6 %), гиперхолестеринемия (ГХС) (88,1 %), структурные поражения магистральных артерий головы (85,3 %) в виде их стенозов, патологической гемодинамически значимой извитости церебральных сосудов. Поражение щитовидной железы определялось у 68 (62,4 %) ЛПА, наличие сахарного диабета 2 типа (СД-2) — у 18 (16,5 %). Длительный стресс, обусловленный фобиями пострадиационных последствий, испытывали 81,7 % обследованных. Этим фактом ЛПА объясняли свое злоупотребление алкоголем (64,2 %) и курение (84,4 %).

При статистической обработке полученного материала использовали пакет прикладных программ STATISTICA v.6.0. с применением t-критериев Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

К моменту развития МИ в каждой возрастной гр. АГ имели: в I гр. все ЛПА, во II — 70,5 %, в III — 91,9 %, IV — 66,7 %.

У ЛПА, перенесших МИ на фоне нормального АД (n=23), частота первичных МИ составила 65,2 %; повторных — 34,8 %. Более половины всех МИ (52,2 %) соответствовали клинической картине ТИА, каждый третий ЛПА (30,4 %) перенес “малый” ИИ (МИИ); каждый шестой (17,4 %) — тяжелую форму ИИ (ТИИ) с выраженной остаточной очаговой неврологической симптоматикой.

У ЛПА с АГ МИ (n=86) чаще развивались однократно (83,7 %), преимущественно по ишемическому типу (95,3 %) с регрессом очаговой неврологической симптоматики в течение сут. (51,2 %), МИИ составили 29,1 %; ТИИ — 15,1 %. Повторные ОНМК у ЛПА

Таблица 1

Характеристика вариантов течения МИ у ЛПА в зависимости от возраста на момент облучения (n=109)

ОНМК	< 20 лет (n=5)		20-29 лет (n=61)		30-39 лет (n=37)		40-49 лет (n=6)		Всего ОНМК (n=109)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Первичные	3	60,0	53	86,9***	27	73,0	4	66,7	87	79,8
Повторные	2	40,0	8	13,1*	10	27,0	2	33,3	22	20,2
ГИ	-	-	-	-	4	10,8	-	-	4	3,7
ИИ всего, из них:	5	100,0	61	100,0***	33	89,2***	6	100,0	105	96,3
ТИА	2	40,0	34	55,7***	19	51,4***	1	16,65	56	51,4
МИИ	2	40,0	19	31,2*	10	27,0*	1	16,65	32	29,4
ИИ с остат. явлениями	1	20,0	8	13,1*	4	10,8	4	66,7	17	15,5

Примечание: различия достоверны * — при $p < 0,05$; *** — при $p < 0,001$ по сравнению с I гр. ЛПА (< 20 лет).

Таблица 2

Характеристика МИ в зависимости от наличия АГ

МИ	Возраст на момент облучения									
	< 20 лет (n=5)		20-29 лет (n=61)		30-39 лет (n=37)		40-49 лет (n=6)		Всего МИ (n=109)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первичные с АГ	3	60,0**	41	67,2***	25	67,6***	3	50,0	72	66,1
без АГ	-	-	12	19,7	2	5,4	1	16,7	15	13,8
Повторные с АГ	2	40,0	2	3,3	9	24,3**	1	16,7	14	12,8
без АГ	-	-	6	9,8	1	2,7	1	16,7	8	7,3
ГИ с АГ	-	-	-	-	4	10,8*	-	-	4	3,7
без АГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ИИ, всего с АГ	5	100,0	43	70,5***	30	81,1***	4	66,7	82	75,2
без АГ	-	-	18	29,5	3	8,1	2	33,3	23	21,1
ТИА с АГ	2	40,0	23	37,7*	18	48,6***	1	16,7	44	40,4
без АГ	-	-	11	18,0	1	2,7	-	-	12	11,0
МИИ с АГ	2	40,0	14	23,0*	9	24,3***	-	-	25	22,9
без АГ	-	-	5	8,2	1	2,7	1	16,7	7	6,4
ИИ с ост. явл. с АГ	1	20,0	6	9,8	3	8,1	3	50,0	13	11,9
без АГ	-	-	2	3,3	1	2,7	1	16,7	4	3,7

Примечание: различия по сравнению с ЛПА без АГ, * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$; *** — при $p < 0,001$.

с АГ регистрировались в 2,1 раза реже ($p < 0,05$) по сравнению с ЛПА-нормотониками. ГИ перенесли 4 (3,7 %) ЛПА с тяжелым течением заболевания и выраженной остаточной неврологической симптоматикой, все имели АГ.

Анализ значимости возраста ЛПА в момент облучения для течения и кратности развития МИ в пострadiационном периоде показал (таблица 1), что у облученных < 20 лет все МИ были ИИ, и в 80,0 % случаев очаговая неврологическая симптоматика у них регрессировала в течение 24 ч или 21 сут. Повторные МИ в этой возрастной гр. перенесли 40,0 % ЛПА, что чаще, чем во II гр. в 3 раза; в III — в 1,5 раза; в IV — в 1,2 раза.

ЛПА, подвергшиеся радиационному воздействию в возрасте 20-29 лет, в большинстве случаев (86,9 %) перенесли МИ однократно, всегда ИИ, и каждый вто-

рой (55,7 %) в виде ТИА, каждый третий (31,2 %) в виде МИИ, у 13,0 % больных сохранялся неврологический дефицит.

У лиц, участвовавших в аварийных работах в возрасте 30-39 лет, МИ развивался в 73,0 % случаев однократно, в 10,8 % случаев по типу ГИ. Острая церебральная ишемия (89,2 %) чаще носила транзиторный характер (51,4 %), превышая частоту МИИ в 1,9 раза ($p < 0,05$); ТИИ — в 4,8 раза ($p < 0,001$).

Среди лиц, имевших контакт с радиацией в возрасте 40-49 лет, соотношение кратности первичных и повторных эпизодов МИ составило 2:1. У них чаще (66,7 %) возникали тяжелые ИИ (таблица 1) с сохранением в дальнейшем грубой очаговой неврологической симптоматики. МИИ и ТИА развивались с одинаковой частотой (16,65 %).

Таблица 3

Динамика развития МИ у ЛПА, облученных в различные возрастные периоды, в зависимости от наличия АГ (n=109)

МИ	< 20 лет (n=5)		20-29 лет (n=61)		30-39 лет (n=37)		40-49 лет (n=6)		Всего МИ (n=109)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1986-1996гг (всего)	-	-	8	13,1	10	20,7	2	33,3	20	18,3
с АГ	-	-	8	13,1	9	24,3	1	16,7	18	16,5
без АГ	-	-	-	-	1	2,7	1	16,7	2	1,8
1996-2006гг (всего)	5	100,0*	53	86,9***	27	73,0***	4	66,7	89	81,7**
с АГ	5	100,0	35	57,4	25	67,6	3	50,0	68	62,4
без АГ	-	-	18	29,5	2	5,4	1	16,7	21	19,3

Примечание: различия между десятилетиями: ** — при $p < 0,01$; *** — при $p < 0,001$.

Установлено, что ЛПА, подвергшиеся радиационному воздействию в возрасте 20-29 лет составляли большинство больных в каждом варианте течения МИ: среди всех случаев ТИА — 60,7 %; среди МИИ — 59,3 %; среди ТИИ — 47,1 %, т.е., воздействие радиации в возрастном периоде 20-30 лет приводило к более частому риску развития МИ в отдаленном пострадиационном периоде.

Таким образом, возраст больных на момент облучения можно рассматривать, как фактор риска (ФР), влияющий на кратность, тяжесть и течение МИ. Облучение в возрасте < 20 лет является ФР развития повторных МИ; в возрасте 20-29 лет — определяющим наибольшую вероятность течения ИИ по типу ТИА или МИИ; в возрасте 30-39 лет — риском развития не только ИИ, но и ГИ; в возрасте 40-49 лет — риском ТИИ с формированием грубого остаточного неврологического дефицита.

Наличие АГ у всех больных независимо от возраста увеличивало риск развития первого эпизода МИ в 5,1 раза ($p < 0,001$), повторного в 2,3 раза ($p < 0,05$), ИИ в 3,6 раза ($p < 0,001$). ГИ был зарегистрирован только у ЛПА с АГ. У ЛПА с АГ по сравнению с нормотониками ИИ в 3,7 раза чаще протекали по типу ТИА и МИИ; в 3 раза больше среди них было больных, перенесших ТИИ с грубыми остаточными очаговыми неврологическими проявлениями.

Анализ случаев МИ в различных возрастных гр. показал, что у самых молодых участников аварийных работ (< 20 лет) наличие АГ в 60,0 % случаев ассоциировалось с одним эпизодом МИ, все они были ИИ, чаще в виде ТИА или МИИ; один ликвидатор этой гр. перенес ТИИ.

У ЛПА, подвергшихся воздействию радиации в возрасте 20-29 лет, наличие АГ повышало по сравнению с нормотониками в 3,4 раза ($p < 0,001$) риск развития первичных, преимущественно ИИ в 2,4 раза ($p < 0,001$), из них ТИА — в 2,1 раза ($p < 0,05$); МИИ — в 2,8 ($p < 0,05$); ТИИ — в 3,0 раза. Из всех вариантов течения церебральной ишемии у ЛПА с АГ (n=43) очаговая неврологическая симптоматика регрессировала в течение сут. в каждом третьем случае; в течение 3 нед. — в каждом пятом случае. Очаговая неврологическая симптоматика сохра-

нялась в виде остаточных явлений в 9,8 % случаев. У ЛПА-нормотоников в 3,0 раза чаще по сравнению с гипертониками регистрировались повторные МИ.

У облученных в возрасте 30-39 лет (таблица 2), формирование АГ увеличивало по сравнению с нормотониками количество случаев однократного МИ в 12,5 раз, повторного МИ — в 9,0. Только в этой возрастной гр. были зарегистрированы 4 (10,8 %) случая ГИ ($p < 0,05$). Из 30 случаев ОНМК 81,1 % составили лица с повышенным уровнем АД. У ЛПА с АГ ТИА перенес каждый второй больной, МИИ — каждый четвертый; тяжелые инсульты — 8,1 %. У этих больных преходящие НМК развивались в 18 раз чаще ($p < 0,001$), чем у нормотоников; МИИ — в 9,0 ($p < 0,01$); ТИИ — в 3,0 ($p < 0,05$).

МИ у лиц, облученных в 40-49 лет, развивались исключительно по ишемическому типу. У ЛПА с АГ возникали либо ТИИ (75,0 %) с выраженным остаточным неврологическим дефицитом, либо ТИА (25,0 %). У ЛПА без АГ одинаково часто (по 50,0 %) развивались МИИ и ТИИ. Таким образом, наличие АГ у ЛПА данной возрастной гр. ассоциировалось с тяжелым течением ИИ, несмотря на то, что он чаще был первичным. Частота повторных МИ не зависела от уровня АД и была одинаковой у гипертоников и нормотоников.

ОНМК у ЛПА развивались, в основном, во втором поставарийном десятилетии (81,7 %).

В первые 10 лет после облучения у ЛПА МИ в 90,0 % случаев развивались на фоне повышенного АД, составляя во II гр. 40,0 %, в III — 45,0 %, в IV — 5,0 %. У пациентов I возрастной гр. случаи МИ отсутствовали.

В последующие 10 лет частота МИ также была выше в 3,2 раза ($p < 0,001$) у ЛПА с АГ: во II гр. — в 1,95 раза, в III — в 12,7, в IV — в 3; в I гр. МИ был у всех ЛПА с АГ. Доля МИ, развившихся на фоне нормального уровня АД, увеличилась во втором десятилетии по сравнению с первым, с 1,8 % до 19,3 % (в 10,5 раз).

При внутригрупповом сравнении первого и второго десятилетий послеаварийного периода установлено, что у ЛПА, облученных в возрасте 20-29 лет во второе десятилетие частота развития МИ увеличилась в 6,6 раза

($p < 0,001$); имевших контакт с радиацией в возрасте 30–39 лет — в 2,7 раза ($p < 0,001$); в возрасте 40–49 лет — в 2 раза ($n=4$). У ЛПА I гр. (< 20 лет) все 5 случаев МИ были зарегистрированы во втором десятилетии после аварии ($p < 0,05$).

Таким образом, в первые 10 лет после облучения наличие у ликвидаторов АГ увеличивало риск развития МИ в 9 раз ($p < 0,001$), во второе десятилетие — в 3,2 раза ($p < 0,001$). В целом, АГ, как ФР МИ у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, была установлена у больных I гр. в 100,0 % случаев, II — в 70,5 %, III — в 91,9 %, IV — в 66,7 %.

Обсуждение

В результате исследования установлено, что у ЛПА с повышенным уровнем АД чаще регистрировались однократные эпизоды ОНМК, в то время как у ЛПА-нормотоников в 2 раза чаще развивались повторные МИ. Этот факт противоречит общепринятому мнению о том, что АГ должна способствовать учащению ОНМК цереброваскулярной патологии. Возможно, это связано с большим влиянием радиационного фактора, а не сердечно-сосудистого компонента, на молодой организм ЛПА. Нельзя не учитывать и физиологическое постарение ЛПА с вытекающими из этого изменениями в организме, соответствующими нормальному старению, но с учетом патологического влияния радиационного фактора. У всех ЛПА, независимо от уровня АД, преобладали ОНМК по типу ИИ в виде ТИА. Развитие ГИ ассоциировалось исключительно с наличием АГ и возрастом ликвидаторов на момент облучения в возрасте 30–39 лет. Оценка значения возрастного фактора для развития ОНМК показала, что возраст ЛПА

на момент облучения, можно рассматривать, как ФР, влияющий на кратность, тяжесть и тип течения МИ. Облучение в возрасте < 20 лет является ФР развития повторных случаев МИ; в возрасте 20–29 лет — определяющим наибольшую вероятность течения ИИ по типу ТИА или МИИ; в возрасте 30–39 лет — риском развития не только ИИ, но и ГИ; в возрасте 40–49 лет — чаще с риском ТИИ и формированием грубого остаточного неврологического дефицита. Острые церебральные расстройства у ЛПА развиваются преимущественно во второе поставарийное десятилетие. Наличие АГ увеличивало частоту ОНМК у всех ЛПА, независимо от срока пострadiационного периода.

Заключение

Исследование показало, что чем моложе возраст ЛПА в период ионизирующего облучения, тем выше риск более раннего развития у них острых цереброваскулярных расстройств. Риск развития МИ наиболее высок у лиц, облученных в возрасте < 29 лет. Возраст ЛПА на момент облучения, можно рассматривать как ФР, влияющий на кратность, тяжесть и тип течения МИ.

У ЛПА наличие АГ способствует увеличению частоты ОНМК независимо от срока пострadiационного периода, чаще в виде однократного эпизода, преимущественно по ишемическому типу с регрессом очаговой неврологической симптоматики в течение сут. Риск развития ГИ наиболее высок у лиц, облученных в возрасте 30–39 лет на фоне сформировавшейся АГ. Установлено, что у ЛПА МИ развиваются преимущественно во второе десятилетие после воздействия радиации. Большая частота формирования повторных ОНМК у ЛПА-нормотоников нуждается в дальнейшем изучении.

Литература

1. Гуськова А.К., Шакирова И.Н. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение. Ж Невропат психиатр им. С.С. Корсакова 1989; 89: 138–41.
2. Еремеев Р.Б., Шевчук В.В., Малютин Н.Н. и др. Анализ состояния здоровья лиц, пострадавших от ионизирующего излучения в отдаленном периоде. Актуальные вопросы медицинской и социальной реабилитации граждан, подвергшихся воздействию радиации: Материалы Всеросс науч.-практ конференции с междунар участием. Томск 2008; 44–7.
3. Кручинский Н.Г. Длительное взаимодействие малых доз радиации: механизмы формирования гемостазиопатий. Эфферентная терапия 2003; 9: 4: 15–26.
4. Кузнецова С.М., Красиленко Е.П., Кузнецов В.В. Сосудистые заболевания головного мозга и церебральное кровообращение у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Клин геронтол 2004; 8: 18–28.
5. Лыгановский К.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты психиатрических последствий Чернобыльской катастрофы. Соц клин психиатр 1999; 9: 5–15.
6. Мерзликина М.В., Крячкова Т.В., Желобецкая Е.Д., Беспалов А.Г. Особенности реакции мозговой гемодинамики на легкую физическую нагрузку у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Сб. тезисов III съезда врачей ультразвуковой диагностики Сибири под ред. В.П. Куликова. Барнаул 2005; 18.
7. Мироненко Т.В., Торба К.В., Пицул Н.Л. и др. Клинические особенности мозговых инсультов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. INJ 2007; 2: 12: 39–47.
8. Москалев Ю.А. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. Москва «Медицина» 1991.
9. Палеев Н.Р., Ковалева Л.И., Савченко М.В., Хохлова Т.Ф. Изменения центральной гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки после воздействия малых доз ионизирующего излучения. Кардиология 2000; 4: 63–5.
10. Подсонная И.В., Ефремушкин Г.Г., Головин В.А. Возрастные особенности состояния гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде. Клин геронтол 2005; 11: 9: 62.
11. Подсонная И.В., Головин В.А. Изменения кровотока в каротидном бассейне по данным ультразвукового ангиосканирования у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Сб. тезисов III съезда врачей ультразвуковой диагностики Сибири под ред. В.П. Куликова. Барнаул 2005; 19.
12. Подсонная И.В., Шумахер Г.И., Головин В.А. Влияние ионизирующего излучения на структурные изменения магистральных артерий головы у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Бюлл Сиб Мед 2008; 7: 5: 344–7.

Поступила 10/08-2009

Противовоспалительные эффекты блокады ангиотензиновых рецепторов 1 типа у пациентов с гипертензией и сосудистым микровоспалением*

Флизер Д. и соавт. для Рабочей Группы исследования EUTOPIA (EUropean Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis)

Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation

Danilo Fliser, Konrad Buchholz, Hermann Haller; for the EUropean Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators

Department of Internal Medicine, Medical School Hannover, Hannover, Germany

Введение: Ранее выполненные экспериментальные исследования продемонстрировали наличие провоспалительных свойств у ангиотензина II (АТII). Поэтому была проведена оценка противовоспалительного эффекта блокатора ангиотензиновых рецепторов (БРА) 1 типа олмесартана медоксомила, в виде монотерапии и в сочетании с ингибитором ГМГ-КоА редуктазы правастатином у пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭАГ) и сосудистым микровоспалением.

Методы и результаты. Оценивалась динамика маркеров сосудистого воспаления, в т.ч. высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), а также изменения липидного профиля на фоне 12-недельной терапии олмесартаном (n=100) либо плацебо (n=99) в рамках многоцентрового, проспективного, двойного слепого исследования. На 6 нед. в обеих группах (гр.) терапии дополнительно назначался правастатин. Контроль артериального давления (АД) достигали за счет дополнительного приема гидрохлортиазида (Гхт). К 6 нед. лечения в гр. олмесартана отмечалось достоверное снижение сывороточных уровней вчСРБ (-15,1 %; p<0,05), высокочувствительного фактора некроза опухолей альфа (вчФНОα) (-8,9 %; p<0,02), интерлейкина-6 (ИЛ-6) (-14,0 %; p<0,05) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (-6,5 %; p<0,01). В гр. плацебо снизилось АД, однако не регистрировалось одновременного уменьшения концентраций воспалительных маркеров. Через 12 нед. терапии наблюдалось дальнейшее снижение уровней вчСРБ (-21,1 %; p<0,02), вчФНОα (-13,6 %; p<0,01) и ИЛ-6 (-18,0 %; p<0,01) на фоне лечения комбинацией олмесартана и правастатина. При приеме только правастатина (в гр. плацебо) достоверное изменение концентраций маркеров воспаления отсутствовало. Добавление правастатина приводило к значимому (p<0,001) снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности как в гр. олмесартана (-15,1 %), так и в гр. плацебо (-12,1 %).

Заключение. Блокада ангиотензиновых рецепторов приводит к достоверному снижению интенсивности сосудистого микровоспаления уже на 6 нед. терапии у пациентов с ЭАГ. Благоприятные сердечно-сосудистые эффекты БРА к АТ могут быть отчасти обусловлены противовоспалительным действием этих препаратов.

Ключевые слова: ангиотензин, атеросклероз, холестерин, гипертензия, воспаление.

Background: Experimental studies revealed pro-inflammatory properties of angiotensin II. We evaluated anti-inflammatory effects of the angiotensin II subtype 1 receptor antagonist olmesartan medoxomil alone and in co-therapy with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin, in patients with essential hypertension and microinflammation.

Methods and results: We measured a panel of vascular inflammation markers, including high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and lipid levels during 12 weeks of therapy with olmesartan (n=100) or placebo (n=99) in a prospective double-blind multicenter study. Pravastatin was added to the double-blind therapy at week 6 in both treatment arms. Blood pressure (BP) control was achieved with addition of hydrochlorothiazide. Olmesartan treatment had already significantly reduced serum levels of hsCRP (-15,1%; p<0,05), high-sensitivity tumor necrosis factor-alpha, hsTNF-alpha (-8,9%; p<0,02), interleukin-6, IL-6 (-14,0%; p<0,05), and monocyte chemotactic protein-1, MCP-1 (-6,5%; p<0,01) after 6 weeks of therapy, whereas placebo treatment (ie, BP reduction) had no major effect on inflammation markers. After 12 weeks of therapy, hsCRP (-21,1%; p<0,02), hsTNF-alpha (-13,6%; p<0,01), and IL-6 (-18,0%; p<0,01) decreased further with olmesartan and pravastatin co-therapy, but treatment with pravastatin alone (ie, co-therapy with placebo) did not significantly alter inflammation markers. In contrast, addition of pravastatin led to a significant (p<0,001) reduction in LDL

[*Адаптированный перевод из журнала Circulation 2004; 110: 1103-1107].

cholesterol serum concentrations in the olmesartan and placebo treatment groups (-15,1% and -12,1%, respectively).

Conclusions: Angiotensin II receptor blockade significantly reduces vascular microinflammation in patients with essential hypertension by as early as week 6 of therapy. This anti-inflammatory action of angiotensin II receptor antagonists may contribute to their beneficial cardiovascular effects.

Key words: Angiotensin, atherosclerosis, cholesterol, hypertension, inflammation.

В настоящее время атеросклероз рассматривается в качестве хронического сосудистого заболевания воспалительного генеза, выявляющегося при целом ряде патологических состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) [1-7]. Ключевую роль в этиопатогенезе атеросклероза играют циркулирующие иммунные клетки, концентрирующиеся в очагах сосудистого воспаления за счет взаимодействия с молекулами адгезии и хемокинами, продуцируемыми активированным эндотелием. Количественные изменения концентрации этих молекул могут рассматриваться в качестве биохимических индикаторов сосудистого воспаления. Высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) является белком острой фазы, который, согласно результатам крупных, проспективных исследований, служит предиктором сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с атеросклерозом [2,7-11]. В недавно опубликованном исследовании, куда вошли 28 тыс. женщин, вЧСРБ точнее предсказывал риск будущих сердечно-сосудистых событий (ССС), чем холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [11]. Как предиктор ССР, вЧСРБ превосходил целый ряд воспалительных и липидных маркеров при их непосредственном сравнении [12]. Ассоциация между СРБ и ССР может носить дозозависимый характер: у лиц с уровнями вЧСРБ 1-3 мг/л риск расценивается как средний, а у лиц с концентрацией вЧСРБ >3 мг/л — как высокий [2, 9].

Результаты недавно опубликованных исследований продемонстрировали, что повышение сыровоточных уровней вЧСРБ может уменьшаться под воздействием немедикаментозных терапевтических вмешательств, таких как снижение массы тела (МТ), а также при медикаментозном лечении аспиринотом и ингибиторами ГмГ-КоА редуктазы (статины) [13-18]. Однако до настоящего времени не проводились крупные, контролируемые исследования, изучающие противовоспалительные эффекты блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА) 1 типа, несмотря на хорошо известные провоспалительные свойства ангиотензина II (АТII) [19-21]. В данном многоцентровом, проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании изучались противовоспалительные эффекты БРА 1 типа олмесартана медоксомила у пациентов с эссенциальной АГ (ЭАГ) и признаками сосудистого воспаления (концентрация вЧСРБ >3 мг/л). С этой целью оценивалась динамика ряда биомаркеров воспаления, в т.ч.

сывороточной концентрации вЧСРБ, от исходного уровня до уровня через 3 мес. терапии олмесартаном. Оценивались эффекты комбинированной терапии олмесартаном и ингибитором ГмГ-КоА редуктазы правастатином.

Методы

Пациенты

Данное клиническое испытание III фазы было рандомизированным, плацебо-контролируемым и выполненным в параллельных группах (гр.) на базе 26 клинических центров Германии, Польши и Чехии в период 07.2001г-07.2003г. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом каждого центра, и у всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование включали мужчин и женщин >18 лет с ЭАГ, атеросклеротической патологией, например, коронарной болезнью сердца (КБС) либо поражением периферических артерий, СД 2 типа (СД-2) — уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 8-12 %, и/или сывороточной концентрацией ХС ЛНП 3,89-6,48 ммоль/л. Во время скрининга у больных с впервые диагностированной, нелеченной АГ либо по окончании двухнедельного периода отмывания у пациентов, ранее получавших антигипертензивную терапию (АГТ), перед включением в начальную фазу плацебо, средний уровень диастолического АД (ДАД), измеренного в положении сидя по стандартной методике (V тон Короткова), составлял 95-110 мм рт.ст. Дополнительными критериями включения были сывороточные уровни вЧСРБ > 3 мг/л, а также определяемые уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и молекул межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1). Сразу же после забора образцов крови они транспортировались в лабораторию Ганноверской Медицинской Школы, с определением уровня маркеров воспаления и сообщением результатов клиническим центрам в течение 48 ч.

Критериями исключения были следующие состояния: любой вариант вторичной АГ; злокачественная АГ; окклюзия почечных артерий; пересадка почки; креатинин (Кр) сыворотки >150 мкмоль/л и/или протеинурия >100 мг/дл; любое хроническое воспалительное заболевание (например, ревматоидный артрит); острое воспалительное заболевание и/или сывороточная концентрация вЧСРБ >20 мг/л; ЭКГ-признаки атриовентрикулярной блокады 2-3 степени (ст.); нарушения сердечного ритма, требующие антиаритмической терапии; брадикардия (<50 уд/мин в покое); сердечная недостаточность (СН); инфаркт миокарда (ИМ) в предшествующие скринингу 6 мес.; клинические либо анамнестические признаки выраженной сердечно-сосудистой патологии, например, перенесенный в последние 2 года мозговой инсульт (МИ); синдром мальабсорбции; а также любое тяжелое заболевание или состояние, которое, по мнению исследователей, могло затруднить участие в исследовании (например, онкологическая патология в последние 5 лет, психиатрические забо-

Таблица 1

Исходные демографические, клинические и лабораторные характеристики пациентов с ЭАГ в гр. олемесартана и плацебо

	Олемесартан (n=100)	Плацебо (n=99)
Пол (М/Ж)	47/53	52/47
Возраст, лет	58,0±9,8	58,0±8,6
ИМТ, кг/м ²	30,0±4,7	29,5±4,8
Необходимость фазы отмыывания вследствие предшествующего приема антигипертензивных средств, n	69	71
Атеросклеротическая патология, n	66	73
Гиперхолестеринемия, n	57	53
СД-2, n	4	12*
ЭКГ-изменения при скрининге, n	25	31
Курение, n	20	15
Прием аспирина, n	34	41
вч-СРБ, мг/л	4,69±4,07	4,51±3,95
вчФНОα, пг/мл	4,63±3,03	4,13±2,29
ИЛ-6, пг/мл	3,56±3,17	3,62±2,77
МСР-1, пг/мл	450±188	455±147

Примечание: $p < 0,05$ для сравнения гр. олемесартана и плацебо.

левания, злоупотребление алкоголем и/или наркотическими веществами). Из исследования исключались больные с измеренными в положении сидя ДАД > 110 мм рт.ст. либо систолическим АД (САД) > 200 мм рт.ст., пациенты с выраженным повышением уровней печеночных ферментов, а также лица с гиперчувствительностью либо противопоказаниями к приему БРА 1 типа, статинов, гидроклортиазида (Гхт) или других аналогичных препаратов. Пациентки детородного возраста участвовали в исследовании при отрицательных результатах теста на наличие беременности, полученных не ранее 48 ч до начала фазы активного лечения, а также при условии регулярного использования адекватных методов контрацепции до начала и во время всего исследования.

Протокол исследования и изучаемые параметры

После 2 нед. периода отмыывания для пациентов, ранее получавших АГТ, и обязательного двухнедельного начального периода плацебо для всех участников, все больные, отвечавшие критериям включения, рандомизировались в отношении приема 20 мг/сут. олемесартана либо идентичного плацебо (один раз, утром). Во всех центрах, на протяжении всего исследования, рутинное измерение АД выполнялось с помощью ртутного сфигмоманометра, с адекватным размером манжетки. Для каждого пациента АД на каждом визите измерялось одним и тем же специалистом, с 7 до 11 ч утра. В качестве исходного уровня ДАД, измеренного в положении сидя, использовалось среднее значение, рассчитанное на основании 3 измерений давления до начала фазы двойной слепой терапии. Больным, не реагирующим на лечение (ДАД ≥ 90 мм рт.ст.), дополнительно назначался Гхт в дозе 12,5 или 25 мг/сут. Через 6 нед. двойной слепой терапии все участники начинали дополнительный прием правастатина (20 мг/сут. однократно, вечером перед сном). Приверженность терапии оценивалась с помощью подсчета таблеток. Из исследования исключались больные с неадекватной приверженностью терапии уже во время начального периода плацебо. В течение всего исследования не разрешался прием других антигипертензивных (АГП) либо гиплипидемических средств, трицикличес-

ких антидепрессантов и нитратов пролонгированного действия. Дозы всех принимаемых препаратов оставались постоянными на протяжении всего исследования. Безопасность терапии контролировалась путем регулярной оценки лабораторных и ЭКГ-параметров, а также активного выявления нежелательных явлений (НЯ).

Основной целью исследования была оценка противовоспалительного эффекта олемесартана, с использованием таких маркеров воспаления как вчСРБ, высокочувствительный фактор некроза опухолей альфа (вчФНОα), ИЛ-6, ICAM-1 и моноцитарный хемотаксический протеин-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1). Оценивался эффект комбинированной терапии олемесартаном и правастатином на эти маркеры воспаления. Уровни воспалительных маркеров, а также сывороточные концентрации общего ХС (ОХС), ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) измерялись исходно (после начального периода плацебо) и через 6 и 12 нед. терапии. Забор образцов крови выполняли утром, после ночного голодания в течение не < 12 ч. Образцы немедленно охлаждались и центрифугировались при 1500g и 4 °C в течение 10 мин. Супернатанты сохранялись для последующего анализа в виде аликвот по 1 мл, при -80 °C. Все образцы были кодированы таким образом, что специалисты, выполнявшие анализ, не могли знать, какой из гр. лечения соответствовал каждый образец. Рутинные биохимические анализы выполнялись в центральной лаборатории, с использованием стандартного оборудования, по сертифицированным методикам. Уровни маркеров воспаления определялись в лаборатории отделения нефрологии Ганноверской Медицинской Школы. Сывороточная концентрация вчСРБ измерялась с помощью клинически валидизированного, высокочувствительного нефелометрического анализа (Dade Behring) [22]. Сывороточные уровни вчФНОα, ИЛ-6, MCP-1 и ICAM-1 измерялись, используя иммуноферментный анализ ELISA, согласно инструкциям компании-производителя (R&D Systems). Коэффициенты внутренней вариации для этих тестов колебались от 4,9 % до 6,8 %, соответственно. С целью устранения внешней вариабельности, все образцы, полу-

Таблица 2

Уровни АД и липидов на фоне 12 нед. терапии олмесартаном (n=100) либо плацебо (n=99), с дополнительным назначением правастатина в обеих гр. на 6 нед.

	Олмесартан	Плацебо
САД, измеренное в положении сидя, мм рт.ст.		
Исходно	158±9	159±9
Через 6 нед.	140±15†	146±13†‡
Через 12 нед.	138±14†	140±13†
ДАД, измеренное в положении сидя, мм рт.ст.		
Исходно	100±3	100±3
Через 6 нед.	86±8†	90±8†‡
Через 12 нед.	84±7†	86±7†‡
ОХС, ммоль/л		
Исходно	6,01±1,16	5,98±1,05
Через 6 нед.	6,13±1,04	6,04±0,99
Через 12 нед.	5,40±0,96†	5,35±0,92†
ХС ЛНП, ммоль/л		
Исходно	3,98±1,06	3,87±0,94
Через 6 нед.	4,04±0,97	3,94±0,90
Через 12 нед.	3,38±0,88†	3,34±0,90†
ХС ЛВП, ммоль/л		
Исходно	1,40±0,35	1,40±0,31
Через 6 нед.	1,40±0,35	1,39±0,30
Через 12 нед.	1,42±0,33	1,45±0,33
ТГ, ммоль/л		
Исходно	2,03±1,11	2,30±1,90
Через 6 нед.	2,19±1,20	2,32±2,18
Через 12 нед.	2,02±1,23	1,93±1,07*

Примечание: * $p < 0,02$, † $p < 0,001$ по сравнению с исходными уровнями; ‡ $p < 0,01$ для сравнения гр. олмесартана и плацебо.

ченные для каждого пациента, анализировались с помощью одной и той же тест-системы.

Статистический анализ

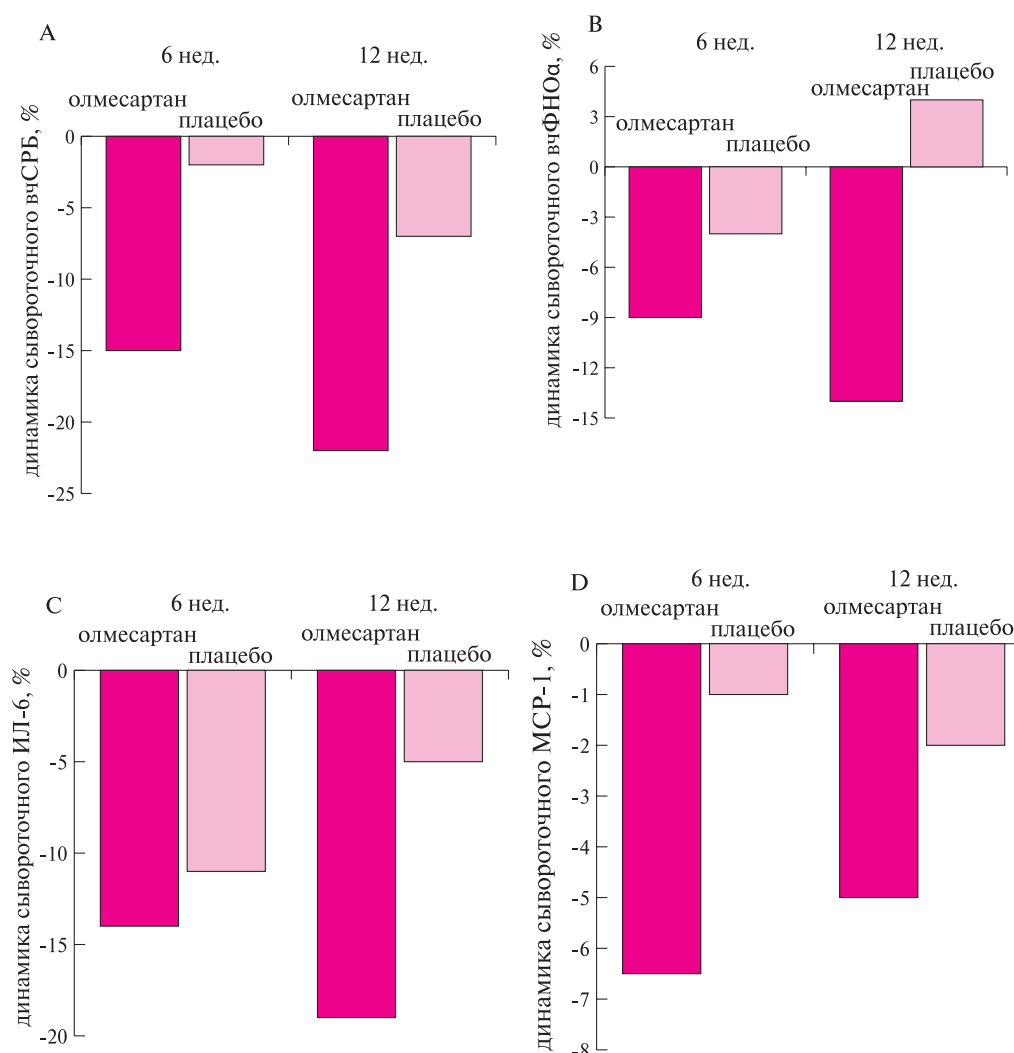
При сравнении исходных демографических и лабораторных параметров между гр. лечения, использовался критерий χ^2 для категориальных переменных (например, пола) и ранговый критерий Вилкоксона для непрерывных переменных (например, возраста). Ковариационный анализ (ANCOVA) применялся для оценки динамики исходных уровней циркулирующих маркеров воспаления, АД и липидного профиля через 6 и 12 нед. терапии у пациентов, получавших олмесартан и плацебо, с учетом гр. вмешательства и клинического центра. Анализ данных проводился в гр. рандомизации. Отсутствующие данные заменялись последними доступными значениями (метод last-observation-carried-forward). Все статистические тесты были двусторонними, с уровнем значимости 5 %. Данные представлены в виде «средняя величина ± стандартное отклонение».

Результаты

Из 507 скринированных пациентов, 266 соответствовавших критериям включения больных ЭАГ вошли в исследование и были рандомизированы. По окончании 12 нед. терапии, 211 участников полностью выполнили протокол исследования. 12 больных были исключены из анализа данных вследствие нарушений протокола либо несоблюдения, как минимум, одного критерия приверженности графику визитов в клинику. Таким образом, в окончательный анализ вошли данные 199 пациентов, из которых 100 получали олмесартан и 99 — плацебо. Исходные

демографические и клинические характеристики этих больных представлены в таблице 1. Обе гр. вмешательства были сопоставимы по возрасту и полу и значениям индекса МТ (ИМТ), однако в гр. плацебо было достоверно больше пациентов с диагностированным СД-2.

Абсолютные исходные уровни вчСРБ, вчФНО α , ИЛ-6 и МСР-1 представлены в таблице 1, в то время как относительная динамика (%) уровней этих маркеров воспаления показана на рисунке 1. Через 6 нед. терапии олмесартаном отмечалось статистически достоверное снижение содержания вчСРБ (рисунок 1А), вчФНО α (В), ИЛ-6 (С) и МСР-1 (D). Спустя 12 нед. терапии олмесартаном регистрировалось дополнительное снижение сыровоточных уровней вчСРБ, вчФНО α и ИЛ-6. Напротив, в гр. плацебо спустя 6 нед. достоверно снижалась лишь концентрация ИЛ-6, и это снижение не регистрировалось через 12 нед. вмешательства. Дополнительное назначение правастатина в гр. плацебо приводило к статистически незначимому снижению уровня вчСРБ (-8,0 %). Спустя 12 нед. двойной слепой терапии обе гр. достоверно отличались по концентрациям вчФНО α ($p < 0,05$) (рисунок 1В). В обеих гр. не было отмечено значимой динамики исходной сыровоточной концентрации ICAM-1. В гр. олмесартана уровни ICAM-1 составляли 248 ± 67 нг/мл исходно, 246 ± 92 нг/мл через 6 нед.



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$, # $p < 0,01$ по сравнению с исходными уровнями; \$ $p < 0,05$ для сравнения олмесартана и плацебо.

Рис. 1. Динамика сыровоточных концентраций вч-СРБ (А), вчФНО α (В), ИЛ-6 (С) и МСР-1 (D) у пациентов с ЭАГ через 6 и 12 нед. терапии олмесартаном (n=100) либо плацебо (n=99). Правастатин дополнительно назначался в обеих гр. на 6 нед.

и 248 ± 89 нг/мл через 12 нед.; в гр. плацебо — 266 ± 71 , 258 ± 64 и 256 ± 61 нг/мл, соответственно.

Через 6 нед. терапии не отмечалось существенных изменений липидного профиля как в гр. олмесартана, так и в гр. плацебо (таблица 2). Напротив, спустя 12 нед. уровни ОХС и ХС ЛНП достоверно и сопоставимо снизились в обеих гр., вследствие дополнительного приема правастатина. АД значительно снизилось в обеих гр., в большей степени среди пациентов, принимавших олмесартан (таблица 2). Различия между гр. были статистически значимыми, за исключением уровней САД через 12 нед. В гр. плацебо дополнительное назначение Гхт потребовалось большему числу пациентов, чем в гр. олмесартана (42,4 % vs 21,0 %).

Обсуждение

Результаты этого проспективного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования показали, что БРА 1 типа олмесартан медоксомил достоверно уменьшает выраженность сосудистого микро-воспаления у пациентов с ЭАГ. Прием олмесартана

ассоциировался с достоверным снижением уровней целого ряда маркеров сосудистого воспаления, таких как вчСРБ, вчФНО α и ИЛ-6. В кардиологии наибольшее внимание уделяется вчСРБ — важному предиктору риска будущих ССС в различных клинических популяциях [2,7-11]. ВчСРБ характеризуется стабильностью уровней при хранении образцов, длительным периодом полужизни, отсутствием суточной вариабельности и независимостью от возраста и пола. На основании этих данных, было предложено использовать оценку сыровоточной концентрации вчСРБ как метод мониторинга выраженности сосудистого микровоспаления у лиц с повышенным ССС [2,9,10].

Участники исследования (пациенты с ЭАГ) являлись популяцией высокого ССР, сходной с таковой для исследования Heart Outcomes Prevention Evaluation [23]. У большинства больных имели место атеросклеротическая патология и/или основные компоненты метаболического синдрома (МС), СД-2 и/или гиперлипидемии. Это проявлялось в относительно высоком исходном уровне сосудистого микровоспаления,

при средней сывороточной концентрации вЧСРБ >4,5 мг/л в обеих гр. Через 12 нед. терапии олмесартаном уровень вЧСРБ снизился более чем на 20 %, в то время как снижение АД в гр. плацебо не оказывало существенного влияния на концентрацию маркеров воспаления. Таким образом, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и БРА, могут быть частично обусловлены их противовоспалительным действием, не зависящим от снижения АД [23-26]. В пользу этой гипотезы свидетельствует наличие целого ряда провоспалительных эффектов у АП II [19-21]. Возможность благоприятного терапевтического действия долгосрочного снижения уровней СРБ при блокаде рецепторов АП II также подтверждается результатами экспериментальных работ, показавших, что СРБ не только является важным биохимическим маркером воспаления, но и обладает проатерогенными свойствами. В частности, эндотелиоциты, активируемые СРБ, экспрессируют молекулы адгезии, селектины, цитокины и хемокин MCP-1 [27, 28]. СРБ также индуцирует секрецию ИЛ-6 и снижает биодоступность оксида азота в эндотелиоцитах человека [29-31]. Этот провоспалительный ответ отмечается при концентрации СРБ *in vitro* >5 мкг/мл, что намного превышает средние сывороточные уровни вЧСРБ в общей популяции [2,9,10]. В то же время, у лиц с наличием факторов ССР, таких как курение, АГ и СД уровни вЧСРБ могут быть значительно выше с достижением значений, наблюдавшихся среди пациентов. В отличие от достоверного снижения содержания вЧСРБ и других маркеров воспаления, концентрация ICAM-1 на фоне приема олмесартана не менялась. Это может указывать на специфичность противовоспалительного действия блокады рецепторов к АП II и свидетельствует о необходимости проведения дополнительных экспериментальных исследований [20].

Назначение правастатина в гр. плацебо достоверно снижало уровни ХС ЛНП, однако не оказывало значимого влияния на концентрацию маркеров вос-

паления. На первый взгляд, данные противоречат результатам недавно выполненным клиническим испытаниям с использованием правастатина и симвастатина [16-18, 32]. Эти результаты были получены при апостериорном (*post hoc*) анализе данных одного крупного, проспективного исследования, а также в ходе небольших, краткосрочных, клинических исследований [16,18,32]. Таким образом, нельзя исключить наличие систематической ошибки вследствие влияния сопутствующей терапии, нередко назначаемой кардиологическим больным (например, аспирина) [15]. Среди 1702 лиц без кардиологической патологии — участников исследования по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (CC3) Pravastatin Inflammation CRP Evaluation, прием 40 мг/сут. правастатина достоверно снижал уровень вЧСРБ (-16,9 %), однако абсолютное снижение средней сывороточной концентрации этого маркера было небольшим (-0,20 мг/л) [17]. В настоящем исследовании дополнительное назначение правастатина в гр. плацебо привело к недостоверному снижению сывороточного уровня вЧСРБ на 8,0 %, при абсолютном его снижении на 0,36 мг/л. Результаты продолжающихся крупных, проспективных, клинических испытаний терапии статинами у пациентов с повышенной сывороточной концентрацией вЧСРБ могут ответить на остающийся открытым вопрос о влиянии этих препаратов на уровни СРБ [33]. В то же время, отсутствие выраженного эффекта правастатина на целый ряд маркеров воспаления среди больных из гр. плацебо свидетельствует о том, что достоверное, долгосрочное снижение уровней вЧСРБ, вЧФНО α и ИЛ-6 на фоне 12-недельного приема олмесартана преимущественно обусловлено длительной блокадой рецепторов к АП II.

Таким образом, терапия БРА олмесартаном достоверно снижает содержание биохимических маркеров сосудистого воспаления у пациентов с ЭАГ уже к 6 нед. лечения. Эти противовоспалительные свойства, наряду с антигипертензивным действием, могут объяснять благоприятные сердечно-сосудистые эффекты БРА к АП II.

Приложение

Исследователи, выполнявшие исследование EUTOPIA (в алфавитном порядке):

Германия — K. Buchholz, D. Fliser, H. Haller, A. Hanzlik, M. Küttemeyer, L. Rehn, U. Schax;

Польша — A. Doboszynska, J. Gessek, A. Januszewicz, S. Jeka, B. Kwiatkowska, S. Liszewska-Pfeijfer, F. Monies, S. Niemczyk, A. Stochmal, A. Więcek, A. Witkowski, D. Wojciechowski;

Чехия — D. Astl, R. Cifková, Z. Grosman, K. Hrubant, L. Kadlecová, I. Karen, J. Leso, V. Zemanová, E. Zídková.

Литература

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115-26.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al, for the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.
3. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al, for the AtheroGene Investigators. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:15-21.
4. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, et al. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke.* 2003;34:58-63.
5. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, et al. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2003;167:73-9.
6. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA.* 2003;290:2945-51.
7. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, et al. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation.* 2003;108: 2993-9.
8. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-54.
9. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107:363-9.
10. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation.* 2003;107:370-1.
11. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-65.
12. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-43.
13. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003;289:1799-804.
14. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, et al. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation.* 2002;105: 564-9.
15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973-99.
16. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1999;100:230-5.
17. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al, for the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation CRP Evaluation (PRINCE). *JAMA.* 2001;286:64-70.
18. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation.* 2002;106:1447-152.
19. Mervaala EM, Muller DN, Park JK, et al. Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension.* 1999;33:389-95.
20. Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22: 1257-66.
21. Dandona P, Kumar V, Aljada A, et al. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor-kappa B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an anti-inflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88: 4496-501.
22. Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications, part 2. *Clin Chem.* 2001;47:418-25.
23. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342: 145-53.
24. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
25. Khan BV, Navalkar S, Khan QA, et al. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates the vascular oxidative state in patients with coronary artery disease. *JACC.* 2001;38:1662-7.
26. Koh KK, Ahn JY, Han SH, et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *JACC.* 2003;42: 905-10.
27. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102: 2165-8.
28. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation.* 2001; 103:2531-4.
29. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105:1890-6.
30. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002;106:913-9.
31. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2002;106:1439-41.
32. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation.* 2001;103:1933-5.
33. Ridker PM, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation.* 2003;108:2292-7.

Поступила 13/09-2010

Клиническая оценка вазодилатирующих эффектов карведилола у больных артериальной гипертензией и с избыточной массой тела/ ожирением. Результаты исследования КАМЕЛИЯ

Л.А. Соколова^{*1}, С.Ю. Марцевич², Н.П. Кутишенко²

¹Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. Санкт-Петербург, Россия; ²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. Москва, Россия

Clinical assessment of vasodilating carvedilol effects in patients with arterial hypertension and overweight/obesity: CAMELIA Study results

L.A. Sokolova^{*1}, S.Yu. Martsevich², N.P. Kutishenko²

¹I.I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. St. Petersburg, Russia; ²State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Сравнительная оценка влияния на липидный спектр, показатели углеводного и пуринового обмена двух β-адреноблокаторов (β-АБ): карведилола и метопролола тартрата у больных артериальной гипертензией (АГ) и избыточной массой тела/ожирением (ИзМТ/Ож).

Материал и методы. В исследование включены 320 пациентов: 160 из них в качестве базисной терапии получали карведилол и 160 — метопролола тартрат. Общая продолжительность лечения составила 24 нед. При этом в качестве основного параметра эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) оценивалась динамика артериального давления (АД) по отношению к исходному уровню на каждом визите и в конце исследования. Показатели безопасности терапии включали профиль нежелательных побочных эффектов (ПЭ), динамику биохимических показателей: липидный спектр, глюкоза, креатинин (Кр), мочевиная кислота (МК), электролиты K⁺ и Na⁺.

Результаты. Уже на первых контрольных визитах было отмечено достоверное снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) ($p < 0,0001$). Назначение карведилола и метопролола сопровождалось статистически значимым урежением частоты сердечных сокращений. В конце исследования было зарегистрировано снижение индекса массы тела (ИМТ), в целом на $0,39 \pm 0,07$ кг/м² ($p < 0,0001$). На фоне лечения карведилолом отмечена положительная динамика липидного спектра крови, уровня гликемии; имела место метаболическая нейтральность метопролола. Одним из новых и позитивных результатов было отсутствие нежелательного влияния на пуриновый обмен проводимой АГТ, в которой базисным препаратом был карведилол.

Заключение. Получен отчетливый антигипертензивный эффект исследуемых β-АБ разных генераций у больных АГ 1-2 с сопутствующей ИзМТ/Ож. Сравнительный анализ выявил отчетливые преимущества карведилола, β-АБ с дополнительными вазодилатирующими эффектами. Назначение карведилола предпочтительно в тех случаях, когда в схему терапии пациентов с АГ и метаболическими факторами риска (ФР) необходимо включать β-АБ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела/ожирение, метаболические показатели, карведилол.

Aim. To compare the effects of two beta-adrenoblockers (BAB) — a generic carvedilol and metoprolol tartrate — on lipid profile, carbohydrate and purine metabolism parameters in patients with arterial hypertension (AH) and overweight or obesity (OW/O).

Material and methods. The study included 320 patients, receiving carvedilol ($n=160$) or metoprolol tartrate ($n=160$) for 24 weeks. The effectiveness of antihypertensive therapy (AHT) was assessed by blood pressure (BP)

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: lasokolova@mail.ru

[¹Соколова Л.А. (*контактное лицо) — профессор кафедры госпитальной терапии, ²Марцевич С.Ю. — руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ²Кутишенко Н.П. — руководитель лаборатории клинических испытаний профилактических лекарственных препаратов].

dynamics at each visit and at the end of the study, comparing to baseline BP levels. Safety parameters included adverse event (AE) profile and biochemical parameter dynamics (lipid profile, glucose, creatinine (Cr), uric acid (UA), potassium (K⁺) and sodium (Na⁺)).

Results. As early as at the first visits, a significant reduction in baseline levels of systolic and diastolic BP (SBP, DBP) was observed ($p < 0,0001$). Both carvedilol and metoprolol therapy resulted in a significant reduction of heart rate (HR) and body mass index, BMI (by $0,39 \pm 0,07 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,0001$) at the end of the study). Carvedilol therapy was associated with improved lipid profile and glycemia parameters, while metoprolol was metabolically neutral. One of the new, positive findings was the absence of adverse effects of carvedilol-based AHT on purine metabolism.

Conclusion. In patients with Stage 1-2 AH and OW/O, a good antihypertensive effect was observed for both medications studied. The latter, due to its additional vasodilating effect, demonstrated beneficial effects on AH-associated metabolic parameters. Therefore, carvedilol should be a BAB of choice in patients with AH and metabolic risk factors.

Key words: Arterial hypertension, overweight / obesity, metabolic parameters, carvedilol.

АГ — важнейший модифицируемый ФР кардиоваскулярной патологии, в связи с чем целью ее лечения является снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Современный взгляд на АГ предполагает контроль не только повышенного АД, но и коррекцию ассоциированных с ней метаболических нарушений и, прежде всего, изменений липидного и углеводного обменов. Учитывая это, медикаментозная АГТ, по возможности, должна улучшать или, как минимум, не ухудшать показатели липидного спектра крови, уровни гликемии. В последнее время метаболические ПЭ антигипертензивных препаратов (АГП) привлекают к себе повышенное внимание.

Целенаправленные исследования показали, что большинство АГП, изменяя тканевую чувствительность к инсулину, влияют на уровень липидов и глюкозы крови. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, α -АБ улучшают чувствительность к инсулину, антагонисты Са-каналов метаболически нейтральны, диуретики же и β -АБ усугубляют инсулинорезистентность (ИР), характерную для больных АГ, особенно в сочетании с избыточной массой тела/ожирением (ИЗМТ/Ож) [1,2,6]. Механизмы неблагоприятного побочного метаболического действия β -АБ до конца не изучены. Предполагают, что этому способствует значительная прибавка в весе на фоне постоянной терапии этими препаратами [3], изменение метаболизма инсулина вследствие снижения ферментативной активности липопротеинлипазы, лецитин-холестеринацилтрансферазы [4] и, самое важное, — нарушение периферического кровообращения и повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [7]. Однако исследованиями последних лет установлено, что высокоселективные β -АБ и β -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами (целипролол, карведилол) не оказывают неблагоприятного действия на липидный и углеводный обмены [5]. При применении селек-

тивных β -АБ объяснением этому феномену служит их потенциальная возможность стимулировать β_2 -адренорецепторы, тем самым обеспечивая вазодилатацию и повышение тканевой чувствительности к инсулину. При использовании усовершенствованных форм β -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами этот эффект обеспечивается α -адреноблокадой. Результаты ряда исследований с применением неселективного β -АБ с α_1 -вазодилатирующим компонентом, карведилола, у больных АГ свидетельствуют об улучшении периферического кровообращения, снижении ОПСС и повышении на этом фоне тканевой чувствительности к инсулину [6-8]. В этой связи интерес представляет сравнение влияния неселективных β -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами и селективных β -АБ на метаболические показатели у больных АГ.

Одной из целей недавно завершившегося исследования КАМЕЛИЯ (Сравнение терапии, основанной на Карведилоле и Метопрололе у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением: многоцентровое, открытое, параллельное, ступенчатое, рандомизированное исследование, направленное на достижение целевого уровня артериального давления при длительной терапии) была сравнительная оценка влияния на липидный спектр, показатели углеводного и пуринового обменов двух β -АБ, — карведилола (Ведикардола — нового отечественного дженерического препарата фирмы ОАО «Синтез», Россия) и широко используемого в клинической практике метопролола тартрата у больных АГ с ИЗМТ/Ож [9,10].

Материал и методы

В исследование были включены 320 пациентов: 160 в качестве базисной терапии получали карведилол и 160 пациентов — метопролол. За 7-14 сут. до планируемой рандомизации пациентам отменялась АГТ. После рандомизации одна группа (гр.) пациентов получала терапию карведилолом 25 мг/сут., а другая гр. — метопролола тартрат 50 мг/сут. Была предусмотрена титрация (удвоение дозы) β -АБ, а также в дальнейшем при необходимости

Таблица 1

Эффективность терапии в различные периоды исследования: доля пациентов, достигших целевых цифр АД, %

Эффективность терапии		Гр	
		Карведилол	Метопролол
1 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	29,4	29,8
	ДАД <90 мм рт.ст.	50,6	54,4
2 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	53,8	54,4
	ДАД <90 мм рт.ст.	76,9	46,6
3 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	80,4	75,6
	ДАД <90 мм рт.ст.	92,4	91,0
4 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	88,5	89,0
	ДАД <90 мм рт.ст.	97,5	96,8
5 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	98,1	92,3
	ДАД <90 мм рт.ст.	98,7	97,4
6 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	96,2	95,5
	ДАД <90 мм рт.ст.	97,4	97,4

перевод пациентов на комбинированную терапию: последовательное назначение амлодипина (5-10 мг) (Амлорус, ОАО "Синтез", Россия) и гидрохлортиазида (Гхт) — 12,5-25 мг/сут. в обеих гр. для достижения целевого уровня АД. До назначения изучаемых препаратов и в конце исследования предусматривался контроль следующих биохимических показателей: липидного спектра, глюкозы сыворотки крови, Кр, МК, электролитов K^+ и Na^+ . Общая продолжительность лечения составила 24 нед.

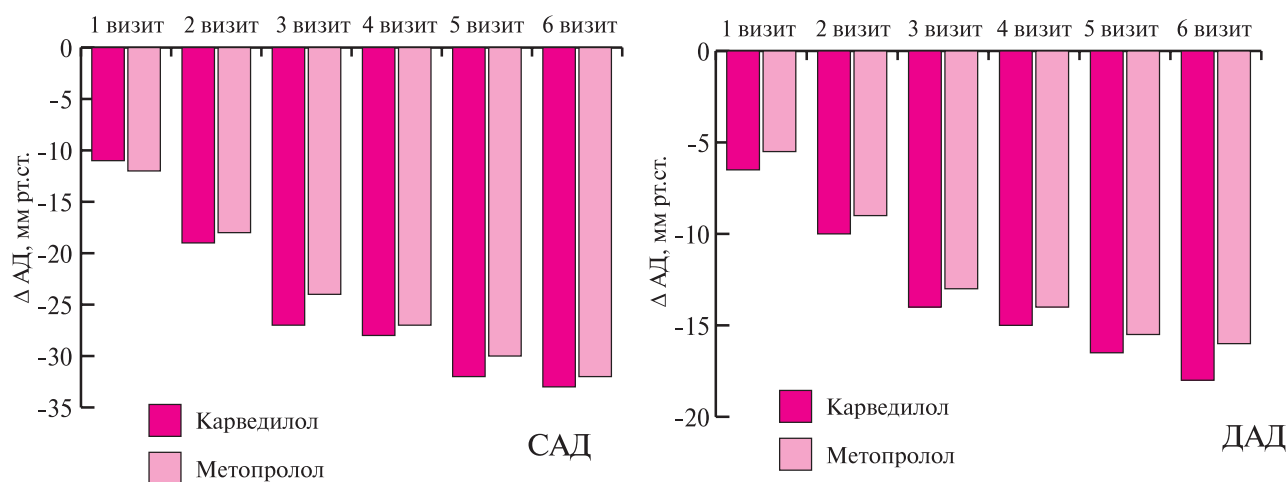
Оценивались следующие основные параметры эффективности терапии: изменение АД по отношению к исходному уровню на каждом визите и в конце исследования, а также количество пациентов, достигших "целевых" величин АД < 140/90 мм рт.ст., для больных сахарным диабетом (СД) < 130/80 мм рт.ст. Использовался дополнительный критерий эффективности — снижение ДАД < 90 мм рт.ст. Показатели безопасности терапии включали профиль нежелательных ПЭ в обеих гр., динамику биохимических показателей: липидный спектр, глюкоза, Кр, МК, электролиты K^+ и Na^+ .

Результаты оценивали с помощью системы статистического анализа и доставки информации SAS

(Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т. д.), дисперсионный анализ, так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т. д.).

Результаты

Сформированные с помощью рандомизации гр. пациентов были полностью сопоставимы по основным клиническим показателям, а также по результатам лабораторных тестов. Гр. пациентов были сбалансированы по половому составу. В данное исследование включались, главным образом, пациенты среднего возраста (51-60 лет), их доля в исследовании составила ~ 39 %. Соотношение пациентов, получавших карведилол или метопролол, в каждой возрастной гр. было также одинаковым. Значимых отличий по показателю изучаемого метаболического ФР — Ож между гр. не было: в среднем ИМТ составил $31,22 \pm 0,20$ кг/м² ($31,21 \pm 0,29$ кг/м² в гр. карведилола и $31,22 \pm 0,27$ кг/м² в гр. метопролола). До включения в исследование 73 (22,9 %) пациента не получали



Примечание: на всех визитах $p < 0,0001$; Δ — изменение показателя.

Рис. 1 Снижение САД и ДАД в различные периоды исследования.

никакой терапии, 52 (16,3 %) принимали регулярную АГТ как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии. Остальные 195 (60,8 %) пациентов лечились нерегулярно или получали АГТ в неадекватных дозах.

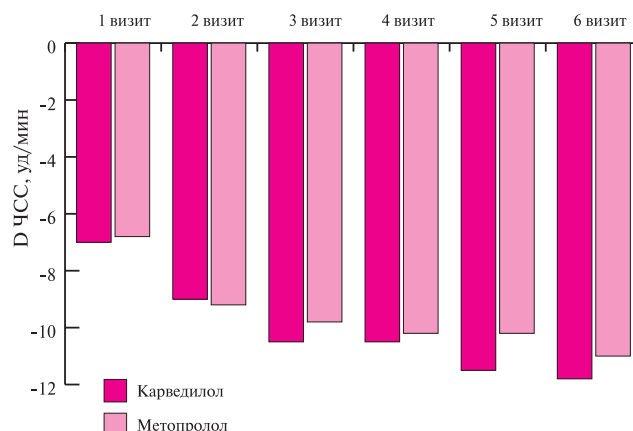
На рисунке 1 представлена динамика САД и ДАД в процессе исследования.

Уже на первых контрольных визитах было отмечено достоверное снижение САД и ДАД по отношению к исходным данным ($p < 0,0001$). Различия между изучаемыми препаратами по степени выраженности антигипертензивного эффекта не были выявлены ни на этапе плановых визитов, ни по завершении исследования ($p = 0,88$ для САД и $p = 0,61$ для ДАД) (таблица 1).

Назначение карведилола и метопролола сопровождалось статистически значимым урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на всех этапах исследования, при этом различия между гр., не носили значимого характера (рисунок 2).

Следует особо отметить, что в конце исследования было зарегистрировано снижение ИМТ по отношению к исходным показателям. В целом ИМТ снизился на $0,39 \pm 0,07$ кг/м² ($p < 0,0001$), при этом в гр. карведилола отмечено снижение ИМТ на $0,52 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,0001$), в гр. метопролола — на $0,26 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,01$).

Динамика биохимических показателей еще раз подтвердила существующее представление о метаболической нейтральности карведилола. В исследовании препарат не только не оказывал негативного влияния на показатели углеводного и липидного обменов, но и привел к положительной динамике липидного спектра крови, уровня гликемии. Исходные показатели уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и общего ХС (ОХС) были $3,82 \pm 0,09$ ммоль/л и $5,80 \pm 0,09$ ммоль/л, после 24-недельной терапии — $3,65 \pm 0,08$ ммоль/л и $5,62 \pm 0,08$ ммоль/л, соответственно ($p > 0,05$), уровни глюкозы крови до и после терапии составили $5,12 \pm 0,07$ и $4,95 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,01$). Одним из новых и позитивных результатов



Примечание: на всех визитах $p < 0,0001$; Δ — изменение показателя.

Рис. 2 Снижение ЧСС в различные периоды исследования.

исследования было отсутствие ПЭ на состоянии пуринового обмена проводимой АГТ, в которой базисным препаратом был карведилол (таблица 2).

Обсуждение

Результаты исследования КАМЕЛИЯ подтвердили высокую эффективность и безопасность АГТ, основанной на β-АБ — селективном метопрололе и неселективном с дополнительными вазодилатационными свойствами карведилоле. Сравнительный анализ влияния этих препаратов на метаболические показатели, ассоциированные с АГ, прежде всего, липидный спектр и уровень гликемии крови, свидетельствовал об отсутствии негативных сдвигов изучаемых параметров.

Более того, на фоне терапии, основанной на карведилоле, отмечены статистически значимые положительные сдвиги углеводного обмена и отчетливая тенденция к улучшению показателей липидного спектра крови и пуринового обмена, — снижение уровней ЛНП, ОХС и МК.

Объяснение полученным положительным результатам лежит в первую очередь в профиле фармакологического действия препарата: периферическая вазодилатация, обусловленная α₁-адренергической блокадой, повышает чувствительность тканей к инсулину и, как

Таблица 2
Биохимические показатели на фоне базисной терапии карведилолом и метопрололом ($M \pm m$)

Показатель	Гр			
	Карведилол		Метопролол	
	Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
ОХС, ммоль/л	$5,80 \pm 0,09$	$5,62 \pm 0,08$	$5,82 \pm 0,09$	$5,73 \pm 0,09$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,82 \pm 0,09$	$3,65 \pm 0,08$	$3,78 \pm 0,09$	$3,74 \pm 0,09$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,22 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,02$	$1,25 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,03$
ТГ, ммоль/л	$1,64 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,05$	$1,73 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,06$
Глюкоза, ммоль/л	$5,12 \pm 0,07$	$4,95 \pm 0,06^{**}$	$5,21 \pm 0,07$	$5,15 \pm 0,07$
МК, ммоль/л	$308,2 \pm 6,7$	$291,4 \pm 6,1^{***}$	$283,9 \pm 6,7$	$291,5 \pm 8,2$
Кр, ммоль/л	$83,1 \pm 1,3$	$81,76 \pm 1,11$	$82,7 \pm 1,3$	$83,5 \pm 1,83$
Калий, ммоль/л	$4,37 \pm 0,03$	$4,38 \pm 0,03$	$4,41 \pm 0,03$	$4,39 \pm 0,03$

Примечание: Хс-Холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

следствие, приводит к улучшению липидного профиля и показателей углеводного и пуринового обменов.

Известно, что АГ у большинства пациентов связана со снижением чувствительности тканей к инсулину, хотя уровни гликемии могут оставаться в норме. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована тесная взаимосвязь между ИР и уровнем активности симпатической нервной системы: гиперсимпатикотония обуславливает повышение ОПСС, что ведет к развитию ИР и связанным с ней метаболическим нарушениям [11,12]. Эта гипотеза в клинической практике подтверждается тем, что лекарственные препараты, снижающие ОПСС, улучшающие периферический кровоток (α_1 -адреноблокаторы) повышают тканевую чувствительность к инсулину. Следует отметить, что α_1 -АБ сегодня не используются в качестве препаратов первого ряда в лечении АГ в связи с их известным ограничением — рефлекторной тахикардией, обусловленной β -адреностимуляцией. Карведилол, обладая помимо α_1 -адреноблокирующим свойством, неселективным β -адреноблокирующим действием, лишен этих нежелательных явлений. Таким образом, карведилол отличается наиболее широким спектром блокирующего симпатические влияния действия — β_1 -, β_2 -, α_1 -рецепторной блокадой. Уникальность фармакодинамических свойств карведилола состоит еще в том, что, являясь полноценным адренергическим ингибитором с β_1 -, β_2 -, α_1 -блокирующим эффектом, он обладает дополнительными антиокислительными, антипролиферативными и антиапоптотическими свойствами [13]. Эти свойства препарата обеспечивают восстановление нарушенной функции эндотелия, тем самым способствуя реализации эффекта вазодилатации, улучшения периферического кровотока, повышения тканевой чувствительности к инсулину. Многочисленные клинические исследования по изучению фармакологических эффектов карведилола подтверждают эти данные [14]. Клинико-экспериментальное исследование [6] выявило увеличение инсулинозависимого поглощения глюкозы на 14 % во время гиперинсулинемического клэмп-теста после 3-месячного лечения карведилолом. Этот факт демонстрирует способность препарата оказывать благоприятный эффект на обмен глюкозы и, следовательно, целесообразность применения его у больных с метаболическими нарушениями. Результаты исследования КАМЕЛИЯ подтверждают это положение: на фоне приема карведилола отмечены статистически значимое снижение уровня гликемии и четкая тенденция к уменьшению содержания ОХС и ХС ЛНП. Таким образом, вазодилатационные свойства карведилола и связанные с ними антиокислительные и антипролиферативные эффекты, улучшая периферическую гемодинамику, повышают тканевую чувствительность к инсулину и, как следствие, улучшают метаболические показатели, — прежде всего, липидного и углеводного обменов.

Теоретически описанные и подтвержденные клинической практикой эффекты карведилола при длительном его применении могут оказывать положительное влияние на риск развития ССО.

Следует отметить, что по завершении исследования КАМЕЛИЯ отмечено снижение МТ в обеих гр. пациентов, в большей степени в гр., карведилола. Это наблюдение требует специального анализа. Первое возможное объяснение связано с условиями проведения клинического испытания: пациенты, участвующие в нем, получали рекомендации от врачей о соблюдении правильного образа жизни, диеты, что привело в течение 6-месячной терапии к ожидаемым результатам. Однако, положительное влияние карведилола на ИзМТ параллельно с улучшением липидного профиля, снижением уровня гликозилированного гемоглобина отмечено и в других исследованиях [15]. Снижение ИМТ у исследуемых пациентов также могло повлиять на динамику метаболических показателей: уменьшение МТ при Ож снижает ОПСС, улучшает периферический кровоток, что тесно коррелирует с улучшением чувствительности тканей к инсулину.

Высокая эффективность и безопасность карведилола позволяют использовать его при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. у пациентов с инфарктом миокарда и явлениями сердечной недостаточности. Популярность оригинального препарата карведилола послужила причиной появления на российском фармацевтическом рынке довольно большого количества дженериков этого препарата. Отечественный дженерик карведилола — Ведикардол продемонстрировал в более ранних исследованиях не только фармакокинетическую эквивалентность, но и показал, что является терапевтически эквивалентным оригинальному препарату при сходном профиле безопасности у пациентов с АГ [16,17].

Заключение

Результаты исследования КАМЕЛИЯ свидетельствуют об отчетливом антигипертензивном эффекте исследуемых β -АБ разных генераций: селективного метопролола тартрата и неселективного с β_1 -, β_2 - и α_1 -блокирующим эффектом карведилола у больных АГ 1-2 степени с сопутствующей ИзМТ/Ож. При этом сравнительный анализ влияния проводимой терапии на метаболические показатели, ассоциированные с АГ (изменения липидного профиля, показателей углеводного, пуринового обменов), выявил отчетливые преимущества карведилола — β -АБ с дополнительными вазодилатирующими эффектами. Таким образом, назначение карведилола предпочтительно в тех случаях, когда в схему терапии пациентов с АГ и метаболическими ФР необходимо включать β -АБ.

Литература

1. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensives on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 (Suppl. 4): 39-47.
2. Lind L, Berne C, Pollare T, et al. Metabolic effect of isradipin as monotherapy or in combination with pindolol during long term antihypertensive treatment. *J Intern Med* 1994; 236: 37-42.
3. Rossner S, Taylor CI, Byington RP, et al. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *Brit Med J* 1990; 300: 901-3.
4. Rabkin SW. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 286-91.
5. Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effect of antihypertensive treatment with pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Pressure* 1992; 92-101.
6. Jacob S, Rett K, Wiekmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two betablocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol- metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-94.
7. Lind L, Lithell H. Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comprising hypertension, hyperlipidemia and hyperinsulinemia. *Am Heart J* 1993; 125: 1494-7.
8. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effect of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
9. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. *РФК* 2008; 5: 34-8.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. от имени рабочей группы по проведению исследования КАМЕЛИЯ. Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. *РФК* 2009; 1: 23-7.
11. Julius S, Jamerson K. Sympathetics, insulin resists and coronary risk in hypertension: the "chicken-and-egg" question. *J Hypertens* 1994; 12: 495-502.
12. Lembo J, Vecchione C, Laccarino G, et al. The crosstalk between insulin and the sympathetic nervous system: possible implications in the pathogenesis of essential hypertension. *Blood Pressure* 1996; 51(Suppl.1): 38-42.
13. Lysko PG, Webb SL, Gu IL, et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(2): 277-81.
14. Stienen U, Meyer-Sabellek W. Hemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach. *Clin Invest* 1992; 70(Suppl.1): S65-72.
15. Shultz GE, Sabin GV, Janitzki J, et al. Treatment of essential hypertension with carvedilol. *Perfusion* 2003; 16: 424-9.
16. Красных Л.М., Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кулес В.Т. Определение относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов карведилола — Ведикардола и Дилатренда. *Трудный пациент* 2006; 10: 15-7.
17. Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препарата карведилола у больных артериальной гипертензией 1-2 степени. *РФК* 2008; 3: 39-44.

Поступила 10/09-2010

Сравнительная оценка эффективности влияния двух лечебных комплексов на активность сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзию сосудов глаза

И.Н. Медведев*, О.А. Даниленко

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ. Курск, Россия

Comparative effects of two therapeutic complexes on vascular wall activity in patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and recent ocular vessel occlusion

I.N. Medvedev*, O.A. Danilenko

Kursk Institute of Social Education, Russian State Social University Branch. Kursk, Russia

Цель. Сравнительная оценка эффективности коррекции функции сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией (АГ) при метаболическом синдроме (МС), перенесших окклюзию сосудов глаза, при лечении вальсартаном или лозартаном в сочетании с пиоглитазоном и немедикаментозными средствами.

Материал и методы. Под наблюдением находились 47 больных АГ 1-2 степени, риск 4 (критерии ДАГЗ 2008), в т.ч. 20 мужчин и 27 женщин, средний возраст $47,9 \pm 1,7$ года. Группу (гр.) контроля составили 25 здоровых людей аналогичного возраста. Определяли липидный профиль, ПОЛ плазмы и активность сосудистого гемостаза. Больные были разделены на 2 гр. С целью коррекции АГ 24 пациента принимали вальсартан в дозе 160 мг/сут., 23 — лозартан в дозе 100 мг/сут. Всем пациентам назначали пиоглитазон в дозе 30 мг/сут. + немедикаментозная терапия.

Результаты. Вальсартан, способен нормализовать функцию сосудистой стенки за 4 мес. лечения; при продолжении приема препарата сохраняется достигнутый положительный эффект до конца наблюдения (12 мес.). Лозартан улучшает, но не нормализует функцию сосудистой стенки через 4 мес. лечения.

Заключение. Применение комплекса немедикаментозной терапии более эффективно действует на сосудистый гемостаз у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза в случае включения в него вальсартана и менее эффективен при лозартане.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сосудистая стенка, комплексное лечение, вальсартан, лозартан, тромбоз сосудов глаза.

Aim. To compare the effects of two therapeutic complexes (valsartan or losartan in combination with pioglitazone and non-pharmaceutical intervention) on vascular wall function in patients with arterial hypertension (AH), metabolic syndrome (MS), and recent ocular vessel occlusion.

Material and methods. In total, the study included 47 patients (20 men, 27 women) with Stage 1-2 AH, Risk 4 (2008 DASH criteria). Mean age of the participants was $47,9 \pm 1,7$ years. The age-matched control group included 25 healthy volunteers. Lipid profile, plasma lipid peroxidation, and vascular hemostasis parameters were assessed. To control blood pressure (BP) levels, 24 patients were administered valsartan (160 mg once a day), and 23 received losartan (100 mg once a day). All patients received pioglitazone (30 mg once a day) and non-pharmaceutical intervention.

Results. The four-month complex therapy with valsartan normalised vascular wall function in AH patients with MS and ocular vessel occlusion. The complex therapy with losartan improved, but not normalized vascular wall function. The subsequent poor compliance with non-pharmaceutical therapy, even with continuing pharmaceutical treatment, reduced the beneficial effect of the complex therapy, which could be explained by persisting thrombosis risk in this clinical group.

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: zsyu@046.ru

Тел.: 8-910-273-22-63

[Медведев И.Н. (*контактное лицо) — зав. кафедрой адаптивной физической культуры и спорта, О.А. Даниленко — врач-офтальмолог Курской областной больницы микрохирургии глаза]

Conclusion. The complex intervention was more effective in combination with valsartan, and less effective in combination with losartan, in improving vascular hemostasis.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, vascular wall, complex therapy, valsartan, losartan, ocular vessel occlusion.

Артериальная гипертензия (АГ) в последние десятилетия все чаще поражает население экономически развитых стран, нередко сочетаясь с метаболическим синдромом (МС). Это способствует ослаблению функций сосудистой стенки, создавая условия для возникновения внутрисосудистого тромбообразования различной локализации. При этом окклюзионные поражения сосудов глаз, нередко ведущие к слепоте, развиваются у больных АГ при МС с частотой $>12\%$ [6]. Не вызывает сомнений, что такое состояние требует комплексной коррекции, способной эффективно повышать антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную функции у данного контингента больных. В этой связи при выборе антигипертензивных препаратов (АГП) для комплексной терапии необходимо учитывать не только их антигипертензивное действие, но и способность позитивно влиять на функции сосудистой эндотелия. В настоящем исследовании оценивалась эффективность двух вариантов комплексной терапии: сочетание гипогликемического препарата, пиоглитазона, немедикаментозной коррекции, включающей диетотерапию и дозированные физические нагрузки (ФН), а также современные АГП — блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).

Цель работы — сравнительная оценка эффективности коррекции функции сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, вальсартаном или лозартаном в сочетании с пиоглитазоном и немедикаментозными средствами лечения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 47 больных АГ 1–2 степени (ст.), риск 4 (критерии ДАГЗ, 2008). Все включенные в исследование пациенты случайным образом были разделены на 2 равные, сравнимые, однородные группы (гр.). I гр. составили 24 больных (средний возраст $47,4 \pm 2,4$ года), в т.ч. 9 мужчин и 15 женщин, II гр. — 23 больных (средний возраст $48,5 \pm 1,8$ года), в т.ч. 11 мужчин и 12 женщин. Пациенты прошли первичное обследование при выписке из офтальмологического стационара, где они проходили стандартное комплексное местное и общее лечение. Распределение больных по гр. было случайным, путем раскладывания перевернутых протоколов исследований, чтобы исключить субъективный компонент. У больных обеих гр. отмечалась АГ при МС, состоящим из нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), гиперлипидемии (ГЛП) IIб типа, абдоминального ожирения (АО) — индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) $> 0,85$ у женщин и $> 1,0$ у мужчин. Гр. контроля (ГК) составили 25 здоровых людей аналогичного возраста.

Взятие крови для анализа производили после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом с набором фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) набором фирмы “Лахема” Чешской республики, ХС ЛНП рассчитывали по Friedwald W, et al. [12], ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [11, 13]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед”, ацилгидроперекисей (агп) [8] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [7]. У всех обследованных определяли активность антитромбина III [5] до венозной окклюзии и в условиях искусственно созданной ишемии, вызывающей секрецию сосудистой стенкой в кровь дополнительной порции антитромбина III [3] с вычислением индекса антикоагуляционной активности стенки сосудов (ИАКАСС). Для изучения влияния сосудистой стенки на фибринолитическую активность (ФА) крови использован метод определения стимулированного эуглобулинового лизиса, основанного на потенциальной способности стенки сосуда выбрасывать в кровь в условиях ишемии тканевой активатор плазминогена [4] с вычислением индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС).

Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производили в камере Горяева. Агрегационная способность тромбоцитов исследовалась визуальным микрометодом [10] по Шитиковой А.С. (1999) с использованием в качестве индукторов аденозиндифосфата (АДФ) ($0,5 \times 10^{-4} \text{ М}$), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125 \text{ ед/мл}$), ристомидина ($0,8 \text{ мг/мл}$), адреналина ($5 \times 10^{-6} \text{ М}$) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3} \text{ М}$), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Антиагрегационная активность стенки сосуда оценивалась по торможению агрегации тромбоцитов (АТ) со всеми использованными индукторами [2] на фоне временной венозной окклюзии. С целью коррекции артериального давления (АД) 24 больным назначали препарат вальсартан в дозе 160 мг/сут. однократно, 23 больным — лозартан в дозе 100 мг/сут. однократно. Для оптимизации углеводного и липидного обменов всем пациентам назначали пиоглитазон в дозе 30 мг/сут. однократно и немедикаментозную терапию: гипокалорийную диету и посильные регулярные физические нагрузки (ФН) [9]. Пациенты не получали статинов в связи с тем, что в данной работе ставили задачу оценить влияние сочетаний пиоглитазона, как средства, нормализующего углеводный обмен, гипокалорийной диеты и дозированных ФН, оптимизирующих липидный и углеводный обмены в сочетании с распространенными лекарствами

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей больных на фоне двух оцениваемых видов комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, М±m						ГК n=25, M±m
	Вальсартан в составе комплексной терапии, n=24			Лозартан в составе комплексной терапии, n=23			
	Исходные значения	4мес	12 мес	Исходные значения	4 мес	12 мес	
МТ, кг	89,8±0,23 p<0,01	81,8±0,26 p ₁ <0,01	85,5±0,41 p ₂ <0,01	90,6±0,35 p<0,01	82,3±0,32 p ₁ <0,01	84,9±0,56 p ₂ <0,05	72,4±0,42
Рост, м	1,69±0,006 *	1,69±0,006 *	1,69±0,006 *	1,69±0,01 *	1,69±0,01 * *	1,69±0,01 *	1,70±0,002
ИМТ, кг/м²	33,4±0,08 p<0,01	29,2±0,09 p ₁ <0,01	31,3±0,06 * *	33,8±0,06 p<0,01	29,6±0,08 p ₁ <0,01	31,8±0,07 * *	24,8±0,04
ОТ, см	106,4±0,33 p<0,01	82,7±0,5 p ₁ <0,01	95,5±0,8 p ₂ <0,01	105,5±0,25 p<0,01	82,2±0,29 p ₁ <0,01	96,2±0,4 p ₂ <0,01	74,5±0,56
ОБ, см	87,9±0,29 p<0,01	85,8±0,15 * *	86,8±0,27 * *	88,6±0,18 p<0,01	85,3±0,8 * *	86,3±0,3 *	86,2±0,25
ОТ/ОБ	1,21±0,004 p<0,01	0,96±0,008 p ₁ <0,05	1,10±0,07 p ₂ <0,05	1,19±0,004 p<0,01	0,96±0,009 p ₁ <0,05	1,15±0,05 * *	0,86±0,002

Примечание: p — достоверность различий показателей между ГК и исходным состоянием больных; p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, * — достоверность отсутствует.

современной группы АГП — БРА: вальсартаном или лозартаном.

Пиоглитазон был включен в исследование вследствие его нормализующего влияния на инсулинорезистентность (ИР), тем самым понижая степень или устраняя НТГ. Установлено, что пиоглитазон способен достоверно уменьшать уровень ХС ЛНП, ТГ, повышая содержание ХС ЛВП, т. е. влияя на основные компоненты МС. Эти эффекты пиоглитазона дополнительно могут объяснять отсутствие статинов в комплексном лечении. Клинические и лабораторные показатели оценивались в начале лечения, через 2 и 4 мес. и еще через 8 мес. при нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

При наблюдении за больными в течение 12 мес., побочных эффектов (ПЭ) терапии не выявлено. Исходные цифры АД у пациентов составляли — систолическое (САД) — 158,2±1,6 мм рт.ст. и 160,3±1,3 мм рт.ст., диастолическое (ДАД) — 97,8±1,2 мм рт.ст. и 98,9±1,22 мм рт.ст., в I и II гр., соответственно. Через 2 нед. лечения АД стабилизировалось у пациентов обеих гр. на уровне: САД — 128,4±0,2 мм рт.ст. и 130,2±1,4 мм рт.ст., ДАД — 88,4±0,4 мм рт.ст. и 87,4±1,2 мм рт.ст., сохраняясь на этом уровне до конца наблюдения.

Антропометрические показатели на фоне проводимой терапии подверглись статистически значимой положительной динамике в обеих гр. к 4 мес. наблюдения (таблица 1).

У больных обеих гр. в начале исследования выявлена ГЛП IIб типа, с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы. Исходные показатели липидного спектра плазмы крови

у пациентов сравниваемых гр., не имели достоверных различий (таблица 2). В гр. пациентов, получавших вальсартан, достоверная положительная динамика всех показателей липидного спектра плазмы крови достигнута к 4 мес. терапии при отсутствии дальнейшей достоверной динамики уровня липидов вследствие сохранения достигнутых результатов до конца наблюдения. Содержание в плазме через 4 мес. составляло 1,66±0,03 Д233/1 мл, через год — 1,69±0,04 Д233/1 мл, ТБК-активные продукты — 3,42±0,06 и 3,40±0,04 мкмоль/л, соответственно. При использовании лозартана к 4 мес. терапии также наблюдалась достоверная положительная динамика всех показателей липидного спектра, но, по-прежнему, они достоверно отличались от ГК. К 12 мес. лечения происходило дополнительное снижение липидного спектра с исчезновением межгрупповых различий с гр. вальсартана.

Активность антитромбина III в плазме крови у больных обеих гр. перед началом лечения не имела достоверных различий и была снижена до и после пробы с временной венозной окклюзией, обуславливая низкий уровень ИАКАСС, — 1,15±0,06 и 1,10±0,03, в I и II гр., соответственно (в ГК 1,48±0,02). К 4 мес. комплексного лечения активность антитромбина III до компрессии при применении вальсартана достоверно увеличилась на 16,5 %, после пробы с венозной окклюзией на 52,5 %, тем самым приблизившись к ГК, с достоверным нарастанием ИАКАСС до 1,49±0,04 (p₁<0,01). Применение лозартана увеличило аналогичные показатели на 11,2 % и 17 %, соответственно, при увеличении ИАКАСС до 1,26±0,08 (p₁<0,01). Несмотря на дальнейшее нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции, применение вальсартана способствовало сохранению достигнутых результатов до конца наблюдения; в гр. лозартана достигнутые результаты были нестабильны, имели тенденцию к снижению, что указывало на сохранение тром-

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра плазмы крови на фоне двух оцениваемых видов комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, М±m						ГК, n=25, М±m
	Вальсартан в составе комплексной терапии, n=24			Лозартан в составе комплексной терапии, n=23			
	Исходные значения	4 мес.	12 мес.	Исходные значения	4 мес.	12 мес.	
ОХС, ммоль/л	6,10±0,02 p<0,01	4,85±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	4,76±0,04 * *	6,12±0,002 p<0,01	5,73±0,02 p ₁ <0,01	4,96±0,04 p ₂ <0,01	4,79±0,02
ХС ЛВП, ммоль/л	1,16±0,02 p<0,01	1,54±0,002 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,50±0,001 * *	1,21±0,003 p<0,01	1,43±0,01 p ₁ <0,01	1,51±0,02 p ₂ <0,01	1,53±0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,86±0,04 p<0,01	2,58±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	2,54±0,04 * *	3,81±0,04 p<0,01	3,38±0,03 p ₁ <0,01	2,71±0,02 p ₂ <0,01	2,56±0,03
ХС ЛОНП, ммоль/л	1,08±0,002	0,73±0,04 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	0,72±0,06 * *	1,10±0,013 p<0,01	0,92±0,01 p ₁ <0,01	0,74±0,04 p ₂ <0,01	0,7±0,002
ТГ, ммоль/л	2,38±0,04	1,61±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,58±0,02 * *	2,42±0,06 p<0,01	2,03±0,02 p ₁ <0,01	1,64±0,02 p ₂ <0,01	1,56±0,01
ОЛ, г/л	8,79±0,05	5,40±0,04 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	5,30±0,06 * *	8,57±0,02 p<0,01	6,43±0,03 p ₁ <0,01	5,31±0,03 p ₂ <0,01	5,26±0,04
Коэффициент атеро- генности плазмы	3,32±0,04	1,67±0,01 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,69±0,04 * *	3,15±0,10 p<0,01	2,36±0,04 p ₁ <0,01	1,79±0,01 p ₂ <0,01	1,67±0,02
АГП плазмы, Д233/1 мл	3,18±0,04	1,66±0,03 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,63±0,01 * *	3,26±0,02 p<0,01	2,18±0,04 p ₁ <0,01	1,68±0,02 p ₂ <0,01	1,62±0,02
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,44±0,06	3,42±0,06 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	3,40±0,04 * *	5,49±0,04 p<0,01	4,12±0,02 p ₁ <0,01	3,42±0,03 p ₂ <0,01	3,38±0,06
Антиокислительный потенциал плазмы, %	19,8±0,4	36,4±0,02 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	36,6±0,02 * *	20,3±0,03 p<0,01	28,6±0,012 p ₁ <0,01	35,7±0,04 p ₂ <0,01	36,8±0,03

Примечание: p — достоверность различий показателей между ГК и исходным состоянием больных; p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, * — достоверность отсутствует; p₃ — достоверность различий результатов лечения между гр.

богенной опасности. При этом в исходе у больных обеих гр. отмечено значительное угнетение ФА сосудистой стенки, время лизиса фибринового сгустка (ВЛФС) было увеличено до 9,2±0,4 мин и до 9,3±0,2 мин, составляя на фоне временной венозной окклюзии 7,6±0,41 мин и 7,8±0,03 мин в I и II гр., соответственно, обуславливая соответствующее снижение уровня ИФАСС до 1,20±0,02 и 1,19±0,04 (в ГК 1,49±0,40). В результате 4-месячной коррекции вальсартаном в комплексном лечении достигнуто снижение ВЛФС до и после компрессии до уровня нормы с увеличением ИФАСС до 1,47±0,4 при сохранении достигнутых результатов до конца наблюдения (1 год). Применение лозартана в составе аналогичного комплекса к 4 мес. терапии привело к снижению ВЛФС, но не достигая контрольных значений до и после компрессионной пробы. Нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции в дальнейшем привело к снижению ФА стенки сосуда (таблица 3).

АТ на фоне венозной окклюзии в исходном состоянии у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, оказалась ускоренной в обеих гр. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена: 27,6±0,06с

и 28,2±0,10с, в I и II гр., соответственно, в ГК — 48,9±0,09 с; несколько медленнее с АДФ и ристомидином, еще позднее с H₂O₂ — 39,2±0,12 с и 38,7±0,04 с, в I и II гр., соответственно, в ГК — 77,8±0,12 с; тромбином — 46,2±0,12 с и 45,8±0,09 с в I и II гр., соответственно, в ГК — 84,2±0,12 с. Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина — 89,2±0,09 с и 88,4±0,12 с в I и II гр., соответственно, в ГК — 167,6±0,15 с. Сочетание индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки способствовало выраженному их взаимопотенцированию с ускорением АТ у больных обеих гр. вдвое быстрее, чем в ГК.

Применение вальсартана в комплексной терапии обусловило положительную динамику сосудистого гомеостаза, начиная с 2 мес. лечения с нормализацией показателей к 4 мес. При венозной окклюзии к 4 мес. отмечено замедление АТ, характерное для ГК, сохранившееся до конца наблюдения (12 мес.). Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда к 4 мес. обнаружена для ристомидина и коллагена — 46,4±0,08 с и 48,3±0,15 с, соответственно, с сохра-

Таблица 3

Антикоагулянтная и фибринолитическая активности сосудистой стенки на фоне двух оцениваемых видов комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей, М±m						ГК, n=25, М±m
	Вальсартан в составе комплексной терапии, n=24			Лозартан в составе комплексной терапии, n=23			
	Исходные значения	4 мес.	12 мес.	Исходные значения	4 мес.	12 мес.	
Активность антитромбина III в плазме до компресси- онной пробы, %	81,8±0,04 p<0,01	98,3±0,09 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	99,2±0,1 * p ₃ <0,01	83,2±0,08 p<0,01	94,4±0,03 p ₁ <0,01	89,7±0,06 p ₂ <0,05	99,8±0,30
Активность антитромбина III в плазме после комп- рессионной пробы, %	94,4±0,06 p<0,01	146,9±0,15 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	132,2±0, p ₂ <0,01 p ₃ <0,01	92,1±0,3 p<0,01	119,3±0,04 p ₁ <0,01	111,2±0,2 p ₂ <0,01	147,6±0,6
ИАКАСС	1,15±0,06 p<0,01	1,49±0,04 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	1,33±0,06 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	1,10±0,03 p<0,01	1,26±0,08 p ₁ <0,01	1,24±0,09 *	1,48±0,02
ВЛФС до компрессии, мин	9,2±0,40 p<0,01	8,8±0,40 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	8,6±0,20 p ₂ <0,05 P ₃ <0,01	9,3±0,2 p<0,01	9,1±0,20 p ₁ <0,01	9,1±0,4 *	8,8±0,10
ВЛФС после компрессии, мин	7,6±0,41 p<0,01	6,0±0,20 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	6,2±0,40 * P3<0,05	7,8±0,03 p<0,01	7,1±0,04 p ₁ <0,01	7,2±0,04 *	5,9±0,20
ИФАСС	1,20±0,30 p<0,01	1,47±0,20 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	1,39±0,20 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01	1,19±0,04 p<0,01	1,27±0,4 p ₁ <0,01	1,26±0,4 *	1,49±0,40

Примечание: p — достоверность различий показателей между ГК и исходным состоянием больных; p₁ — достоверность различий исходных данных и результатов 4 мес. лечения, p₂ — достоверность различий результатов 4-месячного и 12-месячного лечения, * — достоверность отсутствует; p₃ — достоверность различий результатов лечения между гр.

нением данной тенденции 8 мес. — 44,1±0,09 с и 46,9±0,08 с. Применение лозартана и пиоглиитазона в комплексной терапии также обусловило положительную динамику сосудистого гемостаза к 4 мес. лечения, однако, нормализации исследуемых показателей не наступало. Дальнейшее наблюдение за пациентами на фоне комплексного лечения при нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции выявило отрицательную динамику достигнутых результатов. Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии стенки сосуда к 4 мес. отмечена для коллагена — 41,4±0,04 с, при исследовании через год — 37,7±0,04с. Медленнее АТ развивалась у больных под влиянием АДФ — 59,3±0,06 с к 4 мес. и 50,9±0,04 с к году; ристомицина — 60,9±0,04 с, к году — 56,2±0,04с, Н₂O₂ — 63,6±0,02 с к 4 мес. и 48,8±0,06 с к году. На фоне искусственного венозного застоя тромбиновая и адреналиновая АТ также замедлились, но не достигали контрольных значений: тромбиновая — 75,2±0,04 с и 63,8±0,06 с, к 4 и 12 мес., соответственно, адреналиновая — 128,3±0,04 с и 113,7±0,04 с, соответственно. При сочетании индукторов, к 4 мес. лечения отмечена достоверная положительная динамика времени АТ при достоверном ее отличии от ГК. При исследовании через год, также наблюдалось снижение достигнутых результатов. АТ при сочетании АДФ+адреналин, через 4 и 12 мес. — 42,2±0,01 с и 37,4±0,05 с (в ГК 51,9±0,31с), АДФ+коллаген — 33,3±0,04 с и 29,1±0,02 с (в ГК 38,4±0,12 с), адреналин+коллаген — 32,8±0,04 с и 28,7±0,12 с (в ГК 44,9±0,09 с), соответственно.

Таким образом, применение двух лечебных комплексов оказывает достоверное позитивное влияние на некоторые показатели сосудистого гемостаза у больных с достоверным преимуществом и через 4 мес. и через 12 мес. вальсартана.

Обсуждение

Обменные нарушения при МС носят сложный характер, сопровождаясь неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Изменения липидного спектра крови и активация ПОЛ снижают антиагрегационную активность стенки сосудов, приводя к росту АТ, что было показано при применении различных индукторов in vitro. При этом отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда (ФВ), косвенно зарегистрированного по ускорению АТ с ристомицином. Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление в стенке сосуда обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилатора и антиагреганта — простациклина. Это подтверждено высокой активностью АТ на фоне временной венозной окклюзии с сочетаниями индукторов АТ, имеющих место в кровотоке. Малая динамика АТ при сочетании индукторов и ВАТ у пациентов на фоне временной ишемии сосудистой стенки свидетельствует о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности, свидетельствуя о высоком риске повторного тромбообразования.

Применение у включенных в исследование больных оцениваемых комплексов лечения, разли-

чающихся назначаемым АГП — БРА (вальсартан или лозартан), привело к нормализации АД и липидного обмена. Применение в составе лечебного комплекса вальсартана позволило нормализовать липидный спектр крови к 4 мес., тогда как включение лозартана обеспечило данный эффект только к 12 мес. лечения. Нестрогое соблюдение немедикаментозного лечения в случае применения в качестве АГП вальсартана не сопровождалось достоверной динамикой нормализации липидного профиля. Эти результаты позволяют считать вальсартан препаратом, способным в значительной степени потенцировать гиполипидемический эффект лечебного комплекса из пиоглитазона, гипокалорийной диеты и дозированных ФН даже в случае нестрогого соблюдения двух последних составляющих. Вероятно, во многом за счет такого эффекта только в гр. больных, получавших вальсартан, удалось нормализовать сосудистый гемостаз, тогда как включение лозартана в лечебный комплекс лишь его улучшило.

Замедление АТ без венозной окклюзии и на ее фоне, во многом связано с ослаблением интенсивности ПОЛ крови, облегчая функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе. Уменьшение адгезивной способности тромбоцитов во многом обусловлено понижением синтеза ФВ в стенке сосуда на фоне лечения. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода в результате лечения указывает на рост активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, способствуя восстановлению чувствительности кровяных пластинок к дезагрегационным влияниям стенки сосудов. Частично сохраняющийся у больных, прини-

мавших лозартан, комплекс патологических изменений связан с недостаточной динамикой продукции сосудистой стенкой антитромбина III и тканевого активатора плазминогена на фоне венозного застоя, указывая на сохранение тромбогенного риска. Достигнутые к 4 мес. терапии комплексом с лозартаном результаты оказались нестойкими и имели отрицательную динамику в дальнейшем при нестрогом соблюдении немедикаментозной коррекции.

Выводы

Применение лечебного комплекса, в состав которого входит вальсартан, способен нормализовать у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, функцию сосудистой стенки за 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии при продолжении приема препарата сохраняет достигнутое улучшение липидного состава плазмы, активности в ней ПОЛ и гемостатических функций стенки сосудов до конца наблюдения (12 мес.). Вероятно, это связано с потенцирующим эффектом вальсартана на действие комплекса из пиоглитазона, гипокалорийной диеты и дозированных ФН.

Использование в составе лечебного комплекса лозартана несколько улучшает, но не нормализует липидный спектр крови, ПОЛ и функцию сосудистой стенки за 4 мес. лечения. Последующее нестрогое соблюдение немедикаментозного компонента терапии, несмотря на постоянный прием препарата, приводит к достоверному снижению достигнутого положительного эффекта лечения, что указывает на сохранение тромбогенного риска у этой категории больных.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб. Изд-во СПб ГМУ 1999; 203 с.
2. Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека. Лаборат дело 1983; 6: 17-20.
3. Балуда, В.П. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза. Гемат трансф 1987; 9: 51-3.
4. Балуда, В.П., Деянов И.И. Значение определения анти-тромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбоза. Кардиология 1988; 5: 103-5.
5. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза. Москва "Ньюдиамед — АО" 1999; 217 с.
6. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром X. Часть I. История вопроса и терминология. Эффер тер 2000; 6 (2): 3-15.
7. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск 2000; 167 с.
8. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабор дело 1983; 3: 33-6.
9. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней. Москва 2004; 290 с.
10. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов в кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб. 1999; 117 с.
11. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19: 3-11.
12. Fridwald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clinical Chem 1972; 18: 499-502.
13. Pyorala K, De Backer G, Graham J, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 1994; 15: 1300-31.

Поступила 15/03-2010

Гипотензивный эффект небиволола у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Исследование YESTONO*

Шмидт А.К. и соавт.

Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study

A.C. Schmidt¹, Ch. Graf², K. Brixius², J. Scholze²

¹Department of Internal Medicine, Charite-Universitaetsmedizin Berlin, Outpatient Clinic, Berlin, Germany;

²Department of Molecular and Cellular Sport Medicine, Institute of Cardiology and Sport Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, Germany

Актуальность проблемы. Эффективная антигипертензивная терапия — наиболее действенное лечебное вмешательство при сахарном диабете (СД). Небиволол широко используется для лечения артериальной гипертензии (АГ), однако до настоящего времени отсутствуют исследования по применению этого препарата у большой популяции пациентов с сочетанием АГ и СД 2 типа (СД-2).

Методы. В многоцентровое, постмаркетинговое, проспективное, открытое исследование вошли 2838 пациентов с АГ, требующей лечения, и сопутствующим СД-2, а также с наличием другой патологии либо без нее. Небиволол назначали как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, на протяжении не < 3 мес. Основной конечной точкой было достижение целевого уровня артериального давления (АД) — систолического АД (САД) ≤140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) ≤90 мм рт.ст. Дополнительными конечными точками были изменение метаболических параметров, влияние на физическую работоспособность и переносимость терапии. Статистический анализ выполнялся с учетом проспективного дизайна исследования и характера назначенной терапии.

Результаты. За время лечения средний уровень АД снизился со 156 (стандартное отклонение 15,3) / 92 (9,4) мм рт.ст. до 135 (11)/81 (6,6) мм рт.ст., частота сердечных сокращений — с 79 (10) до 71 (7) уд/мин. Выраженное снижение АД сопровождалось улучшением большинства метаболических параметров, в т.ч. липидного профиля, уровня гликозилированного гемоглобина и микроальбуминурии. Физическая работоспособность также несколько увеличилась. Большинство пациентов (85 %) получали небиволол в дозе 5 мг/сут.

Заключение. На фоне приема небиволола в дозе 5 мг/сут. удалось добиться существенного снижения АД у большинства больных АГ, СД-2 и другой сопутствующей патологией или без нее. Антигипертензивное действие небиволола сочеталось с улучшением большинства метаболических параметров и повышением физической работоспособности.

Background: Effective blood pressure (BP) lowering therapy is regarded as the most important intervention in diabetes mellitus (DM). Nebivolol is commonly used for the treatment of hypertension (AH), but to date there has been no study of its use in a large population of hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Methods: A prospective, open-label, multicentre, post-marketing surveillance study was conducted in 2838 patients with AH requiring intervention and concomitant DM-2, with or without other diseases. The therapeutic agent was nebivolol, either as monotherapy or as add-on therapy to other antihypertensive agents, over a minimum period of 3 months, with the primary endpoint being achievement of target BP, that is, systolic BP ≤140 mm Hg and diastolic BP ≤90 mm Hg. Other endpoints were changes in metabolic parameters, effects on physical capability and tolerability during treatment. Statistical analysis was prospectively planned and conducted on an intention-to-treat basis.

Results: Mean (SD) BP decreased from 156 (15,3)/92 (9,4) mm Hg to 135 (11)/81 (6,6) mm Hg during the treatment period, while mean (SD) heart rate decreased from 79 (10) to 71 (7) beats/min. Strict reduction of BP was associated with improvements in most metabolic parameters, including lipid levels, glycosylated haemoglobin (HbA1c), and microalbuminuria. Maximum physical capability improved modestly. Most patients (85%) received nebivolol 5 mg/day.

Conclusions: Strict BP reduction in AH patients with DM-2, with or without other concomitant diseases, is achieved with nebivolol 5 mg/day in most patients. The benefits of lowering BP with use of nebivolol are associated with improvements in most metabolic parameters and in maximum physical capability.

[*Адаптированный перевод из журнала Clin Drug Invest 2007; 27 (12): 841-849].

Контроль артериального давления (АД) в настоящее время рассматривают наиболее важным компонентом эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2), поскольку повышение АД приводит к значительному увеличению риска как макро-, так и микрососудистых осложнений СД — нефропатии, нейропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поражения периферических артерий и мозгового инсульта (МИ) [1,2]. ССЗ являются ведущей причиной смертности у больных СД [3]. В ряде рандомизированных, клинических испытаний были показаны преимущества снижения систолического АД (САД) до <140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) — до <80 мм рт.ст. у пациентов с СД-2 [4-7]. Несмотря на доказательства эффективности контроля АД, а также современные национальные и международные клинические рекомендации, диагностика, лечение и контроль АГ в этой группе (гр.) высокого риска остаются недостаточными [8]. В частности, в руководствах American Heart Association и American Diabetes Association указывается, что каждый пациент с АГ (САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст.) должен получать медикаментозную терапию в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни и поведенческих навыков. Всем больным СД и АГ рекомендуется медикаментозная терапия с включением либо ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), либо блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) [9]. Целевое АД у больных СД и других пациентов высокого риска должно быть $<130/80$ мм рт.ст. Этот целевой уровень АД рекомендуется European Society of Cardiology и European Society of Hypertension в недавно опубликованном совместном руководстве по лечению АГ (2007) [10] (согласно пересмотру 2009г, у больных СД и прочих пациентов высокого риска целевое АД нужно стремиться снижать до уровня $130-139/80-85$ мм рт.ст.). С учетом более высокой частоты ССЗ у пациентов с АГ и СД-2, антигипертензивными препаратами (АГП) выбора являются бета-адреноблокаторы (β -АБ) с кардиопротективными свойствами.

В настоящее время целый ряд β -АБ применяется для лечения АГ. Небиволол является современным β -АБ третьего поколения — кардиоселективным, липофильным препаратом с вазодилаторной активностью и уникальным двойным механизмом действия [12,13]. Высокоселективная блокада и NO-опосредованная вазодилатация [14-19] взаимно дополняют друг друга. Ранее было показано, что однократный прием небиволола в течение суток способен снижать уровень АД без одновременного сопутствующего ограничения физической работоспособности или снижения качества жизни [20-22]. Эти благоприятные эффекты небиволола могут объясняться

улучшением эндотелиальной функции и вазодилатацией.

Известно что, традиционно применяемые β -АБ характеризуются неблагоприятным влиянием на метаболические параметры [24], вследствие чего они редко назначаются больным с сочетанием АГ и СД-2. В частности, на фоне приема β -АБ могут отмечаться нарушения контроля гликемии и липидемии, а также микроальбуминурия (МАУ). В то же время, ранее проведенные клинические испытания продемонстрировали, что у больных сочетанием АГ и СД-2 выраженность неблагоприятного воздействия кардиоселективных β -АБ на метаболические параметры минимальна [25]. Было показано, что небиволол не вызывает метаболических нарушений у пациентов с АГ [22, 26-28]. Среди больных сочетанием АГ и СД небиволол не оказывал отрицательного влияния на такие метаболические параметры, как липидный профиль, гликемия и чувствительность к инсулину [29, 30].

Целью настоящего, неинтервенционного исследования, выполненного на базе офисов врачей общей практики, был сбор данных об уровне АД, метаболических параметрах, физической работоспособности и МАУ на фоне терапии небивололом у пациентов с АГ и сопутствующим СД-2.

Методы

Дизайн исследования

Трехмесячное, проспективное, многоцентровое, постмаркетинговое, открытое исследование было выполнено на базе 710 кабинетов немецких врачей общей практики, за период 02.05.2005 (начало исследования) — 15.12.2005 (окончание исследования). Дизайн исследования отвечал его направленности на сбор информации о безопасности и эффективности лекарственного препарата в условиях повседневной клинической практики. Подобные исследования проводятся в соответствии с законодательством. Выполняемые врачами общей практики процедуры и принимаемые ими решения не регламентировались протоколом исследования. Врачи самостоятельно принимали решение о включении в исследование пациентов с АГ и сопутствующим СД-2. Дополнительные критерии включения либо исключения отсутствовали. В связи с неинтервенционным характером работы и в соответствии с местным законодательством, одобрения этического комитета не требовалось.

Врачи собирали информацию об исходных клинических и лабораторно-инструментальных параметрах для каждого пациента, а также регистрировали основные показатели эффективности терапии и случаи побочных эффектов (ПЭ) в индивидуальных регистрационных картах (ИРК) участников. При регистрации тяжелого ПЭ врачи были обязаны сообщить об этом производителю препарата в течение 24 ч. Производитель направлял эту информацию в стандартизованном виде в Федеральный институт лекарственных средств и медицинской продукции (BfArM, Бонн). Информация, содержащаяся в ИРК и сообщениях о ПЭ, проверялась в ходе телефонного мониторинга. Проверка точности и полноты всех собираемых данных проводилась в общепринятом порядке.

Таблица 1

План исследования

Сбор данных, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг	Исходно	Через 2 нед.	Через 3 мес.
Демографические данные	√		
Врачебный диагноз	√		
Оценка ФР	√		
Сопутствующая патология	√		
Курение / употребление алкоголя	√		
Семейный анамнез	√		
Физическая работоспособность	√		√
Жизненно важные функции и МТ	√	√	√
Лабораторные исследования ^а	√		√
Оценка суточной дозы препарата	√	√	√
Сопутствующая терапия	√	√	√
Оценка терапии		(√) ^б	√
Мониторинг ПЭ		√	√

Примечание: а – глюкоза натощак, HbA1c, ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, Кр, общая протеинурия и МАУ. б – оценка терапии выполнялась для пациентов, прекративших участие в исследовании через 2 нед.

Отбор пациентов и выполнение исследования

Целью данного исследования был сбор данных об эффективности и безопасности терапии небивололом у пациентов с АГ и сопутствующим СД-2. Жесткий контроль АД (САД ≤ 140 мм рт.ст., ДАД ≤ 90 мм рт.ст.) был направлен, в первую очередь, на снижение риска большинства осложнений СД и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4-7]. В исследование планировалось включить до 3 тыс. пациентов с диагностированной АГ, требующей лечения, в сочетании с СД-2, а также с иной сопутствующей патологией либо без нее. Координация и мониторинг исследования выполнялись внешней организацией (Gesellschaft für Therapieforchung mbH, Munich; GKM). Эта организация также контролировала ввод информации в базу данных и их статистический анализ.

Изучаемые параметры, представленные в таблице 1, включали демографические и антропометрические характеристики (возраст, пол, рост и вес), врачебный диагноз (даты, когда впервые были диагностированы АГ и СД), факторы риска (ФР) и сопутствующие заболевания, статус курения и употребление алкоголя, семейный анамнез, основные жизненные функции и массу тела (МТ). Физическая работоспособность оценивалась врачами общей практики на основании данных общего клинического обследования, в соответствии со специально разработанной 6-уровневой классификацией. АД измерялось по методу Короткова [31], с помощью сфигмоманометра у 96 % больных (у 4 % использовался осциллометрический метод), после не < 5 мин покоя, в положении пациента сидя (93 %) либо лежа (7 %). Исходный уровень АД регистрировали непосредственно после прекращения приема ранее назначенных препаратов, без периода отмыкания.

При условии доступности соответствующей информации, регистрировались уровни следующих лабораторных параметров: креатинина (Кр) сыворотки, белка мочи, сывороточной глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), а также ХС липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛНП, ЛВП).

При регистрации ПЭ собиралась следующая информация: описание ПЭ, дата первого/последнего проявления, степень тяжести: легкая, требующая госпитализации, жизнеугрожающая, приводящая к инвалидизации,

фатальная, а также оценка связи с терапией: безусловная, возможная, вероятная, маловероятная, нет возможности оценки связи ПЭ с лечением.

Статистический анализ

Основные параметры эффективности (динамика АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и все количественные данные, измеренные исходно, через 2 нед. и через 3 мес., были представлены в виде средних величин, стандартных отклонений и квантилей (1 %, 25 %, 50 % (медианный), 75 % и 99 %). Безопасность терапии оценивалась с помощью определения частоты ПЭ и их мониторинга. Для качественных параметров, таких как пол, рассчитывались абсолютные и относительные показатели распределения частот. При необходимости рассчитывалась доля отсутствующих измерений. Сопутствующая патология кодировалась с помощью медицинского словаря MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities); сопутствующая медикаментозная терапия классифицировалась согласно немецкому национальному формуляру (*Rote Liste*; версия 4.2, февраль 2005г). ПЭ кодировались с использованием номенклатуры Всемирной Организации Здравоохранения (WHO Adverse Reaction Terminology). После проверки самими врачами, информация из ИПК дважды вводилась в базу данных и подвергалась автоматизированной проверке соответствия. Все вычисления выполнялись с помощью статистического пакета SAS (версия 9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Дополнительное кодирование осуществлялось с помощью словаря MedDRA (версия 8.1), с использованием терминов Lowest Level Term (LLT) и System Organ Class (SOC).

Статистический анализ данных отражал проспективный дизайн исследования и проводился с учетом характера назначенной терапии (intention-to-treat, ИТТ). Риск потери данных сводился к минимуму за счет включения в ИТТ-анализ всех пациентов с как минимум двумя измерениями АД (исходно и в ходе последующего наблюдения).

Результаты

Исходные характеристики пациентов

Из 2915 скринированных больных, 2838 (97 %) имели достаточно данных для включения в ИТТ-анализ. 77 пациентов не могли быть включены в анализ вследствие отсутствия измерений за пери-

Таблица 2

Исходные характеристики пациентов (n=2838)

Оцениваемый параметр	Значение
Возраст (лет) (среднее значение $\pm$ СО)	62,0 $\pm$ 11,2
<40 (%)	1,9
40-70 (%)	74
>70 (%)	24,1
Рост (см) (среднее значение $\pm$ СО)	171,3 $\pm$ 8,4
МТ (кг) (среднее значение $\pm$ СО)	86,6 $\pm$ 14,8
ИМТ (кг/м ²) (среднее значение $\pm$ СО)	29,5 $\pm$ 4,6
Исходные ФР (%)	
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	63,3
высокий уровень ХС ЛНП	46,9
курение в настоящее время / в прошлом	40,1
Семейный анамнез (%)	
АГ	74,0
СД	63,4
МИ	22,2
ИМ	21,7

Примечание: СО — стандартное отклонение.

од наблюдения, ввода данных после окончания исследования, либо ретроспективного сбора данных, полученных до начала данного исследования.

Средний возраст пациентов составлял 62,0 года (таблица 2). Доля мужчин — 57 %. Большинство мужчин (77 %) относилось к возрастной группе 41-70 лет (по сравнению с 69 % женщин), в то время как доля лиц в возрасте 70-100 лет была больше среди женщин — 30 %, по сравнению с 19 % мужчин. Длительность АГ в среднем составила 7 лет; у 20 % пациентов — длительность СД в среднем составила 4,5 года; у 10 % — 10-15 лет. Наиболее частыми сопутствующими ССЗ были застойная сердечная недостаточность (ЗСН) — 27,6 %, и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 24,5 %. У 9 % пациентов имелся как минимум один инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе (таблица 3). Большинство больных (59,9 %) никогда не курили; 24 % курили в прошлом. Доля больных, употребляющих алкоголь часто/ежедневно, была относительно небольшой (14 %). Ожирением [32] страдали ~ 2/3 (63,3 %) участников; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Средние значения ИМТ — 29,9 кг/м² также намного превышали норму (таблица 2). Малоподвижный образ жизни вели 57 % пациентов. Дислипидемии имели место у 58,2 % больных (наиболее часто наблюдались высокие уровни ХС ЛНП). АГ и СД в семейном анамнезе отмечались у 74 % и 63 % пациентов, соответственно. Частота других ССЗ в семейном анамнезе была < 25 % (таблица 2).

ИАПФ либо БРА принимали 41 % и 21 % больных, соответственно. У большинства участников (80,9 %) небиволол назначали как дополнение к ранее начатой терапии, либо как замена другого АГП. Наиболее частыми причинами замены ранее принимаемых АГП на небиволол были неадекватный контроль АД (52 %)

и ПЭ АГТ (45 %). Суточную дозу небиволола 5 мг получали 85 % (n=2420) больных, в то время как 3,4 % и 7,6 % пациентов потребовалась коррекция суточной дозы до 10 и 2,5 мг, соответственно. Большинство принимавших небиволол участников (n=2504; 88 %) наблюдались в течение ≥ 3 мес. (12 $\pm$ 1 нед.); 34,4 % больных, лечавшихся небивололом, наблюдались на протяжении ≥ 13 нед.

Артериальное давление и частота сердечных сокращений

Прием небиволола у больных СД и АГ, требующей лечения, сопровождался снижением САД в среднем на 14,9 и 21,1 мм рт.ст. через 2 нед. и 3 мес., соответственно ($p < 0,001$). Исходный средний уровень САД составлял 156 мм рт.ст. ДАД снизилось в среднем на 7,8 и 10,9 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$) при исходном среднем уровне ДАД составлял 92 мм рт.ст. Через 2 нед. и 3 мес. от начала терапии небивололом ЧСС снизилась в среднем на 6,8 и 8,6 уд/мин, соответственно ($p < 0,001$) (при исходном среднем уровне 79,1 уд/мин). По окончании исследования у 62 % больных удалось добиться САД ≤ 140 мм рт.ст. У 88 % пациентов был достигнут уровень ДАД ≤ 90 мм рт.ст. Рекомендуемые целевые значения АД (<130/80 мм рт.ст.) регистрировались у 9,6 % участников. Пульсовое давление (ПД), определяемое как разница между величинами САД и ДАД, снизилось на 7,2 мм рт.ст. через 2 нед. и на 10,2 мм рт.ст. через 3 мес. от начала терапии небивололом ($p < 0,001$); (рисунки 1).

Физическая работоспособность

На фоне приема небиволола отмечалось небольшое, но статистически значимое ($p < 0,001$) повышение физической работоспособности. Через 3 мес. АГТ большинство пациентов (61,5 %) были способны выполнить физическую нагрузку (ФН) соответствующую трем категориям по представленной в таблице 4 классификации: 1 — максимальная ФН, 6 — мини-

Таблица 3

Сопутствующая патология

Сопутствующие заболевания	Распространенность (%)
Пациенты с сопутствующей патологией	82,3
Дислипидемии	58,2
Артрит	20,0
Гиперурикемия	14,7
Депрессия	10,6
Полинейропатия	10,6
Рефлюксный эзофагит	10,0
Хроническая обструктивная болезнь легких	8,3
Пациенты с сопутствующими ССЗ и/или ПОМ	64,5
ЗСН	27,6
ИБС	24,5
Гипертрофия левого желудочка	15,7
Атеросклероз	14,5
Нарушения сердечного ритма	14,0
Поражение периферических артерий	8,6

Примечание: ПОМ - поражение органов-мишеней.

Таблица 4

Физическая работоспособность

Категория ^а	Исходно		Через 3 мес.	
	n ^б	%	n	%
1	104	3,8	121	4,4
2	680	24,9	741	27,1
3	763	27,9	822	30,0
4	759	27,7	667	24,4
5	306	11,2	263	9,6
6	124	4,5	122	4,5

Примечание: а — 1 — занятия спортом с интенсивной ФН (силовые тренировки, сквош, скалолазание); 2 — занятия спортом с умеренной ФН (езда на велосипеде боулинг, спортивная ходьба); 3 — занятия спортом с небольшой ФН (ходьба, бальные танцы, неинтенсивные занятия аэробикой); 4 — легкая ФН при вертикальном положении тела (уборка, нетяжелая работа в саду); 5 — ходьба на небольшие расстояния (в магазин); 6 — любая ФН, менее интенсивная, чем для категории 5. б — данные о толерантности к ФН отсутствуют (n=112).

мальная ФН. Исходно этот показатель составлял 56,6 %

Метаболические параметры и динамика МТ

Динамика метаболических и других изучаемых параметров представлена в таблице 5. По окончании исследования наблюдалось улучшение со стороны практически всех показателей.

За время лечения было отмечено снижение средних уровней глюкозы натощак и HbA1c, а также МТ. Снижение ОХС, ХС ЛНП, ТГ и Кр сопровождалось небольшим повышением уровня ХС ЛВП. Частота МАУ, исходно достигавшая 11,3 %, по окончании исследования снизилась до 8,5 %.

Безопасность и переносимость терапии

Частота зарегистрированных ПЭ была крайне низкой. В целом, у 9 пациентов (0,3 %) были отмечены 12 ПЭ, которые представлены в таблице 6. За все время наблюдения не было ни одного тяжелого ПЭ, а также ни одного фатального исхода.

Из 34 больных, прекративших прием небиволола через 3 мес., у 5 (1,2 %) отмечались ПЭ и у 10 — недостаточная эффективность терапии.

Обсуждение

В настоящее время это исследование является крупнейшим, проспективным исследованием эффективности и безопасности небиволола у паци-

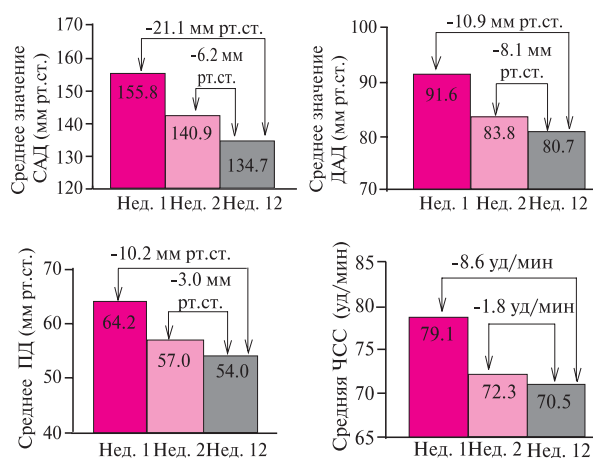


Рис. 1 Контроль АД и ЧСС на фоне терапии небивололом у пациентов с АГ и СД-2 (n=2838), p<0,001.

Таблица 5

Динамика метаболических параметров

	n	Исходно		Изменение через 3 мес. по сравнению с исходным уровнем		
		среднее значение	СО	среднее значение	СО	p ^a
Масса тела (кг)	2797	86,6	14,7	-1,0	2,4	<0,001
Глюкоза натощак (мг/дл)	1644	135,1	34,2	-13,1	27,0	<0,001
HbA1c (%)	1485	6,93	0,8	-0,25	0,59	<0,001
ОХС (мг/дл)	1327	223,7	43,8	-16,3	31,3	<0,001
ХС ЛНП (мг/дл)	1068	139,7	38,8	-13,3	27,5	<0,001
ХС ЛВП (мг/дл)	1037	49,8	17,0	2,4	18,0	<0,001
ТГ (мг/дл)	1161	208,4	108,5	-24,1	75,4	<0,001
Кр (мг/дл)	1332	1,04	0,56	0,0	0,43	нд
		n	%	n	%	p ^b
Наличие протеинурии	1190	48	4,0	39	3,3	нд
Наличие МАУ (<300 мг/24 ч)	1173	133	11,3	100	8,5	<0,001

Примечание: а - t-критерий Стьюдента; b - критерий МакНемара; СО — стандартное отклонение; нд — недостаточно.

Таблица 6

Побочные эффекты

Описание ^a	n	%
Тревожные сновидения	2	0,07
Эректильная дисфункция	2	0,07
Снижение либидо	2	0,07
Периферические отеки	1	0,035
Головная боль	1	0,035
Псориаз	1	0,035
Астения	1	0,035
Утомляемость	1	0,035
Тошнота	1	0,035

Примечание: а — Lowest Level Term (LLT) по номенклатуре MedDRA.

ентов с АГ и СД-2. Полученные результаты демонстрируют, что у 85 % больных небиволол (5 мг/сут.) в виде монотерапии либо в сочетании с другими АГП эффективно снижал АД. Ведущими причинами назначения небиволола были неадекватный контроль АД (52 %) либо ПЭ (45 %) на фоне предшествующей АГТ.

В данном исследовании терапия небивололом привела к существенному снижению АД на 21/11 мм рт.ст. у больных АГ и сопутствующим СД-2. Снижение АД особенно важно в данной популяции пациентов высокого риска, у которых отсутствие АГТ либо неадекватный контроль АД могут послужить причиной значительного увеличения риска макро- и микрососудистых осложнений. Зарегистрированная в исследовании степень снижения АД имеет важное клиническое значение, поскольку может привести к существенному снижению сердечно-сосудистого риска. Результаты исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показали, что снижение среднего уровня САД на каждые 10 мм рт.ст. сопровождается уменьшением риска макро- и микрососудистых осложнений на 12-19 % [33]. Среди пациентов уровни САД ≤140 мм рт.ст. и ДАД ≤90 мм рт.ст. были достигнуты у 62 % и 88 %,

соответственно. Однако лишь у 9,6 % больных удалось добиться рекомендуемого для пациентов с СД целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. Это свидетельствует о необходимости продолжения терапевтического вмешательства, особенно в отношении контроля САД у ряда пациентов. Для оптимального контроля АД нередко требуется сочетание ≥ 2 АГП. В исследовании UKPDS треть больных получала ≥ 3 препарата; среди наших пациентов 58 % принимали не <2 АГП.

Другим важным параметром для оценки риска ССЗ и смертности является ПД. За последние годы были получены убедительные доказательства того, что у лиц > 50 лет ПД может быть более точным предиктором риска ИБС, ИМ, ССЗ и смертности, чем САД и ДАД [34-36]. В данном исследовании 58 % участников были > 60 лет и 24 % были в возрасте 70-100 лет. Терапия небивололом привела к достоверному снижению ПД на 10,2 мм рт.ст. через 3 мес. лечения. Данный эффект может объясняться оксидом азота (NO)-опосредованным вазодилаторным свойством небиволола [14-19], которое отличает этот препарат от других, традиционно применяемых кардиоселективных β-АБ.

Наряду с эффективным снижением АД, небиволол продемонстрировал положительное влияние на большинство метаболических параметров, таких как гликемия натощак, липидный профиль и уровень HbA1c. Полученные данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований, в которых небиволол не оказывал отрицательного влияния на метаболические параметры (например, чувствительность к инсулину) у больных АГ и СД-2 [37,38].

В отличие от других β -АБ, небиволол вызывает активацию β_3 -адренорецепторов [19,39-41]. Этот механизм может объяснять благоприятный метаболический профиль небиволола, хотя данное предположение еще предстоит доказать в будущих исследованиях.

В настоящем исследовании число ПЭ, зарегистрированных на фоне приема небиволола, было незначительным. Это согласуется с ранее полученными результатами, продемонстрировавшими безопасность и хорошую переносимость небиволола. Одновременно следует отметить, что в исследовании проводилась открытая оценка безопасности лечения в популяции пациентов, получавших дополнительную терапию по поводу СД и АГ. Частота ПЭ, зарегистрированных в популяции больных, по всей видимости, была бы ниже частоты ПЭ в условиях небольшого контролируемого клинического испытания монотерапии небивололом, либо в условиях исследования по подтверждению эффективности небиволола. Наблюдение за крупными когортами позволяет выявить редкие ПЭ, которые не регистрируются в небольших исследованиях.

Мы стремились избежать чрезмерно строго отбора пациентов, для того, чтобы наиболее полно

отразить популяцию больных АГ и СД-2, лечащихся в условиях повседневной клинической практики. В исследование включались больные с сопутствующими ФР и ССЗ. Процедура сбора данных была намеренно упрощена с целью предотвращения возможной потери информации. В результате, доля отсутствующих измерений для основных параметров АД была $< 1\%$ (у 21 из 2838 больных), что обеспечило высокую репрезентативность данных по отношению к целевой популяции пациентов.

Заключение

Существенное снижение АД у большинства больных АГ и СД-2 может быть достигнуто на фоне приема кардиоселективного β -АБ небиволола (5 мг/сут.), в виде монотерапии либо в сочетании с другими АГП (например, ИАПФ либо БРА). При этом не отмечалось ухудшения контроля СД или отрицательного влияния на другие метаболические параметры.

У больных АГ и СД-2 кардиопротективный эффект β -АБ имеет важное клиническое значение, вследствие повышенного сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов и высокой частоты сопутствующих ССЗ, таких как ЗН и ИБС. Таким образом, результаты исследования обладают высокой клинической ценностью в лечении больных АГ и СД-2.

Благодарность: Исследование было выполнено при поддержке исследовательского гранта, предоставленного компанией Berlin-Chemie AG. Авторы не имеют какого-либо конфликта интересов, связанного с выполнением этого исследования.

В исследовании использовался оригинальный небиволол Берлин-Хеми/Менарини - Небилет.

Литература

1. Carter BL. Implementing the new guidelines for hypertension: JNC7, ADA, WHO-ISH. JMC 2004; 10 Suppl. a: S18-25.
2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus. Circulation 2007; 115: 114-26.
3. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. J Clin Pharmacol 2004; 44: 397-405.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC-7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-13.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
7. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-6.
8. Eliasson B, Cederholm J, Nilsson P, et al. The gap between guidelines and reality: type 2 diabetes in a National Diabetes Register 1996-2003. Diabet Med 2005; 22: 1420-6.
9. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007; 115: 114-26.
10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.
11. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. Am J Med 2004; 116 Suppl. A: 30S-8.
12. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review. Drugs 1999; 57: 633-51.
13. Bristow MR, Roden RL, Lowes BD, et al. The role of third-generation beta-blocking agents in chronic heart failure. Clin Cardiol 1998; 21 Suppl. 1: 13-13.
14. Cockcroft JR, Chowienicz PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an

- L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1067-71.
15. Mangrella M, Rossi F, Fici F, et al. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res* 1998; 38: 419-31.
16. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press* 2004; 13 Suppl. 1: 17-32.
17. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: S13-6.
18. Duprez D, Lefebvre R, De Backer T, et al. Influence of nebivolol on the cardiovascular hemodynamics during postural changes and isometric exercise. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5: 709-17.
19. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112: 1198-205.
20. Van Bortel LM, Breed JG, Joosten J, et al. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 856-62.
21. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1060-6.
22. Predel HG, Mainka W, Schillings W, et al. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance energy metabolism, cardiovascular and neurohumoral parameters in physically active patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 715-21.
23. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation β -blocker. *Blood Pressure* 2004; 13 Suppl. 1: 3-17.
24. Lithel HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203-9.
25. Majumdar SR. Beta-blockers for the treatment of hypertension in patients with diabetes: exploring the contraindication myth. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 435-9.
26. Pessina C. Metabolic effects and safety profile of nebivolol. *J Pharmacol* 2001; 38 Suppl. 3: 33-5.
27. Pasini AF, Garbin U, Narva MC, et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and decreases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens* 2005; 23: 589-96.
28. Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 660-6.
29. Peter P, Martin U, Sharma A, et al. Effect of treatment with nebivolol on parameters of oxidative stress in type 2 diabetics with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 153-9.
30. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1429-35.
31. Korotkoff MS. On the subject of methods of determining blood pressure. *Bull Imperial Mil Med Acad* 1905; 11: 365.
32. What is obesity? American Obesity Association [online]. Available from URL: http://www.obesity.org/subs/fastfacts/obesity_what2.shtml [Accessed 2007 Nov 8].
33. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
34. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375-80.
35. Franklin SS, Khan SA, Wong D, et al. Increased pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
36. Glynn RJ, Chae CU, Guralnik J, et al. Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2765-72.
37. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 753-7.
38. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397-403.
39. Ladage D, Brixius K, Hoyer H, et al. Mechanisms underlying nebivolol-induced endothelial nitric oxide synthase activation in human umbilical vein endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 720-4.
40. Rozec B, Quang TT, Noireaud J, et al. Mixed beta3-adrenoreceptor agonist and alpha1-adrenoreceptor antagonist properties of nebivolol in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 699-706.
41. De Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, et al. Involvement of the beta3 adrenoreceptor in nebivolol-induced vasorelaxation in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 232-6.

Поступила 13/09-2010

Сравнение эффектов лерканидипина и рамиприла на скорость экскреции альбумина у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией: исследование DIAL (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina)*

Далла Вестра М. и соавт.

Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina)*

M. Dalla Vestra¹, G. Pozza², A. Mosca³, V. Grazioli⁴, A. Lapolla⁵, P. Fioretto¹, G. Crepaldi¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Medica I, Università di Padova, ²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, ³Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università di Milano, ⁴Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, (MI), ⁵U.O.C. di Diabetologia, Complesso Sico-Sanitario dei Colli, Università di Padova, Padova, Italy

Цель. Микроальбуминурия (МАУ) и гипертензия (АГ) являются факторами риска (ФР), развития диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Согласно последним данным, блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) замедляет развитие диабетической нефропатии. Однако информация о нефропротективном действии блокаторов кальциевых каналов (АК) остается противоречивой. Была дана оценка эффективности лерканидипина в сравнении с рамиприлом в отношении снижения скорости экскреции альбумина (СЭА) и уровня артериального давления (АД) у пациентов с мягкой и умеренной АГ, СД-2 и персистирующей МАУ.

Материал и методы. В многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование с использованием активного контроля в параллельных группах (гр.) включены 277 больных; 180 были рандомизированы в гр. лерканидипина (10-20 мг/сут.) либо рамиприла (5-10 мг/сут.); период наблюдения составил 9-12 мес. Основной конечной точкой было изменение СЭА по сравнению с исходным уровнем.

Результаты. Через 9-12 мес. наблюдения, снижение СЭА в гр. лерканидипина и рамиприла составило $-17,4 \pm 65$ мкг/мин ($p < 0,05$) и $-19,7 \pm 52,5$ мкг/мин ($p < 0,05$), соответственно, без достоверных различий между гр. Статистически значимое снижение уровней систолического и диастолического АД наблюдалось в обеих гр. лечения (для каждой гр. $p < 0,0001$).

Заключение. Терапия лерканидипином (10-20 мг/сут.) не усиливает альбуминурию у больных АГ, СД-2 и МАУ. Как лерканидипин, так и рамиприл достоверно снижали СЭА, при отсутствии статистически значимых различий между гр. лечения.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, лерканидипин, сахарный диабет 2 типа.

Aim. Microalbuminuria (MAU) and hypertension (AH) are risk factors (RFs) for diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2). Recent data suggest that blockade of the renin-angiotensin system (RAS) slows the progression of diabetic nephropathy. In contrast, the results on the renoprotective effect of calcium channel antagonists (CAs) are conflicting. We evaluated the effectiveness of lercanidipine, in comparison with ramipril, on the reduction in albumin excretion rate (AER) and blood pressure (BP) in mild-to-moderate hypertensive patients with DM-2 and persistent MAU.

Material and methods. A total of 277 patients were enrolled in a multi-centre, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group trial: 180 were randomised to receive 10-20 mg/d of lercanidipine or 5-10 mg/d of ramipril and followed up for 9-12 months. The primary outcome was the change in AER from baseline.

Results. After 9-12 months of follow-up, a reduction in AER of $-17,4 \pm 65$ µg/min ($p < 0,05$) and $-19,7 \pm 52,5$ µg/min ($p < 0,05$), in the lercanidipine and ramipril group, respectively, was observed, without significant differences between the groups. A significant reduction in systolic and diastolic BP was observed in both the lercanidipine and ramipril-based treatment groups ($p < 0,0001$ for both).

*Адаптированный перевод из журнала Diab Nutr Metab, 17: 259-266, 2004.

Conclusion. Treatment with lercanidipine (10-20 mg/d) does not worsen albuminuria in patients with AH, DM-2, and MAU. Both lercanidipine and ramipril treatments resulted in a significant reduction in AER, without a statistically significant difference between the two groups.

Key words: Diabetic nephropathy, microalbuminuria, lercanidipine, Type 2 diabetes mellitus.

Диабетическая нефропатия (ДН) является наиболее выраженной причиной терминальной почечной патологии (ТПП) среди взрослого населения западных стран. По последним данным, в США 44 % пациентов с впервые выявленной ТПП страдают сахарным диабетом (СД); из них 80 % больны СД 2 типа (СД-2) [1]. Большое значение имеют раннее выявление и своевременно начатая нефропротективная терапия у всех пациентов из гр. риска. Микроальбуминурия (МАУ), при которой скорость экскреции альбумина (СЭА) с мочой составляет 20-200 $\mu\text{г/мин}$, в настоящее время считается основным неинвазивным маркером повышенного риска ДН. Через 5-6 лет от начала заболевания, клинически выраженная ДН развивается у ~ 40 % больных СД-2 и с МАУ [2]. Развитие МАУ у лиц с СД-2 повышает риск не только почечной патологии, но и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3-7]. Повышение артериального давления (АД) весьма часто наблюдается у пациентов с СД-2. Было показано, что контроль артериальной гипертензии (АГ) в этой группе (гр.) больных имеет большое значение для профилактики сердечно-сосудистой и почечной патологии [8-12]. Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) замедляет прогрессирование ДН при СД-1 и СД-2 [13-16] и обладает кардиопротективным действием [10]. Для достижения целевых уровней АД нередко требуется прием нескольких антигипертензивных препаратов (АГП).

Было выполнено многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование с использованием активного контроля в параллельных гр. для оценки эффективности лерканидипина в сравнении с рамиприлом, в отношении снижения СЭА и АД у пациентов с мягкой и умеренной АГ, СД-2 и персистирующей МАУ. Дополнительной целью исследования была сравнительная оценка безопасности и переносимости лерканидипина и рамиприла в данной гр. больных.

Материал и методы

Дизайн исследования

В этом рандомизированном, двойном слепом исследовании с использованием активного контроля в параллельных гр., которое было выполнено в 19 центрах Италии, эффекты лерканидипина изучались у больных АГ, СД-2 и с персистирующей МАУ. В исследование включали лиц в возрасте 40-70 лет, с мягкой и умеренной АГ, СД-2 и персистирующей МАУ (СЭА 20-200 $\mu\text{г/мин}$ в течение последних 3 мес.). Критериями мягкой и умеренной АГ были среднее диастолическое

АД (ДАД) 85-109 мм рт.ст. и систолическое АД (САД) <180 мм рт.ст. СД-2 диагностировали согласно критериям ВОЗ. Критериями исключения являлись АГ, не относящаяся к мягкой либо умеренной; ортостатическая гипотензия (снижение САД >20 мм рт.ст. через 2 мин. после перехода в вертикальное положение); СЭА <20 $\mu\text{г/мин}$, $\geq 20 \mu\text{г/мин}$ без персистирования, >200 $\mu\text{г/мин}$, гликированный гемоглобин (HbA1c) >10 %; сердечная недостаточность (СН) III-IV функционального классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA); нарушения сердечного ритма; патология клапанов сердца; врожденные пороки сердца; нестабильная стенокардия; полная блокада левой ножки пучка Гиса; частота сердечных сокращений (ЧСС) <50 либо >100 уд/мин; острый инфаркт миокарда либо инсульт (МИ) в предшествующие 3 мес.; уровень трансаминаз, вдвое превышающий норму; креатинин (Кр) сыворотки $\geq 141,4 \mu\text{моль/л}$; анемия (гемоглобин <10 г/дл); гипертоническая ретинопатия III-IV ст.; ожирение (Ож) — индекс массы тела (ИМТ) >35 кг/м^2 ; гиперчувствительность к дигидропиридинам либо ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

При первом визите в клинику 226 пациентов отвечали критериям включения. За 7-суточным периодом "отмывания" следовал 3-недельный простой, слепой период плацебо, во время которого прекращали прием всех АГП, и принимались только плацебо.

Пациентов с подтвержденной МАУ, ДАД 85-109 мм рт.ст. и САД <180 мм рт.ст. рандомизированно включали в двойную слепую фазу активной терапии (52 нед.), по схеме рандомизации 1:1. В целом, 97 пациентов были исключены на начальном этапе исследования, и рандомизация была выполнена у 180 больных, из которых 33 прекратили участие в исследовании: 11 вследствие побочных эффектов (ПЭ). Таким образом, 147 рандомизированных пациентов наблюдались в течение 36-52 нед.

Больные рандомизированно получали лерканидипин (10 мг/сут.) либо рамиприл (5 мг/сут., однократно). Через 6 нед. двойного слепого лечения доза обоих препаратов была удвоена у больных, не достигших целевого уровня ДАД <85 мм рт.ст. Через 10 нед. двойного слепого лечения больным с ДАД ≥ 85 мм рт.ст. дополнительно назначали гидрохлортиазид (Гхт) — 25 мг/сут. Спустя 14 нед. терапии, при недостижении целевых уровней ДАД, дополнительно назначали атенолол (50 мг/сут.). Среди 180 рандомизированных пациентов 118 получали пероральные сахароснижающие препараты, 14 — пероральные сахароснижающие препараты и инсулин, 20 — только инсулин; 13 больных принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) и 23 — гиполипидемические препараты.

Протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом каждого центра, и все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Изучаемые параметры и конечные точки

Программа обследования участников была подробно описана в руководстве исследования. Больные обследовались за 4 нед. (скрининг), 3 нед. и 10 сут до начала двойного слепого периода лечения (визит с рандомизацией). В последующем обследование выполнялось через 2, 6, 10, 14, 26, 39 и 52 нед. после рандомизации. СЭА, рассчитываемая на основании сбора трех последовательных образцов ночной мочи и измеряемая иммунотурбидиметрическим методом в центральной лаборатории, оценивалась на 3 визите (10 сут до рандомизации) и после рандомизации на 10 визите (39 нед.) и 11 визите (52 нед.). Концентрация HbA1c определялась методом высокочувствительной жидкостной хроматографии в центральной лаборатории при скрининг-визите и после рандомизации на 5 визите (2 нед.), 8 визите (14 нед.), 9 визите (26 нед.), 10 визите (39 нед.) и 11 визите (52 нед.). Концентрации сывороточного креатинина (Кр), натрия и калия определялись в центральной лаборатории при скрининг-визите и после рандомизации на 5 визите (2 нед.), 9 визите (26 нед.) и 11 визите (52 нед.). Остальные лабораторные обследования выполнялись при скрининг-визите и на 9 и 11 визитах. На каждом визите выполнялось общеклиническое обследование, а также измерение ЧСС и АД. АД измерялось с помощью ртутного сфигмоманометра (I/IV фаза Короткова), в положении сидя, после не менее 10 мин покоя. Регистрировались два измерения АД, выполненные с интервалом в 3 мин. Если измерения отличались > 5 мм рт.ст., выполняли дополнительное измерение, с последующим вычислением среднего значения. Уровень АД измеряли через 2 мин после перехода в вертикальное положение. Запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях выполняли при скрининг-визите, через 26 нед. (9 визит) и в конце исследования (11 визит).

Основной конечной точкой было изменение СЭА к 52 нед. двойной слепой фазы лечения, по сравнению с исходным уровнем. Дополнительными конечными точками служили восстановление нормоАУ (СЭА <20 $\mu\text{г/мин}$), уменьшение либо увеличение СЭА на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, а также прогрессирование альбуминурии (АУ) с развитием макроАУ (СЭА >200 $\mu\text{г/мин}$). Другими дополнительными конечными точками были снижение САД и ДАД к концу фазы лечения (52 нед.), по сравнению с исходным уровнем, и доля больных (%) с ДАД <85 мм рт.ст. (нормализация ДАД). Показателями безопасности терапии считали частоту клинически и лабораторно выявляемых ПЭ — изменение концентрации Кр, натрия и калия) и динамика ЧСС.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с помощью статистического пакета SAS (версия 8.02). Все рандомизированные пациенты, получавшие двойное слепое лечение на протяжении как минимум 9 мес., с исходным измерением СЭА и, как минимум, одним измерением СЭА на 9-12 мес. терапии, были включены в анализ основной конечной точки (динамика СЭА по сравнению с исходным уровнем). При величине стандартного отклонения СЭА 45 $\mu\text{г/мин}$, размере выборки 120 пациентов (60 в каждой гр.) и уровне статистической значимости 0,05, исследование обладало статистической силой 80 % для опровержения нулевой гипотезы (эффективность обоих препаратов неодинакова,

абсолютные различия средних уровней СЭА ≥ 21 $\mu\text{г/мин}$) и подтверждения альтернативной гипотезы (эффективность обоих препаратов одинакова). Значения СЭА не подвергались логарифмированию до начала статистического анализа, поскольку данное исследование ставило своей целью продемонстрировать отсутствие минимальных клинически значимых различий СЭА (21 $\mu\text{г/мин}$) между гр. лечения.

Все больные, получившие, как минимум, одну дозу изучаемых препаратов, были включены в анализ безопасности терапии. Исходные клинические и демографические характеристики были представлены в виде средних величин $\pm$ стандартных отклонений (SD); категориальные переменные были представлены в виде процентов. Сравнение между группами терапии выполнялось с использованием однофакторного дисперсионного анализа, критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Критерием статистической значимости было значение $p < 0,05$.

Результаты

Из 277 включенных в исследование больных 180 были рандомизированы: 91 вошли в гр. лерканидипина (10 мг/сут.) и 89 — в гр. рамиприла (5 мг/сут.). В таблице 1 представлены исходные клинические характеристики 180 рандомизированных пациентов.

17 пациентов из гр. лерканидипина и 16 из гр. рамиприла досрочно прекратили участие в исследовании. В целом, 147 больных полностью выполнили протокол исследования (52 нед. двойного слепого лечения). Из них, у 7 было отмечено нарушение протокола и у 13 отсутствовали результаты последнего измерения СЭА. 3 пациента, у которых имелось измерение СЭА после 39 нед., были включены в анализ как выполнившие протокол. 133 больных (64 в гр. лерканидипина и 66 в гр. рамиприла) отвечали критериям включения в анализ основной конечной точки (рисунок 1). В анализ безопасности были включены все 180 рандомизированных пациентов.

Оценка эффективности

Основная конечная точка

Исходные значения СЭА отличались в обеих гр. лечения: 86,5 $\pm$ 54,5 $\mu\text{г/мин}$ в гр. лерканидипина и 66,9 $\pm$ 42,4 $\mu\text{г/мин}$ в гр. рамиприла ($p < 0,05$). В конце исследования значения СЭА были сходными в обеих гр.: 69,0 $\pm$ 73,9 $\mu\text{г/мин}$ в гр. лерканидипина и 47,2 $\pm$ 65,2 $\mu\text{г/мин}$ в гр. рамиприла (нд). Снижение показателей СЭА составило -17,4 $\pm$ 65, доверительный интервал (ДИ) -32,0-2,8 ($p < 0,05$) и -19,7 $\pm$ 52,5 $\mu\text{г/мин}$, ДИ -34,1-5,3 ($p < 0,05$), соответственно (рисунок 2). Границы 95 % ДИ для различий снижения СЭА между двумя гр. составляли -14,9 и 19,4 $\mu\text{г/мин}$; верхняя граница (19,4 $\mu\text{г/мин}$) не превышала 21 $\mu\text{г/мин}$ (минимальную клинически значимую величину).

Дополнительные конечные точки

Доля пациентов с прогрессированием МАУ до протеинурии, а также с переходом от МАУ к нормоальбуминурии рассматривалась в качестве дополнительной конечной точки. Между гр. лерка-

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики рандомизированных пациентов

	Гр. лерканидипина (n=91)	Гр. рамиприла (n=89)
Возраст (лет)	58±7	60±7
Пол (М/Ж)	65/26	67/22
ИМТ (кг/м ²)	29±4	29±3
Продолжительность СД (лет)	10±6,4	11±7,9
Диагностированные ССЗ (n)	6	2
HbA1c (%)	7,4±1,1	7,7±1,2
САД (мм рт.ст.)	155±14	156±15
ДАД (мм рт.ст.)	92±6	93±7
ЧСС (уд/мин)	76±9	76±7
Сывороточный Кр (μмоль/л)	70,7±17,7	79,6±17,7
ХС (ммоль/л)	5,4±0,9	5,5±0,9
ТГ (ммоль/л)	1,68±0,84	1,73±0,97

нидипина и рамиприла не было отмечено различий по этим показателям. У 21 (32,8 %) больного из гр. лерканидипина и 28 (42,4 %) из гр. рамиприла отмечалось снижение МАУ до нормоАУ. У 5 (7,8 %) и 2 (3 %) больных из гр. лерканидипина и рамиприла, соответственно, наблюдалось прогрессирование от МАУ до макроАУ.

Доля пациентов со снижением СЭА более, чем на 50 % составила 34,2 % в гр. лерканидипина и 22,2 % в гр. рамиприла.

Исходные уровни АД были сходными в обеих гр. — 155±15/93±6 мм рт.ст. в гр. лерканидипина и 157±15/93±6 мм рт.ст. в гр. рамиприла. Через

39-52 нед. терапии, достоверное снижение САД и ДАД отмечалось в обеих гр.: для САД снижение составило -14,8±17,8 мм рт.ст. (ДИ -19,2 — -10,3) в гр. лерканидипина ($p<0,0001$) и -16,2±16,1 мм рт.ст. (ДИ -20,2 — -12,2) в гр. рамиприла ($p<0,0001$). Для ДАД снижение составило -11,9±8,5 мм рт.ст. (ДИ -14,0 — -9,8) в гр. лерканидипина ($p<0,0001$) и -12,7±7,8 мм рт.ст. (ДИ -14,6 — -10,8) в гр. рамиприла ($p<0,0001$) (рисунки 3А-В).

35 пациентов получали лерканидипин в дозе 20 мг/сут., и 31 больной получал рамиприл в дозе 10 мг/сут. Среди этих пациентов, у 21 и 19 соответственно, к лечению был добавлен Гхт (25 мг/сут.).



Рис. 1 Схема исследования.

Через 14 нед. лечения 3 и 7 пациентам из гр. лерканидипина и рамиприла, соответственно, дополнительно назначали ателнолол (50 мг/сут.).

В целом, у 45 (70,3 %) больных в гр. лерканидипина и 51 (77,3 %) пациента в гр. рамиприла АД нормализовалось по окончании исследования (ДАД < 85 мм рт.ст.), без статистически значимых различий между гр.

Не было выявлено корреляции между снижением АД и динамикой СЭА.

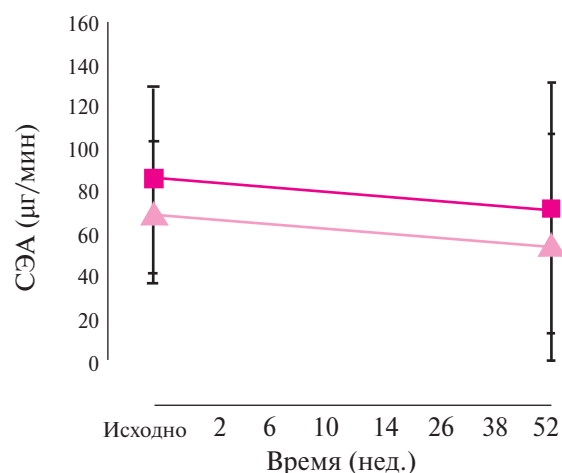
Показатели контроля углеводного обмена незначительно изменились в гр. лерканидипина: при исходном и заключительном обследовании уровни HbA1c составляли $7,4 \pm 1,1$ и $7,7 \pm 1,1$ %, соответственно ($p < 0,05$), оставаясь на исходном уровне в гр. рамиприла — HbA1c $7,7 \pm 1,2$ и $7,7 \pm 1,1$ %, соответственно.

Оценка безопасности

Доля пациентов, у которых развились ПЭ, составила 28,6 % в гр. лерканидипина и 22,5 % в гр. рамиприла, без достоверных различий между гр. лечения. 6 больных из гр. лерканидипина и 5 из гр. рамиприла досрочно прекратили участие в исследовании в связи с ПЭ. У 8 (8,8 %) пациентов из гр. лерканидипина и 5 (5,6 %) из гр. рамиприла регистрировался, как минимум, один ПЭ, который, по мнению исследователей, был связан с изучаемыми препаратами. В частности, в гр. лерканидипина гипотензия развилась у 2 больных, периферические отеки нижних конечностей и левожелудочковая недостаточность — у 1 больного, тахикардия — у 2, головная боль — у 2 (у 1 с гиперемией лица), боль в области эпигастрия и астения — у 1 больного. В гр. рамиприла кашель регистрировался у 3 пациентов, гипотензия — у 1, и обострение язвенной болезни — у 1 пациента. Другие тяжелые ПЭ, не связанные с изучаемыми препаратами, включали фибрилляцию предсердий (ФП) (1 больной в гр. лерканидипина), транзиторную ишемическую атаку (ТИА) (1 пациент в гр. лерканидипина), отслойку сетчатки (1 пациент в гр. лерканидипина) и МИ (1 пациент в гр. рамиприла). Ни у одного из больных в гр. рамиприла не регистрировалась гиперкалиемия. В таблице 2 обобщены данные о ПЭ, зарегистрированных в ходе исследования. За время периода двойного слепого вмешательства не было отмечено летальных исходов. На фоне приема лерканидипина и рамиприла наблюдалась сходная динамика ЧСС: в частности, изменение этого показателя составило 0,07 уд/мин в гр. лерканидипина и -2,63 уд/мин в гр. рамиприла.

Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало, что терапия лерканидипином в дозе 10-20 мг/сут., при необходимости в сочетании с приемом Гхт и ателнолола, достоверно уменьшает СЭА у пациентов с АГ, СД-2 и МАУ, и что лерканидипин



Примечание: (□) гр. лерканидипина ($p < 0,05$); (▲) гр. рамиприла ($p < 0,05$). Для сравнений между гр., $p < 0,05$ исходно и нд по окончании исследования.

Рис. 2 Динамика СЭА от исходного до последнего измерения, в зависимости от гр. лечения.

не уступает рамиприлу в отношении снижения СЭА. Эти данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований, показавших, что АК и ИАПФ снижают СЭА у пациентов с АГ, СД-2 и МАУ [17-19]. В то же время, в ряде этих исследований эффект ИАПФ в отношении снижения СЭА был более выраженным и развивался быстрее [17,18]. Большее снижение СЭА на фоне приема ИАПФ может объясняться уменьшением внутрисосудового давления под действием этих препаратов. Эти и другие данные [13-16] позволяют предположить наличие специфического нефропротективного эффекта у таких лекарственных средств, как ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА); для АК имеющиеся данные остаются противоречивыми. Так, в исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study [12] были продемонстрированы сопоставимые эффекты β-адреноблокатора (β-АБ) и ИАПФ в отношении снижения частоты микрососудистых осложнений у больных СД-2 и нормоАУ. В исследовании Ramipril Efficacy in Nephropathy [20] не удалось подтвердить ренопротективное действие ИАПФ у больных СД-2 и ДН. У этих пациентов, несмотря на прием рамиприла, почечная функция снижалась достоверно быстрее, чем у больных с хронической протеинурической нефропатией иного генеза. В ряде исследований, сравнивавших ИАПФ и АК у больных СД-2, МАУ и протеинурией, не было отмечено различий между гр. лечения в отношении изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [18-22]. Было показано, что у пациентов с СД-2 антипротеинурическое действие верапамила и рамиприла было сходно с таковым для ИАПФ [23]. Было продемонстрировано, что у пациентов с АГ, СД-2 и МАУ лечение амлодипином и цилазаприлом снижает СЭА в одинаковой степени [19]. Недавно в выполненном исследовании

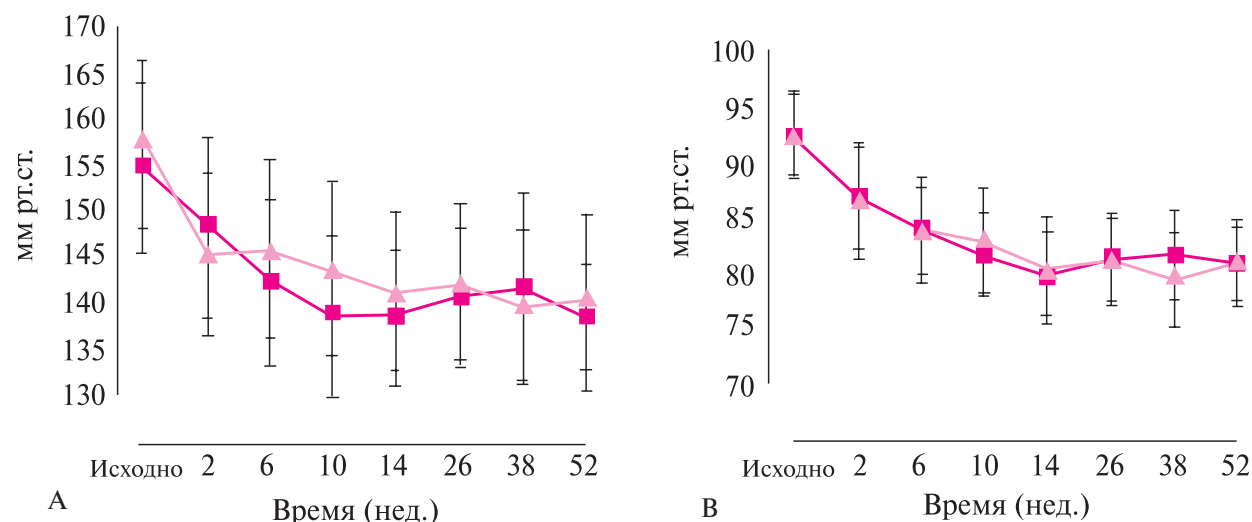
Таблица 2

Побочные эффекты у 180 рандомизированных пациентов

	Лечение			
	Лерканидипин		Рамиприл	
	n	%	n	%
Пациенты	91	100	89	100
Пациенты с ПЭ	26	28,6	20	22,5
Все ПЭ	45	49,5	35	39,3
Наиболее важные ПЭ	n		n	
Сердечно-сосудистые:				
Общее число	5		2	
СН	1		0	
Гипотензия	2		1	
Отеки	1		0	
ТИА	1		0	
МИ	0		1	
ФП	1		0	
Тахикардия	2		0	
Нервная система				
Общее число	4		3	
Дезориентация	0		1	
Головная боль	2		1	
Головокружение	2		1	
Желудочно-кишечные				
Общее число	4		3	
Боль в животе	1		1	
Запор	0		1	
Диспепсия	2		0	
Обострение язвенной болезни	0		1	
Ректальное кровотечение	1		0	
Офтальмологические				
Общее число	1		0	
Отслойка сетчатки	1			
Всего				
Общее число	31		27	

довании [24], было показано, что при одинаковом снижении АД, валсартан уменьшает СЭА более эффективно, чем амлодипин, у больных СД-2 и МАУ. Этот эффект также наблюдали у лиц с нормальным АД, что предполагает независимость антипротеинурического действия вальсартана от динамики АД. Эти данные согласуются с результатами другого исследования [16], продемонстрировавшего достоверное снижение скорости развития МАУ до клинически выраженной протеинурии у пациентов с СД-2 при терапии ирбесартаном, а также независимость этого эффекта от уровня системного АД. Результаты показали, что влияние лерканидипина на СЭА сходно с таковым для рамиприла. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что основную роль в снижении СЭА у больных СД-2 и АГ играет не тип АГП (ИАПФ либо АК), а само снижение АД. МАУ считают наиболее информативным неинвазивным предиктором риска прогрессирования патологии почек.

Последняя проявляется персистирующей протеинурией, снижением СКФ и последующим развитием ТПП. Поскольку дизайн данного исследования не позволял оценить динамику СКФ, остается неясным, сопровождалось ли снижение СЭА, наблюдавшееся у больных, замедлением снижения СКФ и улучшением прогноза. С другой стороны, продолжительность исследования не была достаточной для оценки снижения СКФ. Контроль АД при приеме одного АГП достигается, как правило, лишь у небольшого числа пациентов. Как показал целый ряд крупных клинических испытаний, даже при комбинированной терапии достижение оптимального контроля АД является непростой задачей [14,25,26]. Одновременно следует отметить, что у большого числа участников исследования АД нормализовалось (ДАД < 85 мм рт. ст.) на фоне монотерапии лерканидипином либо рамиприлом. Это свидетельствует о высокой антигипертензивной эффективности этих препаратов.



Примечание: Сравнение между исходными и конечными значениями: (□) гр. лерканидипина ($p < 0,0001$); (▲) гр. рамиприла ($p < 0,0001$). Для сравнений между гр., $p = \text{нд}$.

Рис. 3 Динамика САД (А) и ДАД (В) в зависимости от гр. лечения.

Было отмечено, что АК могут быть более эффективными в снижении частоты коронарных событий у пациентов с ДН [7]. В исследовании Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, у больных, принимавших амлодипин, частота нефатального ИМ была достоверно ниже, чем у принимавших плацебо, и несколько ниже, чем у пациентов, принимавших ирбесартан. Таким образом, у пациентов с СД-2 и нарушенной СЭА, при анализе не только нефро-, но и кардиопротекции, нет оснований говорить о явном преимуществе одного класса препаратов перед другим.

Участники исследования хорошо переносили терапию лерканидипином. Частота ПЭ, связанных с изучаемыми препаратами, была сходной в обеих гр. лечения. К типичным для АК ПЭ относятся отеки нижних конечностей, гиперемия лица, головная боль и тахикардия. В работе

лишь у одного пациента развились отеки, и доля больных с другими ПЭ была крайне низкой. Тем не менее, важно подчеркнуть, что в анализ было включено относительно небольшое число больных, и что период наблюдения был достаточно коротким.

Заключение

В представленном исследовании лерканидипин не увеличивал степень альбуминурии у пациентов с СД-2, АГ и МАУ. Он вызывал достоверное снижение СЭА по сравнению с исходным уровнем, без статистически достоверных различий с гр. рамиприла. Таким образом, лерканидипин, наряду с ИАПФ и БРА, может рассматриваться в качестве терапии выбора у пациентов, которым для достижения адекватного контроля АД нередко требуется комбинированное лечение.

Благодарность

Авторы выражают благодарность рабочей группе исследования DIAL: L. Benzi, G. Penno (Pisa), M. Comaschi, M. Pizzorni (Arenzano, GE), L. Confortin (Castelfranco Veneto, TV), D. Cucinotta, T. Campanella (Messina), G. Deferrari, C. Robaudo (Genova), P.P. Faronato (Feltre, BL), P. Fumelli, R. Staffolani (Ancona), A. Galluzzo, F. Pantó (Palermo), G. Ghirlanda, D. Pitocco (Roma), M. Iorini, A. Turco (Asola, MN), M. Maioli, G. Tonolo (Sassari), M.F. Manzoni (Milano), V. Miselli, A. Zappavigna (Scandiano, RE), F. Santeusano, A. Bueti (Perugia), S. Tardio, M. Vernazza (Parma), A. Tiengo, R. Trevisan, M. Vedovato (Padova), R. Toniato (Padova), M. Trovati, M.C. Ponziani (Orbassano, TO).

Литература

1. The United States Renal Data System: URSD Annual Data Report, Bethesda, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2000.
2. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? Diabetes 2000; 49: 1399-408.
3. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. Arch Intern Med 2000; 160: 1093-100.
4. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non insulin-dependent diabetes. A 10 year follow-up study of 503 patients. Diabet Med 1988; 5: 126-34.
5. Morgensen CV. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Engl J Med 1984; 310: 356-60.

6. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-92.
7. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial Collaborative Study Group: Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial in patients with Type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-9.
8. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment of cardiovascular disease risk in older diabetic patients with systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
9. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
10. Heart Outcomes prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 335: 253-9.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
12. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular complication in type 2 diabetes. *UKPDS 39. B M J* 1998; 317: 713-20.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprospective effect of angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
15. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl J Med* 2001. 345: 861-9.
16. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
17. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, et al. Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 47-53.
18. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1042-9.
19. Velussi M, Brocco E, Frigato F, et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216-22.
20. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155-65.
21. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WH, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
22. Chan JC, Cockram C, Nicholls M, et al. Comparison of enalapril and nifedipine in treating non insulin dependent diabetes associated with hypertension: one year analysis. *BMJ* 1992; 305: 981-5.
23. Bakris G, Copley J, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-50.
24. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with Type 2 diabetes mellitus. A blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
25. Lindholm L, Ihsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus in the Losartan Intervention For End point reduction in Hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
26. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: Cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1744-51.

Поступила 02/08-2010

Оценка эффективности применения антидепрессанта флувоксамина и его влияние на течение различных форм фибрилляции предсердий

Р.В. Горенков^{1*}, О.Г. Дворина¹, Ю.М. Поздняков², Ю.П. Зинченко³

¹ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского;

²МУЗ “Жуковская городская клиническая больница”. Жуковский, Московская область; ³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Москва, Россия

Fluvoxamine effectiveness in patients with various atrial fibrillations forms

R.V. Gorenkov^{1*}, O.G. Dvorina¹, Yu.M. Pozdnyakov², Yu.P. Zinchenko³

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute; ²Zhukovsky City Clinical Hospital. Zhukovsky, Moscow Region; ³M.V. Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Цель. Оценить эффективность лечения депрессивных расстройств (ДР) флувоксамином при различных формах фибрилляции предсердий (ФП) и влияние этого лечения на течение различных форм ФП.

Материал и методы. В I группу (гр.) включен 51 пациент с различными формами ФП и ДР, которым был назначен антидепрессант флувоксамин в течение 6 мес. в дозе 50 мг/сут. однократно; во II гр. сравнения вошли 49 пациентов с различными формами ФП и ДР, которые не получали лечение по поводу ДР. В обеих гр. использовалась базисная антиаритмическая терапия. Результаты оценивали через 6 мес. после назначения флувоксамина и наблюдения в контрольной гр. Оценивались частота приступов ФП, переход тахикардической формы ФП в нормокардическую форму, уровень фибриногена в крови и степень депрессии по опроснику CES-D.

Результаты. У 3 больных с ФП флувоксамин был отменен на 1 нед. исследования из-за развития побочных эффектов. Использование флувоксамина у 48 больных с ФП в целом уменьшало степень (ст.) выраженности ДР на 2,8 балла ($p<0,01$). Уменьшение ст. ДР на фоне лечения антидепрессантами сопровождалось урежением частоты приступов ФП у $48,3\pm9,3\%$ пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, переходом тахикардической формы в нормокардическую у $47,4\pm11,5\%$ с постоянной формой ФП (данные достоверны при $p<0,01$ и при $p<0,05$, соответственно). Наиболее выраженный клинический эффект в отношении уменьшения ст. ДР, уменьшения частоты приступов (или полного их прекращения), снижения уровня фибриногена в крови наблюдался в гр. с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. Наименьший клинический эффект от лечения флувоксамином наблюдался в гр. с постоянной формой ФП, что можно объяснить наличием у пациентов более выраженной ст. сердечной недостаточности и более тяжелым течением заболевания.

Заключение. Антидепрессант флувоксамин снижает тяжесть ДР у больных с ФП и уменьшает тяжесть течения различных форм ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, депрессивные расстройства, лечение, флувоксамин.

Aim. To assess the effectiveness of depressive disorder (DD) treatment with fluvoxamine in patients with various forms of atrial fibrillation (AF), as well as to investigate fluvoxamine effects on AF clinical course.

Material and methods. Group I included 51 patients with various forms of AF and DD, receiving fluvoxamine (50 mg once a day) for 6 months. Group II included 49 patients with AF and non-treated DD (comparison group). All participants received standard antiarrhythmic therapy. At 6 months, the incidence of AF attacks and transition from tachycardic to normocardic AF, blood levels of fibrinogen, and depression severity (CES-D questionnaire) were assessed.

Results. Three AF patients were withdrawn from fluvoxamine therapy at Week 1, due to adverse effects. In the other Group I patients ($n=48$), fluvoxamine reduced DD severity by 2,8 points on average ($p<0,01$). Fluvoxamine treatment was also associated with reduced AF attack incidence in $48,3\pm9,3\%$ of the patients with paroxysmal and

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: rogorenkov@mail.ru

Тел.: 8-915-450-38-00,

8-926-281-19-38

[¹Горенков Р.В. (*контактное лицо) — доцент кафедры “Врач общей практики (семейной медицины) ФУВ, ¹Дворина О.Г. — врач-кардиолог КДО, ²Поздняков Ю.М. — заведующий кардиологическим отделением, ³Зинченко Ю.П. — декан кафедры клинической психологии].

persistent AF ($p < 0,01$), and transition from tachycardic to normocardic AF in $47,4 \pm 11,5$ % of the patients with permanent AF ($p < 0,05$). The beneficial clinical effect (reduced DD severity, decreased AF attack incidence, reduced fibrinogen levels) was maximal in patients with paroxysmal and persistent AF, and minimal in patients with permanent AF, possibly due to more advanced heart failure and more severe clinical course of the disease.

Conclusion. An antidepressant fluvoxamine reduces DD severity in AF patients and improves the clinical course of various AF forms.

Key words: Atrial fibrillation, depressive disorders, treatment, fluvoxamine.

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца. В целом ФП наблюдается у 1 % населения, причем частота ее увеличивается с возрастом [1-3].

Кардиальные факторы и особенно поражение миокарда предсердий при различных патологических процессах играют ведущую роль в происхождении ФП [4,5]. Вместе с тем в возникновении и прогрессировании ФП немаловажное значение придается экстракардиальным влияниям, среди которых психогенные факторы [5-10]. К ним относятся особенности личности, эмоциональное состояние пациента, наличие психотравмирующей ситуации (острый, хронический стресс). У некоторых больных психический фактор может оказаться решающим в патогенезе ФП, без которого ее появление невозможно; у других сами пароксизмы ФП являются стрессом, тяжелой психической травмой. ФП ухудшает центральную и периферическую гемодинамику, обуславливая изменения в головном мозге, которые, в свою очередь, приводят к патологическим церебральным влияниям на миокард, образуя своего рода “замкнутый круг”. Таким образом, ФП отрицательно влияет на психическое состояние пациентов, способствует развитию депрессивных расстройств (ДР) и вторичных психовегетативных нарушений (ПВН), которые еще более утяжеляют течение ФП.

Сочетание ДР и сердечно-сосудистых расстройств усложняет лечение. Актуальной задачей по ведению таких пациентов является не только назначение эффективной противорецидивной антиаритмической терапии эпизодов ФП, терапии, позволяющей контролировать частоту ритма при постоянной форме ФП, но и лечение ДР.

Антидепрессанты могут отрицательно влиять на сердечно-сосудистую систему в основном за счет холинолитического эффекта. Такое действие наблюдается при использовании в основном средних и высоких доз гетероциклических антидепрессантов. Наиболее часто встречающиеся неблагоприятные побочные эффекты (ПЭ) — это нарушения ритма сердца (тахикардии) или нарушения проводимости — атриовентрикулярная (АВ) блокада [11,12]. В свою очередь, кардиоваскулярные средства: β -адреноблокаторы (β -АБ), сердечные гликозиды (Сг), блокаторы кальциевых каналов (АК), усиливают ДР [13,14].

Сочетанная терапия кардиоваскулярными средствами и антидепрессантами требует учета взаимодействия препаратов. Например, сочетание трициклических антидепрессантов (ТЦА) с Сг и антиаритмическими препаратами усиливает кардиотоксичность ТЦА и отрицательное инотропное действие антиаритмических средств и Сг. Усилить угнетающее действие на центральную нервную систему (ЦНС) с углублением депрессии (Д) может использование ТЦА и некоторых β -АБ (анаприлин, вискен, тразикор) [15].

Согласно результатам многочисленных исследований установлено, что препаратами выбора в терапии аффективных расстройств у больных кардиологического профиля являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). По своей эффективности они сравнимы с ТЦА и, вместе с тем, практически лишены их негативных ПЭ, не вызывают выраженного холинолитического, адренолитического, антигистаминного, серотонинергического ПЭ и явлений поведенческой токсичности [12,16].

Решающее значение при выборе антидепрессанта имеет синдромологическая структура Д. При тоскливом и апатическом варианте Д показано назначение препаратов с преобладанием стимулирующего действия, при тревожном варианте Д — препаратов с преобладанием седативного действия.

У пациентов с Д, наблюдавшихся в кардиологии, наиболее предпочтительны СИОЗС, обладающие, наряду с антидепрессивным, выраженным противотревожным эффектом [17-19]. Такими свойствами обладает препарат флувоксамин (Феварин®, СОЛВЕЙ ФАРМА, Германия).

Целью работы явилась оценка эффективности лечения ДР флувоксамином при различных формах ФП и оценка влияния этого лечения на течение ФП.

Материал и методы

Критерии включения: пациенты с ФП пароксизмальной, персистирующей и постоянной формой на фоне гипертонической болезни (ГБ) I-III стадии, ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, постинфарктный кардиосклероз, дисгормональной кардиопатией, хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и пациенты с неустановленной причиной ФП (идиопатическая ФП). Все пациенты имели ДР легкой и средней ст. тяжести

по опроснику CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression, 1997, валидизирован в России в 2003г).

Критерии исключения: пациенты с ревматической болезнью сердца, синдромом слабости синусового узла, врожденными пороками сердца, миокардитическим кардиосклерозом, ХСН IV ФК, заболеваниями щитовидной железы с изменением ее функции (гипотиреоз, гипертиреоз); пациенты с выраженной органической патологией ЦНС, другими тяжелыми соматическими заболеваниями, злоупотребляющими алкоголем, другими психоактивными веществами.

До изучаемого ДР пациенты не принимали психотропных препаратов, включая антидепрессанты.

I группу (гр.) пациентов — основная группа (ОГ), которым был назначен Феварин®, составил 51 пациент. Во II гр. сравнения (ГС) вошли 49 пациентов, которые имели все вышеуказанные критерии включения в исследование, но не получали лечение по поводу ДР.

ПЭ на фоне терапии Феварином были отмечены у 3 пациентов (2 женщины и 1 мужчина). На фоне приема препарата на первой нед. у 2 пациентов отмечено усиление тревожности, нарушение сна; у 1 — головные боли, тошнота. Эти пациенты были исключены из исследования. В результате в исследовании участвовали 48 пациентов.

Средний возраст обследуемых в ОГ — $57,1 \pm 1,2$ лет, в ГС — $58,4 \pm 1,4$ лет. Количество женщин в обеих гр. преобладало: в ОГ было 34 (70,8 %) пациентки, в ГС — 31 (63,3 %); мужчин — 14 (29,2 %) и 17 (26,7 %), соответственно.

Методы кардиологического обследования. Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: анализа жалоб, анамнеза, результатов физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Все пациенты заполняли дневники, в которых фиксировали приступы ФП, прием лекарственных препаратов.

Инструментальное исследование проводили до и после лечения антидепрессантами, оно включало электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ. По показаниям выполняли чреспищеводное электрофизиологическое исследование, пробы с физической нагрузкой — велоэргометрию (тредмил), стресс-ЭхоКГ.

Лабораторные методы исследования проводили до и после лечения антидепрессантами; они включали: клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обменов, определение С-реактивного белка, фибриногена (ФГ), кислотно-щелочного состояния, электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов. При необходимости больных консультировали отоларинголог, невролог, гастроэнтеролог, эндокринолог для исключения патологии по этим специальностям.

Методы изучения психического состояния. Психологическое тестирование проводилось в соответствии с критериями МКБ-10 для диагностики ДР и опроснику CES-D до и после лечения.

Все больные с ФП получали лечение, направленное на терапию основного заболевания; мероприятия для урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при постоянной форме ФП (β-АБ) и антиаритмическую терапию (сotalол, амиодарон, пропафенон, этагизин) с целью профилактики возникновения пароксизмов при пароксизмальной и персистирующей формах ФП.

Флувоксамин назначали больным ФП с диагностированными ДР. Длительность курса лечения составила 6 мес.

в дозе 50 мг/сут. однократно на ночь (средне-терапевтическая доза).

Контрольные осмотры осуществлялись каждые 2 мес. в амбулаторных условиях с обязательной ЭКГ при условии отсутствия ПЭ и сохранения эффективности лечения. Связь с пациентами поддерживалась по телефону.

Обследование пациентов с использованием всех вышеперечисленных методов проводили до назначения лекарственных препаратов и после 6-месячного курса лечения. Критериями эффективности лечения считали снижение ст. Д по шкале CES-D; уменьшение частоты приступов при пароксизмальной и персистирующей формах ФП; переход тахикардической формы ФП в нормокардическую; снижение уровня ФГ в крови за 6-месячный период наблюдения.

При статистической обработке результатов использовали статистический пакет "Excel 2000" и "Statistica 5,0". Достоверность различий между выборками оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение пациентов по гр. в зависимости от возраста, пола, формы ФП (пароксизмальная, персистирующая и постоянная), этиологии ФП, наличия ХСН, уровня ФГ в крови и выраженности Д по шкале CES-D представлены в таблице 1.

Наиболее частыми критериями ДР по МКБ-10 из гр. основных симптомов были сниженные настроение, энергия и повышенная утомляемость, из дополнительных — снижение самооценки, нарушенный сон, мрачное и пессимистическое видение будущего. Средний балл обследуемых по шкале CES-D составил $23,7 \pm 0,67$ балла, что соответствует умеренной ст. Д.

При сравнении ОГ и ГС не отмечено достоверных различий по показателям среднего возраста, пола, частоты распространенности различных форм ФП, частоты основных заболеваний, уровня ФГ в крови, ст. выраженности Д в баллах по шкале CES-D. Таким образом, можно сделать вывод об однородности 2 гр. исследования.

В таблице 2 представлена динамика показателей до и после исследования в ОГ и ГС.

В ОГ после лечения достоверно уменьшилась выраженность Д на 2,8 балла ($p < 0,01$) по сравнению с ГС наблюдалось достоверное урежение приступов ФП у $48,3 \pm 9,3$ % пациентов ($p < 0,01$), а также переход тахикардической формы ФП в нормокардическую у $47,4 \pm 11,5$ % пациентов ($p < 0,05$). У 6 пациентов ($20,7 \pm 7,5$ %) наблюдалось прекращение приступов ФП, однако данные по сравнению с ГС недостоверны. В ГС достоверной динамики показателей до и после наблюдения не отмечалось. Не было достоверного снижения уровня ФГ в крови в обеих гр. исследования.

В таблице 3 представлена динамика показателей в гр. пациентов с различными формами ФП до и после лечения Феварином. На рисунке 1 отражена динамика выраженности Д по шкале CES-D в баллах у больных с различными формами ФП до и после лечения

Таблица 1

Характеристика гр. пациентов до исследования

Параметры	ОГ		ГС	
	абс	%	абс	%
Количество обследуемых пациентов	48	-	49	-
Возраст, лет	57,1±1,2	-	58,4±1,4	-
Мужчины	14	29,2±6,6	18	37,5±7,0
Женщины	34	70,8±6,6	31	64,6±6,9
Пароксизмальная форма ФП	15	31,3±6,7	13	27,1±6,4
Персистирующая форма ФП	14	29,2±6,6	13	27,1±6,4
Постоянная форма ФП	19	39,6±7,1	23	47,9±7,2
ГБ	23	47,9±7,2	25	52,1±7,2
ИБС, всего:	13	27,1±6,4	15	31,3±6,7
Постинфарктный кардиосклероз	9	18,8±5,6	9	18,8±5,6
Стенокардия напряжения ФК II-III	4	8,3±4,0	6	12,5±4,8
Идиопатическая ФП	5	10,4±4,4	4	8,3±4,0
Дисгормональная кардиопатия	7	14,6±5,1	5	10,4±4,4
ХСН I ФК	8	16,7±5,4	6	12,5±4,8
ХСН II ФК	21	43,8±7,2	22	45,8±7,2
ХСН III ФК	19	39,6±7,1	21	43,8±7,2
ФГ, г/л	4,79±0,21	-	4,75±0,18	-
Выраженность Д по шкале CES-D, баллы	23,7±0,67	-	23,4±0,54	-

Таблица 2

Динамика показателей у гр. пациентов до и после исследования.

Группы №	ОГ		ГС		Достоверность различий		
	1	2	5	6	p1-2	p5-6	p2-6
Критерии	до лечения	после лечения	До исследования	после исследования			
Выраженность депрессии по шкале CES-D, баллы	23,7±0,67	20,9±0,49	23,4±0,54	22,3±0,58	<0,01	нд	нд
Прекращение приступов ФП у кол-ва пациентов, абс, %*	-	6 (20,7±7,5)	-	2 (7,69±5,2)	-	-	нд
Урежение приступов ФП у кол-ва пациентов, абс, % *	-	14 (48,3±9,3)	-	4 (15,4±7,1)	-	-	<0,01
Переход ФП тахикардической формы в нормокардическую у кол-ва пациентов, абс, % **	-	9 (47,4±11,5)	-	4 (17,4±7,4)	-	-	<0,05
Без существенных изменений у кол-ва пациентов, абс, %	-	19 (39,6±7,0)	-	39(79,6 ±7,0)	-	-	<0,01
ФГ, г/л	4,79±0,21	4,18±0,17	4,75±0,18	4,63±0,19	<0,05	нд	нд

Примечание: *среди больных с пароксизмальной и персистирующей формой ФП; **среди больных с постоянной формой ФП.

Феварином. На рисунке 2 представлена клиническая эффективность использования Феварина при различных формах ФП.

В гр. пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечалось достоверное снижение выраженности Д на 4,4 балла по сравнению с исходным уровнем ($p<0,01$), урежение приступов у 60,0±12,6 %, прекращение приступов у 26,6±11,4 % и не обнаружено клинически выраженного эффекта у 13,3±8,8 % пациентов.

В гр. с персистирующей формой ФП отмечалось достоверное снижение выраженности Д после лечения на 3,7 балла ($p<0,01$), положительный эффект от приема Феварина в виде прекращения приступов отмечен у 14,3±9,0 %, урежения приступов

у 35,7±12,4 %, без существенных изменений у 50,0±12,9 % пациентов.

В гр. пациентов с постоянной формой ФП наблюдалась тенденция к снижению выраженности Д на 1,5 балла, но данные недостоверны. Переход ФП тахикардической формы в нормокардическую форму наблюдалось у 47,4±11,5 % пациентов; клинического эффекта не наблюдалось в 52,6±11,5 % случаев.

После лечения Феварином наблюдалось достоверное снижение уровня ФГ в крови с 4,72±0,24 г/л до 4,05±0,14 г/л в гр. больных с ФП пароксизмальной формы ($p<0,01$) и с 4,51±0,17 г/л до 4,11±0,13 г/л в гр. больных с ФП персистирующей формы ($p<0,05$). В гр. больных с постоянной формой ФП значимого снижения уровня ФГ не отмечено.

Таблица 3

Динамика показателей у гр. пациентов с различными формами ФП до и после лечения Феварином

Группы №	Пароксизмальная форма ФП		Персистирующая форма ФП		Постоянная форма ФП	
	1	2	3	4	5	6
Критерии	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	После лечения
Выраженность Д по шкале CES-D, баллы	24,5±0,72	20,1±0,51 ^{^^}	20,7±0,52	17,0±0,48 ^{^^}	23,4±0,70	21,9±0,59
Прекращение приступов, абс., %	-	4(26,6±11,4)	-	2(14,3±9,0)	-	-
Урежение приступов ФП у кол-ва пациентов, абс., %	-	9(60,0±12,6)	-	5 (35,7±12,4)	-	-
Переход ФП тахикардической формы в нормокардическую у кол-ва пациентов, абс., %	-	-	-	-	-	9(47,4±11,5)
Без существенных изменений у кол-ва пациентов, абс., %	-	2(13,3±8,8)	-	7 (50,0±12,9)	-	10(52,6±11,5)
ФГ, г/л	4,72±0,24	4,05±0,14 ^{^^}	4,51±0,17	4,11±0,13 [^]	4,85±0,21	4,71±0,19

Примечание: ^ разница между гр. до лечения и после лечения достоверны при $p < 0,05$; ^^ разница между гр. до лечения и после лечения достоверны при $p < 0,01$.

Таким образом, наиболее выраженный клинический эффект от назначения Феварина в отношении течения ФП и уменьшения ДР отмечался в гр. больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП.

Обсуждение

По данным литературы в возникновении и прогрессировании ФП немаловажное значение придается экстракардиальным влияниям, среди которых психогенные факторы играют значительную роль. Само заболевание — ФП отрицательно влияет на психическое состояние пациентов, способствует развитию ДР и вторичных ПВН, которые еще более утяжеляют течение аритмии [5–10].

Сочетание депрессивных и сердечно-сосудистых изменений усложняет лечение. Актуальной задачей по ведению таких пациентов является не только назначение эффективной противорецидивной антиаритмической терапии эпизодов ФП, терапии, позво-

ляющей контролировать частоту ритма при постоянной форме ФП, но и лечение ДР.

Выбор флувоксамина для лечения ДР у больных с различными формами ФП был обусловлен тем, что данный препарат относится к гр. СИОЗС, обладающих, наряду с антидепрессивным, выраженным противотревожным действием [17–19]. По своей эффективности действие СИОЗС сравнимо с ТЦА и, вместе с тем, практически лишено их негативных ПЭ на сердечно-сосудистую систему: не вызывают выраженного холинолитического, адренолитического, серотонинергического ПЭ [12,16].

После лечения Феварином в течение 6 мес. в среднесуточной дозе 100 мг достоверно уменьшилась выраженность Д на 2,8 балла ($p < 0,01$), наблюдалось достоверное урежение приступов ФП у 48,3±9,3 % пациентов ($p < 0,05$), а также отмечен переход тахикардической формы ФП в нормокардическую у 47,4±11,5 % пациентов ($p < 0,05$). Эти изменения не наблюдались в ГС. Таким образом, факты, полу-

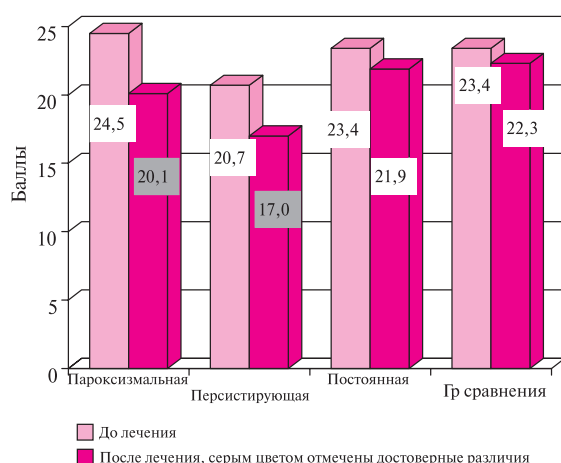


Рис. 1 Динамика выраженности Д по шкале CES-D в баллах у больных с различными формами ФП до и после лечения Феварином.

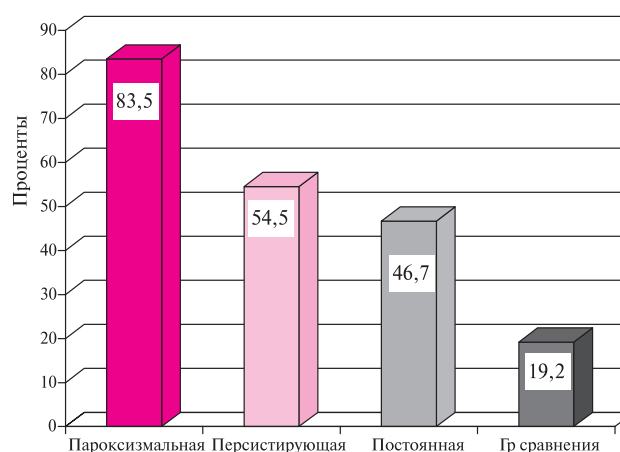


Рис. 2 Клиническое улучшение течения ФП на фоне лечения Феварином (%) при различных формах ФП и в ГС без назначения Феварина.

ченные в настоящем исследовании, с одной стороны подтверждают данные литературы о неблагоприятном влиянии ДР на тяжесть проявления ФП, а с другой стороны указывают на то, что лечение ДР способствует уменьшению тяжести течения ФП.

В литературе содержатся сведения об эффективности использования Афобазола у пациентов с пароксизмальной формой ФП без выраженных структурных изменений сердца. Лечение Афобазолом сопровождалось уменьшением частоты пароксизмов, длительности эпизодов аритмии, более легкой переносимостью, имела тенденция к трансформации в бессимптомную форму [20].

Для более подробного исследования влияния антидепрессанта Феварина на ДР и течение ФП был проведен анализ показателей по формам ФП: пароксизмальная, персистирующая и постоянная.

Наилучшие результаты в отношении лечения ДР и положительного влияния на течение ФП наблюдались в гр. пациентов с пароксизмальной формой ФП и в гр. с персистирующей формой ФП. Эти данные подтверждались достоверным снижением уровня ФГ в крови в обеих гр., который является одним из биохимических маркеров наличия ДР.

В гр. пациентов с постоянной формой ФП наблюдалась лишь тенденция к снижению выраженности Д, но данные были недостоверны. Не было отмечено достоверного снижения уровня ФГ в крови. Тем не менее, переход ФП тахикардической формы в нормокардическую форму наблюдалось у 47,4 % пациентов, что также можно расценивать как положительный результат.

Более значимый клинический эффект Феварина в гр. больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП может быть связан с двумя основными причинами. Во-первых, это обусловлено изменением эмоционального статуса пациентов в гр. с пароксизмальной и персистирующей формами: на фоне тера-

пии Феварином у них уменьшался уровень тревожности по поводу ожидания следующего приступа. Во-вторых, в гр. с постоянной формой ФП отмечалась более тяжелая ст. ХСН по сравнению с пароксизмальной и персистирующей формами. ХСН III ФК диагностирована у 3 больных с пароксизмальной формой ФП ($20 \pm 10,3$ %); у 9 больных с персистирующей формой ФП ($28,6 \pm 12,1$ %) и значительно больше у больных с постоянной формой ФП — у 12 пациентов ($63,2 \pm 11,1$ %, различия достоверны при $p < 0,01$).

Многочисленными исследованиями доказано, что ХСН является самым значимым фактором риска развития ДР у больных с сердечно-сосудистой патологией и наиболее трудно поддающимся лечению [21]. По результатам клинико-эпидемиологического исследования КОМПАС (Клиникоэпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля), ДР наблюдались в 61 % случаев при наличии ХСН [22].

Выводы

Использование Феварина у больных с ФП в целом уменьшает ст. выраженности ДР на 2,8 балла по шкале CES-D.

Лечение Феварином сопровождалось достоверным снижением частоты приступов на $48,3 \pm 9,3$ % у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, переходом тахикардической формы ФП в нормокардическую у $47,4 \pm 11,5$ % пациентов с постоянной формой ФП.

Наиболее выраженный клинический эффект в отношении уменьшения ст. Д, снижения частоты приступов (или полного их прекращения) наблюдался в гр. с пароксизмальной и персистирующей формами ФП; наименьший — в гр. с постоянной формой ФП, что можно объяснить наличием более выраженной ст. ХСН и более тяжелым течением заболевания в гр. с постоянной формой ФП.

Литература

1. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995; 155: 469-73.
2. Kannel W, Wolf P, Benjamin E, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998; 82: 2N-9.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370-5.
4. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study. Am J Med 1995; 98: 476-84.
5. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). Санкт-Петербург 1999; 175 с.
6. Березин Ф.Б. Психофизиологические соотношения у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. Тер архив 1986; 11: 83-5.
7. Недоступ А.В., Соловьева А.Д., Санькова Т.А. Психосоматические соотношения у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. Тер архив 2001; 9: 55-61.
8. Яковенко Т.В., Шубик Ю.В., Костюк Г.П., Крятова Т.В. Структура и динамика нозогенных психических реакций у больных с различными формами фибрилляции предсердий. Вестн аритмол 2006; 44: 26-9.
9. Ломакин В.В., Копылов Ф.Ю., Никитина Ю.М. и др. Психосоматические особенности течения фибрилляции предсердий. Кардиология и серд-сосуд хир 2009; 2(1): 61-6.
10. Скурихина О.Н., Миллер О.Н. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий. Вестн аритм 2009; 55: 14-8.
11. Jiang W, Krishnan RR, O'Connor CM. Depression and heart disease: evidence of a link, and its therapeutic implications. CNS Drugs 2002; 16 (2): 111-27.
12. Дробижев М.Ю., Добровольский А.В., Долецкий А.А. Кардиологические и психопатологические аспекты безопасности комбинированной кардио- и психотропной тера-

- пии. Психиат психофармакотер 2005; 3(7): 132-7.
13. Вознесенская Т.Г. Депрессия в неврологической практике. Трудн пац 2003; 1(2): 26-30.
 14. Wholey MA, Simon GE. Managing depression in medical outpatients. Wew Enge J Med 2000; 343: 1942-50.
 15. Малин Д.И., Медведев В.М. Побочные действия антидепрессантов. Психиат психофармакотер 2004; 4(5): 190-3.
 16. Жариков М.Н. Новый селективный ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам (ципрамил) в лечении депрессивных расстройств у больных диабетом. Психиат психофармакотер 2001; 1: 25-8.
 17. Иванов С.В. Совместимость психотропных и соматотропных средств. Cons med 2002; Прилож.: 10-3.
 18. Краснов В.Н. Депрессии в общей медицинской практике. Психиат психофармакотер 2002; 5: 181-3.
 19. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю. Депрессии в общей медицине (определение, распространенность, клиника, лечение). Сердце 2007; 5(37): 272-6.
 20. Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Использование афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. РМЖ 2007; 15 (9): 760-6.
 21. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях. Москва: Анахарсис 2006; 112 с.
 22. Оганов Р.Г. Материалы симпозиума "Депрессии в кардиологии: больше, чем фактор риска". Российский национальный конгресс кардиологов. Москва 2003; 1-4.

Поступила 28/09-2010

Предупреждение эпизодов фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: новый взгляд на старую проблему

Ю.М. Поздняков¹, О.Н. Миллер^{2*}, С.А. Лучинский¹, В.Л. Дощицин³ с участием**

¹Московский областной кардиологический центр. Жуковский, Московской области; ²Новосибирский государственный медицинский университет. Новосибирск; ³Медицинский центр Управления делами президента РФ. Москва, Россия

Prevention of atrial fibrillation episodes in patients with chronic heart failure: a new approach to the old problem

Yu.M. Pozdnyakov¹, O.N. Miller^{2*}, S.A. Luchinsky¹, V.L. Doshchitsyn³, with participation**

¹Moscow Regional Cardiology Centre. Zhukovsky, Moscow Region; ²Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk; ³Medical Centre, RF President's administration. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность пропafenона и амиодарона у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), осложненных фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование включены 110 пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей ФП в возрасте 34–66 лет из различных регионов РФ. С целью профилактики эпизодов ФП в течение 12 мес. 59 больных принимали пропafenон и 51 пациент — амиодарон.

Результаты. Лечение основного заболевания способствует достижению целевого уровня АД у 67,3 %, снижению ФК стенокардии у 70 % и ХСН у 94,5 % пациентов, что приводит к уменьшению числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной деятельности на 72,9 %. Эффективность пропafenона при ФП через 12 мес. терапии составляет 54,2 %, что не уступает таковой при использовании амиодарона (52,9 %). У 33,9 % пациентов при приеме пропafenона отмечается уменьшение количества эпизодов ФП на 86,6 %, суммарной их длительности — на 70,1 %, частоты желудочковых сокращений во время пароксизма — на 43,1 %, увеличение числа асимптомных эпизодов — на 30,9 %. Пропafenон оказался более безопасным по сравнению с амиодароном в отношении побочных и нежелательных явлений (0 % vs 31,6 %).

Заключение. Антиаритмический препарат IC класса пропafenон у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией на фоне АГ, ИБС, осложненных пароксизмальной и/или персистирующей ФП, характеризуется высокой антиаритмической эффективностью, безопасностью и возможностью комбинации с β-адреноблокаторами.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, пропafenон, амиодарон.

Aim. To study clinical effectiveness and safety of propafenone and amiodarone in patients with arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular (LV) systolic function, and atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 110 34–66-year-old patients from various Russian regions, with paroxysmal and/or persistent AF. To prevent AF episodes, the participants were administered propafenone (n=59) or amiodarone (n=51) for 12 months.

Results. The treatment of the leading pathology resulted in achieving target blood pressure levels (in 67,3 % of the patients), as well as in reducing functional class of angina (70 %) and CHF (94,5 %). In its turn, this resulted in reduced incidence (-72,9 %) of hospitalisations due to CHF decompensation. After 12 months of the treatment, propafenone effectiveness was 54,2 % — similar to that for amiodarone (52,9 %). In 33,9 % of the patients taking propafenone, the number of AF episodes was reduced by 86,6 %, their total duration — by 70,1 %, ventricular rate

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: miller@online.nsk.su
Тел.: +79059557040

[¹Поздняков Ю.М. — руководитель Центра, ²Миллер О.Н. (*контактное лицо) — профессор кафедры неотложной терапии ФПК и ППв, ³Лучинский С.А. — врач, клинический фармаколог, ³Дощицин В.Л. — профессор Центра].

during the paroxysm — by 43,1 %, while the number of asymptomatic episodes increased by 30,9 %. Propafenone was also safer than amiodarone: the respective incidence of adverse effects was 0 % vs. 31,6 %.

Conclusion. Propafenone, a Class IC antiarrhythmic medication, was characterised by high antiarrhythmic effectiveness and safety, and could also be combined with beta-adrenoblockers in CHF patients with preserved LV systolic function, AH, CHD, and paroxysmal and/or persistent AF.

Key words: Atrial fibrillation, chronic heart failure, propafenone, amiodarone.

Несмотря на то, что в многочисленных, крупных, проспективных исследованиях стратегия контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при фибрилляции предсердий (ФП) показала сопоставимую эффективность в отношении заболеваемости и смертности в сравнении со стратегией контроля синусового ритма (СР) [10], тем не менее, длительное сохранение СР сопровождается лучшим функциональным состоянием миокарда, прогнозом и качеством жизни [7].

Обсуждая антиаритмическую терапию при ФП, часто ссылаются на исследования CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), где оценивалась эффективность энкаинида, флекаинида и морицизина в отношении подавления желудочковых аритмий, которые достоверно повышали риск смерти больных с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Эти, казавшиеся логичными, заключения были подвергнуты серьезно ретроспективному анализу, в котором показано, что “легкое” подавление желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) препаратами в исследовании CAST (“легкое” — это термин авторов, означающий более высокую степень подавления меньшими дозами препаратов IC класса) является независимым фактором снижения риска аритмической смерти на 41 %.

Учитывая, что наименьшая частота проаритмических осложнений свойственна амиодарону, именно этот антиаритмический препарат (ААП) стали считать чуть ли не единственным средством лечения аритмий у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и дисфункцией ЛЖ. Возникает вопрос: “Есть ли для этого основания, и может ли быть альтернатива амиодарону в лечении больных с ХСН и ФП?” Во-первых, не стоит забывать, что речь в исследованиях CAST идет о желудочковых аритмиях, и поэтому имеющаяся доказательная база в отношении применения ААП IC класса не должна автоматически переноситься на пациентов с ФП, страдающих артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Во-вторых, в настоящее время обсуждаются предсердные нарушения ритма, прекрасно понимая, что ФП, это наиболее часто встречающаяся в клинической практике разновидность аритмий, требующая несколько другого подхода. В-третьих, существует достаточно большая группа (гр.) пациентов, не переносивших ИМ, имеющих АГ, стабильный функциональный класс (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардио-

логов ИБС, ХСН с неудовлетворительным опытом применения амиодарона при ФП, которым “отказывают” в использовании ААП IC класса, неправомерно ссылаясь на результаты вышеуказанных исследований. В-четвертых, более чем 55 % пациентов с явными признаками ХСН имеют практически нормальную фракцию выброса (ФВ) (> 50 %), и количество таких больных неуклонно увеличивается [1]. В-пятых, заставило серьезно усомниться в перспективах успешного применения амиодарона в лечении больных с ХСН и/или дисфункцией ЛЖ завершённое исследование SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), в котором участвовал 2521 пациент с ХСН II-III ФК и ФВ < 35 % [3]. Погибли 666 пациентов: 244 (29 %) в гр. плацебо, 240 (28 %) в гр. амиодарона и 182 (22 %) в гр. имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). Разница в выживаемости пациентов в гр. амиодарона по сравнению с гр. плацебо оказалась минимальной и статистически недостоверной ($p=0,53$) в отличие от гр. ИКД, в которой выживаемость по сравнению с гр. плацебо статистически достоверно ($p=0,007$) улучшилась на 23 % по Kaplan-Meier и на 7,2 % в абсолютных цифрах за 5 лет наблюдения. Очень важно, что если у пациентов со II ФК ХСН амиодарон не оказывал достоверного влияния на прогноз, то при прогрессировании декомпенсации до III ФК применение амиодарона достоверно на 44 % повышало риск смерти этих больных. Таким образом, сегодня нет никаких серьезных оснований для назначения амиодарона больным с ХСН, а при декомпенсации таковой, его применение может быть чревато ухудшением прогноза и увеличением риска смерти. С другой стороны, даже при использовании невысоких доз препарата сохраняется риск многочисленных, экстракардиальных побочных эффектов (ПЭ) и нежелательных явлений (НЯ).

Учитывая вышеизложенное, целесообразно продолжить изучение ААП IC класса и, прежде всего, пропафенона с целью разработки тактики ведения больных с ФП на фоне АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией, поскольку диапазон электрофизиологических свойств у препарата гораздо шире, чем у “чистых” антиаритмиков IC класса, использованных в исследованиях CAST.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности пропафенона и амиодарона у больных АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, осложненных пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП.

Материал методы

Исследование ПРОСТОР (Эффективность и безопасность применения ПРОпанорма® у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности) является многоцентровым, проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием параллельных гр. (пропафенон и амиодарон).

Критерии включения:

- мужчины и женщины, страдающие АГ 1-3 степени (ст.) и/или ИБС с I-III ФК стенокардии;
- наличие пароксизмальной и/или персистирующей ФП в анамнезе;
- длительность аритмического анамнеза ФП не < 6 мес.;
- сохраненная систолическая функция ЛЖ (ФВ $\geq$ 50 %);
- постоянный прием лекарственных средств, применяемых при лечении АГ, ИБС и ХСН перед назначением ААП;
- пациенты с ЖЭ с 1 по 5 градации по Лауну (кроме 4б) могли участвовать в исследовании;
- подписанная форма "Информированного согласия пациента" на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- острый коронарный синдром, перенесенный ИМ;
- ХСН IV ФК по Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) (ФВ<50 %);
- заболевания (кроме АГ, ИБС), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию пароксизмов ФП (ревматизм, кардиомиопатии и др.) за исключением ХСН;
- наличие либо возникновение сопутствующих заболеваний, способных повлиять на результаты исследования;
- вторичная (симптоматическая) АГ;
- пороки сердца;
- нарушения проводимости или брадикардия (<50 уд/мин во время скрининга);
- трепетание предсердий, очаговая и многоочаговая предсердные тахикардии, гр. атриовентрикулярных тахикардий, устойчивая форма желудочковой тахикардии;
- вагус-зависимый тип ФП, диагностированный анамнестически, по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) и оценке вариабельности ритма сердца (показатель LF/HF<1,5);
- проведенное либо планирующееся хирургическое лечение ФП;
- пациенты с клинически значимыми нарушениями лабораторных показателей;
- заболевания или состояния, являющиеся противопоказаниями для назначения пропафенона и амиодарона;
- алкогольная зависимость, наркомания, наличие психических расстройств, включая диагностированную депрессию.

Первичные конечные точки (п.к.т.) в исследовании ПРОСТОР: общая смертность (ОС), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), фатальный и нефатальный ИМ и мозговой инсульт. Вторичные к.т. (в.к.т.): повторные эпизоды ФП и их количество за опре-

деленный промежуток времени, длительность эпизодов ФП, ЧЖС во время ФП, количество госпитализаций, связанных с ФП, либо в результате декомпенсации течения АГ, ИБС или ХСН, изменение показателей систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне лечения, оценка безопасности применения при ХСН с учетом НЯ пропафенона и амиодарона.

Длительность наблюдения составила 12 мес. После 1-го визита (скрининг), пациенту, соответствующему всем критериям включения и исключения, достигнутому целевого уровня АД (<130/80) и стабилизации ФК ИБС и ХСН (4-6 нед.) назначали визит 2 (рандомизация). Визит 3 проводили через 1 мес. ($\pm$ 5 дней) с момента назначения ААП, 4-ый — через 6 мес. ($\pm$ 5 дней) и 5-ый — через 12 мес. ($\pm$ 5 дней) терапии. На каждом из визитов помимо клинического и биохимического обследования, согласно рекомендациям ВНОК, проводилось:

- измерение артериального давления (АД) методом Короткова (среднее АД рассчитывалось по формуле Хикэма) [9], частоты сердечных сокращений (ЧСС) с оценкой интервала QT, который измерялся вручную во II стандартном отведении по критериям Lepeshkin [5];
- общеклиническое обследование;
- ХМ ЭКГ;
- эхокардиография (ЭхоКГ);
- проверка и анализ данных дневников пациента, с оценкой приверженности и эффективности проводимой терапии;
- выявление возможных НЯ и ПЭ проводимой терапии.

В начале исследования рандомизировано 137 пациентов, которые соответствовали критериям включения/исключения и начали принимать исследуемые препараты. Из исследования выбыли 27 больных; успешно завершили участие в исследовании 110, из них 60 мужчин и 50 женщин в возрасте 34-66 лет. Рандомизация проводилась на 2 гр., в зависимости от используемого ААП путем конвертов. В I гр. вошли 59 пациентов, принимающих пропафенон 450 мг/сут., II представлена 51 пациентом, которые принимали амиодарон в поддерживающей дозе 100-400 мг/сут. Дозы ААП, назначенные в обеих гр., зависели от исходной ЧСС и величины интервала QT и QTc. Допустимым, но требующим коррекции назначенной дозы ААП, считали увеличение интервала QTc не > 450 мс или не > 25 % от первоначальной величины. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Обе гр. больных были сопоставимы по полу, возрасту, наличию пароксизмальной и/или персистирующей формы ФП, ст. АГ, ФК ИБС и ХСН. У всех пациентов имела место АГ, количество больных с 1, 2 и 3 ст. в исследуемых гр. не различалось. Длительность гипертонического анамнеза в I гр. составила в среднем $6,4\pm 2,1$, во II — $6,6\pm 3,1$ года. ИБС и стабильную стенокардию имели 102 пациента (92,7 %), длительность ишемического анамнеза в I и II гр. составила $4,1\pm 0,72$ и $3,9\pm 0,67$ года, соответственно. Признаки ХСН по NYHA имели все пациенты и по наличию того или иного ФК ХСН гр. были сопоставимы (таблица 1). Опорными точками в постановке диагноза ХСН являлись: характерные симптомы СН или жалобы больного, данные физикального и инструментального обследо-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов включенных в исследование

Характеристика	I гр. (n=59)	II гр. (n=51)	p
Возраст, годы*	54,4±1,8	55,8±3,3	p=0,93
Мужчины	32 (54,2 %)	28 (54,9 %)	p=0,75
Женщины	27 (45,8 %)	23 (45,1 %)	p=0,87
1 ст. АГ (n=6)	3 (5,1 %)	3 (5,9 %)	p=0,94
САД (мм рт.ст.)	152,5±2,02	154,1±1,81	p=0,92
ДАД (мм рт.ст.)	94,4±2,1	96,7±2,6	p=0,78
2 ст. (n=92)	49 (83,0 %)	43 (84,3 %)	p=0,72
САД (мм рт.ст.)	171,8±0,89	173,2±0,78	p=0,95
ДАД (мм рт.ст.)	102,3±1,38	106,4±2,8	p=0,87
3 ст. (n=12)	7 (11,9 %)	5 (9,8 %)	p=0,67
САД (мм рт.ст.)	196,5±12,5	197,8±9,5	p=0,95
ДАД (мм рт.ст.)	114,1±5,6	116,5±7,4	p=0,97
ХСН I ФК (НУНА) (n=9)	5 (8,5 %)	4 (7,8 %)	p=0,67
ХСН II ФК (НУНА) (n=85)	46 (77,9 %)	39 (76,5 %)	p=0,55
ХСН III ФК (НУНА) (n=16)	8 (13,6 %)	8 (15,7 %)	p=0,8
ИБС I ФК (n=28)	15 (25,4 %)	13 (25,5 %)	p=0,54
ИБС II ФК (n=61)	33 (55,9 %)	28 (54,9 %)	p=0,76
ИБС III ФК (n=13)	7 (11,9 %)	6 (11,8 %)	p=0,92
Пароксизмальная ФП	42 (71,2 %)	37 (72,5 %)	p=0,73
Персистирующая ФП	17 (29,8 %)	14 (27,5 %)	p=0,69

Таблица 2

Терапия, используемая у пациентов, включенных в исследование

Препараты	I гр. (n=59)	II гр. (n=51)
АСК*	25 (42,4 %)	24 (47 %)
Непрямые антикоагулянты (варфарин)	32 (54,2 %)	28 (54,9 %)
Тиазидоподобные диуретики	58 (98,3 %)	48 (94 %)
Ингибиторы АПФ	48 (81,4 %)	44 (86 %)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	11 (18,6 %)	7 (13,7 %)
β-адреноблокаторы	54 (91,5 %)	47 (92 %)
Антагонисты кальция	15 (25,4 %)	16 (31,4 %)
Антагонисты альдостерона	23 (39 %)	17 (33,3 %)
Петлевые диуретики	21 (35,6 %)	16 (31,4 %)
Статины	13 (22 %)	9 (17,6 %)

Примечание: *АСК — ацетилсалициловая кислота.

дований согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению ХСН, шкала оценки клинического состояния в модификации Мареева В.Ю. (2009). У 52,7 % пациентов пароксизмы ФП сопровождались выраженной клинической симптоматикой и соответствовали 2С гр. по классификации ФП Levy S. (2000) [6]. Медикаментозное лечение АГ, ИБС и ХСН проводилось согласно рекомендациям ВНОК и заключалось в назначении основных гр. препаратов, что представлено в таблице 2.

Все проводимые обследования были выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации 2000г.

При ЭхоКГ в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах определяли размеры камер сердца, оценивали состояние клапанного аппарата, внутрисердечных структур, показателей систолической и диастолической функций ЛЖ, сократительной способности миокарда. При сомнительном диагнозе ИБС последующее подтверждение такового, являющегося возможным

критерием включения в исследование, проводилось путем использования дополнительных исследований: ЭхоКГ, велоэргометрия, тредмил-тест. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы определяли уровень гормонов: ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе, Т₃, Т₄.

На каждом визите проверяли дневник пациента, и на основании полученных данных производилось титрование доз исследуемых препаратов и сопутствующей терапии. Любое негативное изменение в состоянии здоровья пациента расценивалось как НЯ. Если НЯ было связано с исследуемым препаратом, то оно рассматривалось как ПЭ терапии. В случае развития серьезных ПЭ, которые могли нанести вред здоровью, пациента исключали из исследования.

Статистический анализ проводился на персональном компьютере PC Pentium III-700 с использованием стандартных компьютерных программ MS Excel 2002 и SPSS 11.5 с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm m$) и парного теста Стьюдента. Критерием статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$.

Таблица 3

Динамика показателей систолической и диастолической функций ЛЖ в I гр.

Показатели	I гр. (n=59)				
	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
КДР, мм	53,2±0,98	53,3±0,91	52,9±0,89	52,1±1,06*	52,2±0,63*
КСР, мм	34,5±0,98	34,0±0,87	34,0±0,18	33,9±1,68*	33,2±0,55*
ФВ, %	52,3±1,9	53,5±1,88	52,6±1,3	52,4±2,06	52,96±0,85
МЖП, мм	13,0±0,27	11,6±0,34*	11,3±0,13**	11,7±0,33***	11,2±0,17***
ЗСЛЖ, мм	11,3±0,22	10,9±0,30*	10,6±0,14*	10,9±0,29*	10,6±0,28*
ММЛЖ, г	342,2±14,2	342,3±16,1	338,3±12,1	318,3±15,1***	315,2±16,2***
Размер ЛП, мм	41,2±1,09	41,2±1,03	41,4±1,12	40,8±1,02*	40,3±0,64*
Е/А	0,82±0,02	0,82±0,01	0,89±0,04*	0,88±0,01**	0,91±0,02**
ВИР, мс	103,2±1,21	103,1±1,06	98,1±1,13*	102,1±1,03	101,4±0,97

Примечание: * - $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями; ВИР — время изоволюмического расслабления.

Результаты и обсуждение

В обеих гр. по п.к.т. в течение периода наблюдения смертельных исходов не наблюдалось. У пациентов I гр. на момент включения в исследование АД_{ср.} было равно 146,5±2,02 мм рт.ст., систолическое АД (САД) — 167,3±5,0 мм рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) — 97,3±2,2 мм рт.ст. На фоне проводимой терапии через 4-6 нед. удалось добиться целевых значений АД у 40 (67,8 %) из 59 пациентов, у 19 (32,2 %) пациентов была отмечена положительная динамика в снижении уровней САД и ДАД. Через 6 мес. САД снизилось на 20,8 мм рт.ст. (12,4 %), ДАД — на 11,2 мм рт.ст. (11,5 %); через 12 мес. — на 21,1 мм рт.ст. (12,6 %) и на 12,7 мм рт.ст. (13,1 %), соответственно. У пациентов II гр. было зафиксировано АД_{ср.} равное 145,3±1,6 мм рт.ст., САД — 165,1±4,4 мм рт.ст. и ДАД -92,5±1,5 мм рт.ст. Целевой уровень АД через 4-6 нед. лечения был достигнут у 34 (66,7 %) из 51 пациента II гр., у 17 (33,3 %) пациентов была отмечена положительная динамика по течению АГ. Через 6 мес. терапии САД снизилось на 20,4 мм рт.ст. (12,4 %) и ДАД — на 11,8 мм рт.ст. (12,8 %); через 12 мес. — на 21,6 мм рт.ст. (13,1 %) и на 11,9 мм рт.ст. (12,9 %), соответственно. Важно отметить, что антигипертензивный эффект сохранялся на протяжении 12 мес. наблюдения, и с целевыми уровнями АД закончили участие в исследовании 38 (64,4 %) пациентов I и 32 (62,7 %) пациента II гр. Неэффективной антигипертензивная терапия (АГТ) была признана у 7 (11,9 %) пациентов I, что существенно не отличалось от II гр. — 6 (11,8 %) пациентов ($p>0,05$).

Положительную динамику клинического течения ИБС наблюдали в обеих гр., поскольку увеличилось количество больных с I ФК — 37 (62,7 %) пациентов и 33 (64,7 %) пациента, соответственно, за счет уменьшения ФК со II на I. Уменьшение ФК ХСН на одну градацию отмечено через 6 мес. лечения у 65 (59,1 %) пациентов. К 12 мес. терапии I ФК ХСН имели 39 (66,1 %) пациентов I и 37

(72,5 %) больных II гр., II ФК — 17 (28,8 %) и 12 (23,5 %) соответственно, III ФК остался прежним у 3 (5,1 %) пациентов I и II (3,9 %) II гр., но отмечалось клиническое улучшение симптоматики в пределах того же ФК. Число госпитализаций по поводу ухудшения течения АГ, ИБС и/или декомпенсации ХСН снизилось в I гр. на 72,9 %, во II — на 74,5 % по сравнению с предшествующими 3 годами заболелания.

За период наблюдения в гр. пропафенона не было отмечено отрицательного влияния препарата на показатели систолической и диастолической функций ЛЖ (таблица 3).

На фоне проводимой терапии к 12 мес. показатели конечного диастолического и конечного систолического размеров (КДР и КСР) достоверно снизились ($p=0,05$ и $p=0,049$ соответственно), ФВ практически не изменилась ($p=0,075$), уменьшились толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) ($p=0,001$) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) ($p=0,027$), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ($p=0,0023$), размер левого предсердия (ЛП) ($p=0,016$), улучшились показатели диастолической функции ЛЖ ($p<0,05$).

Таким образом, базовая терапия АГ, ИБС и ХСН, несмотря на присоединение пропафенона, сопровождалась процессами обратного ремоделирования камер сердца и приводила к регрессу гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) без ухудшения насосной функции, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений ФВ ($p>0,05$). Терапия способствовала уменьшению ЛП ($p<0,05$), исходный размер которого был увеличен у 98 (89,1 %) пациентов, что можно расценивать как положительный эффект и важный прогностический момент в профилактике рецидивирования тахикардии.

К 12 мес. терапии на фоне амиодарона (таблица 4) отмечено достоверное уменьшение КДР ($p=0,016$), КСР ($p=0,028$), толщины ЗСЛЖ ($p=0,023$), ММЛЖ ($p=0,000017$), размера ЛП ($p=0,033$), улучшение показателей диастолической функции ($p<0,05$).

Результаты исследования показали, что пропафе-

Таблица 4

Динамика показателей систолической и диастолической функций ЛЖ в гр. амиодарона

Показатели	II гр. (n=51)				
	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
КДР, мм	52,5±1,9	52,6±1,7	52,1±0,89	53,0±1,2	51,0±0,82*
КСР, мм	34,7±1,98	34,4±1,6	34,0±1,82	34,3±1,68	33,1±0,91*
ФВ, %	51,0±2,23	51,2±2,2	51,6±1,3	51,8±4,6*	51,6±1,8
МЖП, мм	12,8±0,46	12,6±0,40	12,3±0,14	12,5±0,34	12,7±0,21
ЗСЛЖ, мм	11,7±0,55	11,8±0,53	11,6±0,22	11,8±0,50	10,5±0,80*
ММЛЖ, г	341,3±16,1	341,4±14,2	329,1±16,3	320,1±15,2**	317,3±15,2***
Размер ЛП, мм	42,6±1,55	42,9±1,44	41,4±1,14	41,6±1,11*	41,4±0,25*
Е/А	0,81±0,01	0,81±0,02	0,89±0,02*	0,90±0,01**	0,92±0,03**
ВИР, мсек	102,3±1,18	103,2±1,12	99,1±1,21*	100,1±1,13*	99,4±0,98**

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по сравнению с исходными значениями; ВИР — время изоволюмического расслабления.

Таблица 5

Анализ результатов ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля пациентов, принимающих пропафенон

Показатель	I гр. (n=59)		
	Исходно	6 мес.	12 мес.
Общее кол-во СЭ	694,1±457,6	342,2±126,7*	366,2±101,3*
Кол-во парных СЭ	18,8±18,0	11,2±4,54*	5,23±1,19**
Кол-во эпизодов ФП	1,04±0,48	0,49±0,02**	0,55±0,14**
Суммарная длительность ФП, мин	277,2±34,7	108,5±15,2**	67,6±8,13***
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин	123,5±15,2	98,4±15,2**	75,6±25,2**
Кол-во асимптомных приступов ФП	1,03±0,32	1,46±0,12*	1,49±0,21*
Общее кол-во ЖЭ	515,6±453,7	345,1±102,4*	356,6±121,7*
Кол-во парных ЖЭ	2,1±1,3	1,3±0,25*	1,4±0,16*
Кол-во эпизодов ФП/мес. (дневник)	3,2±1,1	0,56±0,01***	0,43±0,13***
Длительность ФП, мин (дневник)	376,2±26,1	107,2±28,3**	112,3±21,8**
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин (дневник)	144,8±23,4	88,2±22,2***	82,4±12,7***
Медикаментозное восстановление СР (дневник), %	21 (35,6 %)	8 (13,6 %)	17 (28,8 %)
Субъективное улучшение симптоматики при рецидиве пароксизма ФП (дневник), %	5 (8,5 %)	17 (89,5 %)	24 (85,7 %)
Общая эффективность ААТ, %	-	40 (67,8 %)	32 (54,2 %)

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по сравнению с исходными значениями.

нон через 6 мес. терапии был высокоэффективен у 40 (67,4 %) пациентов. Через 12 мес. эффективность снизилась до 54,2 %. Несмотря на то, что через 6 мес. рецидивы тахикардии продолжали возникать у 19 (32,2 %) пациентов и через 12 мес. у 27 (45,8 %), из них 17 (89,5 %) и 24 (88,9 %), соответственно, отметили снижение частоты, длительности и выраженности клинических симптомов во время эпизодов ФП (p=0,00016). При анализе результатов ХМ ЭКГ через 12 мес. терапии (таблица 5) отмечено снижение общего количества суправентрикулярных экстрасистол (СЭ) (p=0,026), уменьшение парных форм (p=0,034), количества эпизодов ФП (p=0,0018), суммарной длительности пароксизмов (p=0,0000), ЧЖС во время приступа (p=0,0071) и увеличение асимптомных эпизодов к 6 и 12 мес. терапии на 29,5 % и 30,9 %, соответственно. Положительной динамики в частоте возникновения, длительности и клинических проявлений тахикардии не отметили 7 (11,9 %) пациентов, что было классифицировано, как неэффективная ААТ.

По результатам ХМ ЭКГ и анализу дневников самоконтроля амиодарон оказался эффективным через 6 мес. терапии у 32 (62,7 %) пациентов, а через 12 мес. — у 27 (52,9 %) (таблица 6).

Пароксизмы ФП сохранялись у 19 (32,2 %) пациентов через 6 мес. и у 24 (47,1 %) через 12 мес. Субъективное улучшение симптоматики при рецидиве пароксизма ФП отметили 16 (84,2 %) пациентов через 6 мес. и 19 (79,2 %) через 12 мес. лечения, неэффективной антиаритмической терапией (ААТ) была признана у 5 (20,8 %) пациентов. В целом при низкой эффективности амиодарона (по дневникам) количество эпизодов ФП снизилось к 6 (p=0,00017) и 12 мес. терапии (p=0,00021) и уменьшилась ЧЖС во время приступов тахикардии (p=0,026; p=0,0042 соответственно). При анализе результатов ХМ ЭКГ через 12 мес. лечения отмечено снижение общего количества СЭ (p=0,012), уменьшение парных форм (p=0,0063), увеличение асимптомных эпизодов ФП к 6 и 12 мес. терапии на 25,7 % и 58,1 % соот-

Таблица 6

Анализ результатов ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля пациентов, принимающих амиодарон

Показатель	II гр. (n=51)		
	Исходно	6 мес.	12 мес.
Общее кол-во СЭ	401,5±174,9	315,3±127,2*	272,7±124,4*
Кол-во парных СЭ	114,5±121,5	65,5±34,2**	62,8±23,6**
Кол-во эпизодов ФП	1,02±0,85	0,51±0,04**	0,59±0,01**
Суммарная длительность ФП, мин	94,6±81,9	88,5±29,2*	84,3±26,4*
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин	131,3±17,4	102,5±21,4*	78,1±19,4**
Кол-во асимптомных приступов ФП	1,05±0,41	1,32±0,76*	1,66±0,21*
Общее кол-во ЖЭ	593,3±493,1	126,4±85,3***	131,7±78,8***
Кол-во парных ЖЭ	23,0±8,2	1,03±0,12***	0,96±0,14***
Кол-во эпизодов ФП/мес. (дневник)	3,0±1,3	0,57±0,03***	0,58±0,11***
Длительность ФП, мин (дневник)	334,1±28,2	194,3,1±29,1**	94,5±18,3***
ЧЖС во время эпизода ФП, уд/мин (дневник)	138,3±26,4	101,5±28,1**	111,4±13,6**
Медикаментозное восстановление синусового ритма (дневник), %	20 (39,2 %)	2 (10,5 %)	6 (25 %)
Субъективное улучшение симптоматики при рецидиве пароксизма ФП (дневник), %	3 (5,9 %)	16 (84,2 %)	19 (79,2 %)
Общая эффективность ААТ, %		62,7 %	52,9 %

Примечание: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями.

Таблица 7

Причины досрочного выбывания пациентов из исследования

Основная причина	I гр.	II гр.
Отзыв "Добровольного информированного согласия"	1	0
Низкий комплаенс	1	1
Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз	0	3
Амиодарон-ассоциированный гипертиреоз	0	2
Повышение уровня печеночных трансаминаз	0	3
Фотодерматоз	0	5
Удлинение интервала QT	0	11
В целом по гр.	2	25

ответственно. Обращает на себя внимание, что на фоне амиодарона в большей степени происходило подавление желудочковой эктопической активности, что выражалось в различии доверительных коэффициентов между гр. ($p=0,047$; $p=0,054$ соответственно), рассчитанных на основании количественных данных по результатам ХМ ЭКГ.

Выбыли из исследования 27 пациентов, из них "Информированное согласие" отозвано одним, у 3 причиной явился амиодарон-ассоциированный гипотиреоз, у 2 — гипертиреоз, что потребовало отмены амиодарона. Повышение уровня печеночных трансаминаз через 3 мес. терапии, без развития амиодарон-ассоциированного гепатита, выявлено у 3 больных, фотодерматоз — у 5, низкая приверженность — у 2 (таблица 7).

Самое грозное НЯ, отмеченное у 11 пациентов, принимающих амиодарон — это удлинение интервала QT, причем у 6 больных удлинение интервала QT и QTс имело место уже через 1 мес. терапии — средняя величина составила $476,3\pm12,6$ и $468,2\pm22,1$ мс, соответственно, у 5 пациентов амиодарон был отменен через 3 мес. лечения: QT, QTс составили

$465,4\pm14,6$ и $458,6\pm23,1$ мс, соответственно. Развитие брадикардии (ЧСС<50 уд/мин) отмечалось у 15 (25,4 %) пациентов при приеме пропафенона и у 13 (25,5 %) на фоне амиодарона, а причиной таковой явилось использование антиаритмиков в комбинации с β -адреноблокаторами (β -АБ), которые были отменены у 10 (16,9 %) пациентов I и у 9 (17,6 %) II гр., после чего ЧСС нормализовалась.

Таким образом, полученный высокий антиаритмический эффект пропафенона и амиодарона связан, по-видимому, не только с непосредственным действием таковых на аритмию, но и прямым влиянием препаратов, использующихся при лечении АГ, ИБС и ХСН, поскольку трудно представить положительный эффект любого ААП, если не будет достигнут целевой уровень АД или стабилизированы ФК ИБС и ХСН.

Результаты исследования показали, что лечение АГ способствовало достижению целевых уровней АД у 67,8 %, улучшению показателей САД и ДАД у 32,2 % пациентов I гр. и у 66,7 % и 33,3 % больных, соответственно, II гр. с сохранением антигипертензивного эффекта на протяжении всего периода

наблюдения. На фоне терапии к концу 1 года 66,1 % пациентов I и 72,5 % больных II гр. имели I ФК ХСН vs 8,5 % и 7,8 % исходных значений, снизилось количество больных, имеющих в начале исследования II ФК, как в I (с 77,9 % до 28,8 %), так и во II гр. (с 76,5 % до 23,5 %) за счет уменьшения такового на одну градацию. Увеличилось количество пациентов с I ФК в обеих гр. на 59,5 % и 60,6 %, соответственно, уменьшилось число больных со II ФК стенокардии — на 42,4 % и 42,8 %, соответственно. Использование комбинированной дифференцированной терапии основного заболевания привело к снижению числа госпитализаций, связанных с АГ, ИБС и/или декомпенсацией ХСН в гр. пропафенона на 72,9 %, в группе амиодарона — на 74,5 %.

По результатам ЭхоКГ преобладала концентрическая ГЛЖ (81,8 %), а как известно, у лиц с ГЛЖ ОС в 4 раза, а смертность от сердечно-сосудистых причин в 7-9 раз выше, чем у лиц без признаков ГЛЖ [4]. Как в I гр., так и во II гр. через 12 мес. лечения отмечено достоверное уменьшение ММЛЖ на 7,9 % ($p=0,0023$) и на 7,1 % ($p=0,000017$) соответственно, а регресс ГЛЖ не сопровождался ухудшением сократительной функции, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений ФВ ($p>0,05$). У пациентов I и II гр. к 12 мес. терапии показатели КДР и КСР достоверно снизились ($p=0,049$; $p=0,028$ соответственно), улучшились показатели диастолической функции ЛЖ ($p<0,05$), что привело к более эффективному контролю ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей ФП.

Антиаритмическая эффективность через 6 мес. лечения в I и II гр. составила 67,4 % и 62,7 %, тогда как через 12 мес. незначительно снизилась до 54,2 % и 52,9 %, соответственно. Это может быть обусловлено результатом естественного или прогрессирующего патофизиологического процесса самого сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), который формирует новые электрофизиологические субстраты для поддержания ФП. “Ускользание действия от ААП” может зависеть от многих причин: от состояния печени, почек, оказывающих прямое влияние на фармакокинетические характеристики препарата; от взаимодействия с другими лекарственными средствами; от иммунных механизмов; особенностей метаболизма миокарда; изменения рецепторной чувствительности; выработки антител к лекарственному препарату; степени связывания с белками плазмы; отсутствия или образования активных метаболитов и др. Таким образом, в механизмах формирования лекарственной устойчивости на сегодняшний день больше вопросов, чем ответов [2].

Несмотря на то, что рецидивы тахикардии через 12 мес. продолжали возникать у 45,8 % пациентов в I гр. и у 47,1 % во II гр., тем не менее, 86,7 % и 81,7 % больных, соответственно, отметили улучшение в клинической картине при эпизодах ФП. Количество эпизодов аритмии (по дневникам боль-

ных) снизилось на 86,6 % в I и на 80,7 % во II гр., длительность — на 70,1 % и 71,7 %, ЧЖС во время нарушения ритма — на 43,1 % и 19,5 %, соответственно, что также нашло отражение в результатах ХМ ЭКГ. По результатам же ХМ ЭКГ увеличилось число бессимптомных эпизодов ФП к 6 и 12 мес. терапии на 29,5 % и 30,9 % в I гр. и на 25,7 % и 58,1 % во II гр., соответственно.

Понимая, что основным соображением назначения ААП всегда должно являться равновесие между эффективностью и безопасностью препарата, поскольку надо четко представлять себе цель лечения и соблюдать все требования во избежание еще больших проблем, чем та, по поводу которой проводится лечение. Из 76 пациентов II гр., рандомизированных вначале исследования, 24 (31,6 %) выбыли по причине развития НЯ. Брадикардия, возникшая у 16,4 % пациентов на фоне совместного применения ААП и β -АБ, возможно, обусловлена индивидуальной реакцией за счет генетического полиморфизма цитохрома CYP2D6 [8]. Развитие этого ПЭ позволило обратить внимание на необходимость назначения такой комбинации с осторожностью, начиная с минимальных доз с обязательным контролем ЧСС.

Таким образом, применение пропафенона у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией на фоне АГ, ИБС, осложненных ФП характеризуется высокой антиаритмической эффективностью, безопасностью и возможностью комбинации препарата с β -АБ. Полученные через 1 год результаты, представленные в этой статье, несомненно, вызывают интерес и заставляют по-новому взглянуть на тактику и стратегию лечения пациентов с ФП.

Выводы

Лечение основного заболевания с использованием комбинированной терапии способствует достижению целевого уровня АД у 67,3 %, снижению ФК стенокардии у 70 % и ХСН у 94,5 % пациентов и запускает процессы обратного ремоделирования камер сердца, оказывая тем самым кардиопротективное действие. Приверженность терапии позволяет замедлять прогрессирование болезни, снижать число госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной деятельности и оказывать более специфическое действие на конкретные механизмы тахикардии.

Эффективность пропафенона в предупреждении эпизодов ФП через 12 мес. терапии составляет 54,2 %, что не уступает таковой при использовании амиодарона (52,9 %). У 33,9 % пациентов при приеме пропафенона отмечается уменьшение количества эпизодов ФП на 86,6 %, суммарной длительности — на 70,1 %, ЧЖС во время пароксизма — на 43,1 %, увеличение числа асимптомных эпизодов — на 30,9 %.

При отсутствии тяжелого поражения сердца (постинфарктная кардиомиопатия, ФВ < 40 %) про-

пафенон может быть использован у пациентов с ФП на фоне ХСН, в т.ч. с β -АБ, начиная с минимальных доз последних, поскольку препарат продемонстрировал лучший профиль безопасности, и при его использовании не было отмечено нежелательных явлений, тогда как на фоне амиодарона частота таковых составила 31,6 %.

****Участники:** С.А. Старичков, И.С. Дик (Новосибирский государственный медицинский университет); А.В. Тарасов (Московский областной кардиологический центр, Жуковский, Московская область); Э.Г. Волкова, Д.Л. Ильиных (ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, Челябинск).

Литература

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Ж Серд недостат 2004; 5(1): 4-7.
2. Царегородцев Д.А. Проблема медикаментозно-резистентных аритмий. РКЖ 2001; 2: 68-75.
3. Bardy GH. The Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT). Presented at the American College of Cardiology Annual Scientific Session. New Orleans 2004.
4. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004; 292: 2350-6.
5. Lepeshkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. Circulation 1952; 6: 378-88.
6. Levy S. Classification system of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2000; 15(1): 54-7.
7. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. JACC 2003; 42(1): 20-9.
8. Rau T, Heide R, Bergmann K, et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. Br J Clin Pharmacol 2004; 94(10): 1319-21.
9. Rogers G, Oosthuysen T. A comparison of the indirect estimate of mean arterial pressure calculated by the conventional equation and calculated to compensate for a change in heart rate. Int J Sports Med 2000; 21(2): 90-5.
10. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358(25): 2667-77.

Поступила 23/09-2010

Влияние таурина на показатели суточного мониторингирования артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

И.В. Крючкова*, А.С. Адамчик

Кубанский государственный медицинский университет. Краснодар, Россия

Taurine effects on 24-hour blood pressure monitoring parameters in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome

I.V. Kryuchkova*, A.S. Adamchik

Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia

Цель. Оценить влияние таурина на параметры суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 60 пациентов, средний возраст $54,4 \pm 7,4$ лет. В контрольной группе (гр) (ГК) лечение проводили эналаприлом и индапамидом, в основной (ОГ) был добавлен таурин в течение 12 мес. Все пациенты прошли антропометрическое обследование, офисное измерение АД (АДоф), определение липидного и углеводного статусов исходно и после лечения, СМАД.

Результаты. На фоне терапии изменилось соотношение суточных профилей систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в обеих гр с преобладанием положительной динамики в ОГ. Увеличилось число пациентов с кривой АД типа “dipper”. Отмечалось достоверное снижение уровней средних значений АД. Индекс времени среднесуточного САД и ДАД достоверно уменьшился на 49,9 % и 42,3 %, соответственно, в ОГ. Вариабельность среднесуточного, дневного и ночного САД и ДАД достигла нормы в ОГ.

Заключение. Введение в комбинированную терапию артериальной гипертензии препарата метаболической направленности способствует более эффективной коррекции имеющихся нарушений суточного АД.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, суточное мониторирование артериального давления, таурин.

Aim. To assess the effects of taurine on the parameters of 24-hour blood pressure monitoring (BPM) in patients with metabolic syndrome (MS) and chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In total, 60 patients were examined (mean age $54,4 \pm 7,4$ years). The control group (CG) received enalapril and indapamide. The main group (MG) was additionally administered taurine for 12 months. All participants underwent anthropometry, office BP measurement, 24-hour BPM, and lipid profile assessment at baseline and at the end of the study.

Results. The treatment was associated with changes in circadian profiles of systolic and diastolic BP (SBP, DBP) in both groups, with greater positive dynamics in the MG. The number of the patients with a “dipper” BP curve increased. Mean BP levels were significantly reduced. In the MG, time index for mean 24-hour SBP and DBP significantly decreased, by 49,9% and 42,3%, respectively. Mean 24-hour, day-time and night-time variability of SBP and DBP was normalised in the MG.

Conclusion. Adding a metabolic agent to the combined antihypertensive therapy facilitated effective correction of circadian BP disturbances.

Key words: Metabolic syndrome, chronic heart failure, 24-hour blood pressure monitoring, taurine.

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: kruchkov_s@rambler.ru

[Крючкова И.В. (*контактное лицо) — аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Адамчик А.С. — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней].

В настоящее время значительно выросла распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и, как следствие этого, отмечается высокая инвалидизация и смертность населения. Все это связано с изменением образа жизни людей под влиянием научно-технических достижений [1]. В настоящее время наиболее значимыми факторами риска (ФР) этой патологии считаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), ожирение (Ож) и сахарный диабет (СД), которые часто сочетаются [2,3]. В 1988г американский ученый Reaven Г. сформировал понятие метаболического синдрома (МС), в основе которого лежит тесная патогенетическая взаимосвязь этих факторов [4,5]. Инсулинорезистентность (ИР) выступает в качестве основного связывающего звена цепи метаболических нарушений и является самостоятельным ФР ССЗ [6]. Риск развития осложнений ССЗ у пациентов с МС возрастает в 3-4 раза [7]. Разработка концепции МС позволила оценить важную роль гиперинсулинемии (ГИ) и ИР в становлении АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8]. Метаболические изменения обладают гипертензивным и атерогенным эффектами. В условиях ГИ имеет место повышение активности симпатoadренальной системы (САС) и сосудистого тонуса, что, в свою очередь, способствует росту активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) [9]. Это способствует стимуляции липогенеза и накоплению липидов в адипоцитах. Увеличение массы жировой ткани развивает системное действие тканевого ангиотензина II (АТ II), что, в конечном счете, нарушает микроциркуляцию (МЦ), эластичность сосудистой стенки и приводит к ее гипертрофии, прогрессированию атеросклероза, росту сосудистого сопротивления, становлению АГ и развитию ХСН [10-12]. В связи с этим лечение, имеющее целью только снижение артериального давления (АД), вряд ли можно назвать адекватным [13]. Поэтому поиск лекарственных средств, оказывающих положительное влияние на метаболические

процессы у пациентов с АГ, на современном этапе остается актуальным.

Одним из таких препаратов является таурин (Дибикор, ПИК-ФАРМА, Россия), биологические свойства которого представляют интерес для практической медицины [14]. Таурин является природным антагонистом кальция (АК), мембраностабилизатором, антиокислителем, осморегулятором, а также обладает свойствами нейромодулятора и блокатора САС, РААС [15-20]. В клинике Дибикор применяется в комплексной терапии СД 1 и 2 типов (СД-1 и СД-2), а также при ХСН [21]. В связи с множественными эффектами можно предположить его положительное влияние на уровень и параметры суточного мониторирования АД (СМАД), т. к. отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы является мощным независимым ФР смерти от ССЗ и большей степени выраженности признаков поражения органов-мишеней (ПОМ) [22,23].

Цель исследования — оценить влияние препарата Дибикор на параметры СМАД у пациентов с МС и ХСН.

Материал и методы

Были обследованы и на условиях добровольного информированного согласия в исследование были включены 60 пациентов с МС, госпитализированных в стационар или обратившихся на кафедру, средний возраст $54,4 \pm 7,4$ лет, мужчины — 21,7 % (n=13), женщины — 78,3 % (n=47). Критерии включения: ХСН I-III функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА) и I-IIA стадии, АГ 1-3 степеней, Ож, ДЛП и нарушение углеводного обмена. Критерии исключения из исследования: ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, симптоматические АГ, СД-1 и СД-2.

Наличие МС определяли на основании классификации Adult Treatment Panel III (АТР III) 2001г [24,25] и International Diabetes Federation (IDF) 2005г. При диагностике нарушений углеводного обмена пользовались классификацией ВОЗ 1999г. ХСН диагностировали на основе «Российских национальных рекомендаций

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (медиана, квартили).

Показатели	ОГ	ГК
ИМТ, кг/м ²	32 (29,8-40,5)	32,2 (31,3-34,4)
ОТ/ОБ	0,86 (0,83-0,97)	0,93 (0,85-0,98)
САД, мм рт.ст.	160 (155,0-177,5)	158,5 (150-200)
ДАД, мм рт.ст.	95,5 (90-98)	100 (95,8-101)
ОХС, ммоль/л	6,27 (5,82-6,33)	5,25 (4,76-5,56)
ТГ, ммоль/л	2,15 (1,88-2,25)	2,04 (1,66-2,65)
ХС ЛВП, ммоль/л	0,97 (0,87-1,15)	1,27 (0,91-1,35)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,17 (2,53-3,30)	3,18 (2,39-3-94)
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,0 (5,6-6,3)	5,6 (4,9-7,0)
ФК ХСН	2 (1-2,5)	2 (1-2,25)

Примечание: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ОХС — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды.

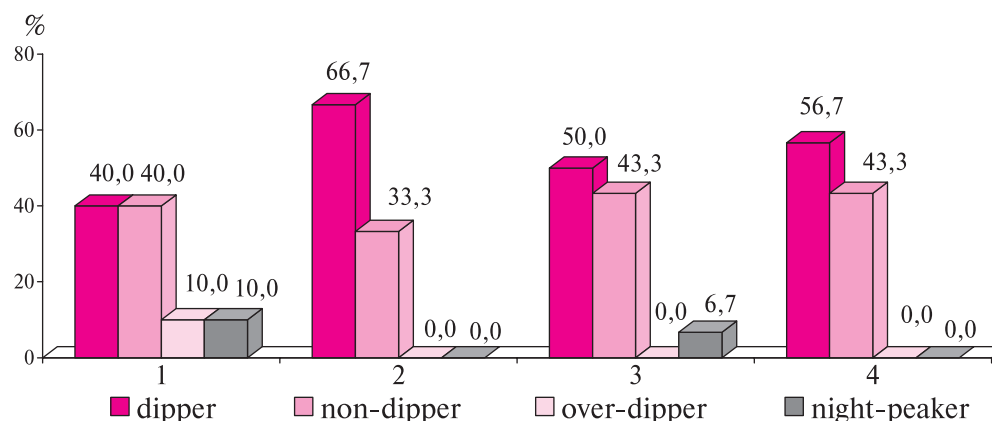
Таблица 2

Динамика показателей СМАД в ОГ и ГК (медиана-квартили)						
Крите-рий	ОГ			ГК		
	Исходно	Через 12 мес	Δ, %	Исходно	Через 12 мес	Δ, %
СИСАД %	8,9 (4,5-14,5)	10,6 (7,9-14,2)	11,7**	9,8 (6,5-12,7)	10,2 (7,8-12,1)	4
СИДАД %	10,4 (6,1-14,1)	12,1 (6,5-14,8)	16,8	9,51 (2,19-13,12)	10,65 (4,8-13,15)	12
Сутки						
САД, мм рт.ст.	141 (136,9-164,1)	126,25 (121,4-131,0)	-10,78*	147,8 (143,0-158,8)	136,0 (130,0-139,6)	-8*
ДАД, мм рт.ст.	90,5 (86,6-95,3)	81,0 (77,8-86,6)	-10,5*	94,3 (85,4-96,5)	92,3 (79,3-93,4)	-2,1*
ИВСАД %	41,1 (27,1-53)	20,6 (14,7-25,7)	-49,9*	38,0 (23,0-53,3)	26,3 (17,1-51,3)	-30,8**
ИВДАД %	30,3 (25,6-39,4)	17,0 (14,4-21,3)	-42,3*	35,6 (26,9-48,6)	26,3 (19,4-31,4)	-26,2*
Вар.САД, мм рт.ст.	16,7 (15,5-21,3)	14,0 (13,78-15,50)	-15,9*	15,8 (15,4-17,6)	15,2 (13,9-17,5)	-3,6
Вар.ДАД, мм рт.ст.	14,3 (13,1-16,0)	12,1 (11,75-13,10)	-15,4*	12,8 (11,3-16,0)	12,71 (11,8-16,0)	-0,3
День						
САД, мм рт.ст.	145,5 (139,8-169,8)	135,5 (123,8-140,5)	-6,9*	151,0 (143,0-158,8)	143,0 (137,0-146,5)	-5,3*
ДАД, мм рт.ст.	97,5 (89,3-100,3)	85,0 (82,0-92,5)	-12,8*	95,0 (85,8-99,3)	94,0 (83,5-99,3)	-1,1**
ИВСАД %	39,5 (21,8-56,2)	21,7 (15,9-40,5)	-45,1*	41,6 (21,0-68,0)	32,2 (20,4-48,5)	-22,6
ИВДАД %	33,0 (22,2-38,3)	18,5 (16,7-24,3)	-43,9*	43,5 (33,4-55,2)	32,8 (21,9-45,1)	-24,5*
Вар.САД, мм рт.ст.	16,5 (16,0-20,3)	15,0 (13,0-16,0)	-9,1*	16,0 (15,0-19,5)	16,0 (14,5-19,8)	0
Вар.ДАД, мм рт.ст.	12,5 (11,0-17,0)	13,0 (12,0-14,3)	-4,0	15,0 (12,6-18,5)	14,5 (12,0-20,2)	-3,3
Ночь						
САД, мм рт.ст.	140,5 (128,5-148,3)	121,0 (112,0-123,3)	-13,5*	140,5 (131,0-146,5)	129,5 (126,3-130,3)	-7,8*
ДАД, мм рт.ст.	86,0 (81,0-90,0)	76,0 (72,8-80,5)	-11,6*	88,0 (77,5-94,0)	83,0 (77,5-94,0)	-5,7*
ИВСАД %	20,0 (13,3-87,3)	12,5 (10,8-20,7)	-37,5**	19,5 (14,8-38,8)	16,2 (12,0-24,3)	-17,2
ИВДАД %	21,0 (17,8-55,0)	15,0 (11,0-19,7)	-28,7*	24,0 (19,3-34,5)	17,4 (15,6-18,8)	-27,5
Вар.САД, мм рт.ст.	15,3 (14,25-19,00)	13,9 (11,2-15,0)	-9,5*	16,0 (13,3-17,0)	14,5 (11,8-15,8)	-9,4*
Вар.ДАД, мм рт.ст.	15,0 (11,8-16,3)	11,5 (10,0-14,6)	-23,7**	11,0 (9,0-15,3)	11,0 (9,4-12,8)	0

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

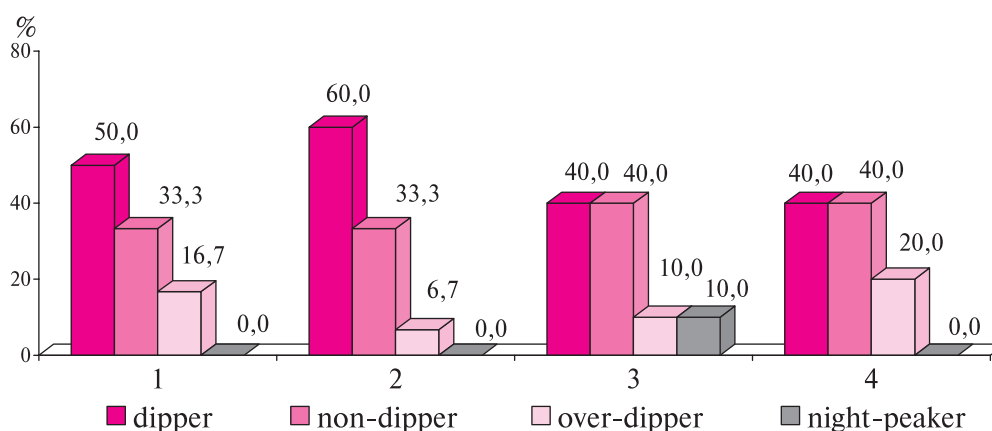
ВНОК и ОССН” 2007г и классификации, предложенной ОССН и утвержденной Российским Съездом кардиологов 2003г [26,27]. Степень (ст.) Ож определялась по индексу массы тела (ИМТ) согласно классификации ВОЗ 1997: нормальная МТ: ИМТ — 18-24,9 кг/м², избыточная МТ (ИзМТ) — 25-29,9 кг/м², Ож I ст — 30-34,9 кг/м², II ст — 35-39,9 кг/м², III ст ≥ 40 кг/м². Для диагностики ФК ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы (тбмх).

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы методом последовательных номеров на 2 группы (гр.), сопоставимые по полу и возрасту. Пациенты ГК (n=30) получали эналаприл в дозе 10-20 мг/сут. и индапамид 2,5 мг/сут., в ОГ (n=30) был добавлен Дибикор в дозе 1000 мг/сут. Продолжительность лечения 12 мес., на протяжении которых все участники исследования соблюдали диету и выполняли дозированную физическую нагрузку (ФН). Все больные прошли антро-



Примечание: 1 и 2 — ОГ исходно и через 12 мес. от начала терапии, соответственно, 3 и 4 — ГК исходно и через 12 мес. от начала терапии, соответственно.

Рис. 1 Динамика типов суточных кривых по САД в ОГ и ГК.



Примечание: 1 и 2 — ОГ исходно и через 12 мес. от начала терапии, соответственно, 3 и 4 — ГК исходно и через 12 мес. от начала терапии, соответственно.

Рис. 2 Динамика типов суточных кривых по ДАД в ОГ и ГК.

пометрическое обследование, офисное измерение АД, определение липидного и углеводного статусов и ИР исходно и после лечения. Для изучения особенностей АГ у пациентов с МС, а также влияния терапии на уровень АД и его характеристики пациентам выполняли СМАД; определяли среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического и диастолического АД (САД, ДАД), вариабельности (Вар.), индекс времени (ИВ) и ст ночного снижения АД. Для расчета Вар.АД применяют стандартное отклонение от средней величины АД за сут., дневной и ночной периоды. Критическими значениями этого показателя считали значения САД > 15 мм рт.ст., ДАД > 13 мм рт.ст. за сут., 14 мм рт.ст. днем и 12 мм рт.ст. ночью [28]. ИВ АД — процент времени, в течение которого АД превышает нормальный уровень в отдельные временные интервалы. Нормальными показателями ИВ считали за сут. для САД и ДАД > 25 %, в ночное время > 10 %, в дневное время для САД > 20 %, для ДАД > 15 %. Ст. ночного снижения АД (разница средних значений АД, рассчитанных за периоды бодрствования и сна и выраженная в процентах) оценивалась по суточному индексу (СИ). По показателям СИ определяли суточный профиль АД: “dipper” — нормальная степень ночного снижения АД, “non-dipper” — недостаточная степень ночного снижения АД, “night-peaker” — устойчивое повышение ночного АД, “over-dipper” — повышенная степень ночного снижения АД.

При статистической обработке результатов использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Т-критерий Уилкоксона. Корреляционные связи оценивались по коэффициенту корреляции рангов Спирмена.

Результаты и обсуждение

ОГ и ГК были сопоставимы по клиническим и метаболическим показателям и достоверно не отличались (таблица 1). Отмечена хорошая переносимость лечения в обеих гр. Показатели АД оф. уменьшились по САД на 12,5 % и 3,3 %, по ДАД на 6,8 % и 3 % в ОГ и ГК, соответственно.

С современных позиций СМАД является более информативной методикой оценки АГ, поскольку проводится в привычных для пациента условиях и исключает “гипертонию белого халата”, а также позволяет определить уровень АД в ночные и ранние утренние часы [22,23]. При анализе динамики показателей СМАД отмечалась положительная динамика в целом (таблица 2). Базисная терапия в ГК достаточно эффективна в плане коррекции имеющихся нарушений параметров АД в течение сут. Отмечалось досто-

верное снижение средних значений АД, хотя процент изменений в сравнении с ОГ был значительно ниже. Эффект от проводимой терапии в ОГ оказался более выраженным. Практически все показатели СМАД достоверно изменились. Наибольший процент изменения уровня среднего (Ср) АД отмечался по ночному САД и дневному ДАД: уменьшение на 13,5 % и 12,8 %, соответственно. ИВ среднесуточного САД и ДАД достиг нормальных значений. Достоверные различия по отношению к ГК выявлены по СрСАДсут., СрСАДдн. и СрСАДн, СрДАДсут. и СрДАДн.

Исходно при оценке суточного профиля АД достоверные различия между показателями в ГК и ОГ отсутствовали. При сравнении распределения различных типов суточных кривых АД до начала терапии в ОГ по САД имеет место равное количество пациентов с кривыми по типу “dipper” и “non-dipper”, а по ДАД преобладают пациенты “dipper”. На фоне проводимого лечения отмечено изменение соотношений суточных профилей САД и ДАД в обеих гр. с преобладанием положительной динамики в ОГ (рисунки 1, 2). Показатель СИ достоверно увеличился с преобладанием изменений в ОГ, что в целом улучшает суточный профиль АД; при этом возрастает число пациентов с кривой АД типа “dipper”.

В формировании патологических изменений показателей СМАД у пациентов с МС принимают участие не только нейрогуморальные влияния, но и метаболические факторы. В настоящее время установлены механизмы влияния ГИ на АД: стимуляция САС и РААС; пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, блокада трансмембранных ионообменных механизмов с повышением содержания внутриклеточного Na^+ , Ca^{2+} , уменьшением K^+ и увеличением чувствительности сосудистой

стенки к прессорным влияниям; повышение реарбсорбции Na^+ и задержка жидкости в организме [29].

Выраженная положительная динамика параметров СМАД в ОГ возможно обусловлена многочисленными эффектами Дибикора. Оказывая мембраностабилизирующее действие, он способствует повышению чувствительности инсулиновых рецепторов, что приводит к уменьшению ГИ. Дибикор нормализует повышенный тонус симпатической нервной системы, являющийся одним из ведущих патогенетических звеньев стабилизации АД на фоне ИР. Препарат препятствует развитию окислительного стресса в эндотелии сосудов; изменяя соотношение цитоплазматического и мембраносвязанного Ca^{2+} , он нормализует трансмембранные ионообменные механизмы, что способствует восстановлению электролитного баланса в клетках [17]. Можно предположить, что, уменьшая количество рецепторов к АГ II на мембранах эндотелиоцитов [30], Дибикор оказывает антигипертензивный эффект, сходный с антагонистами рецепторов АГ II.

Выводы

Снижение уровня средних значений САД и ДАД в течение сут. и ИВ САД и ДАД более выражено на фоне комбинированной терапии эналаприлом и индапамидом с включением Дибикора.

Применение Дибикора в составе комбинированной терапии эналаприлом с индапамидом более значительно улучшает суточный профиль АД.

Введение в комбинированную терапию эналаприлом и индапамидом препарата Дибикор при лечении больных АГ и МС способствует более эффективной коррекции имеющихся нарушений суточного АД, что может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром и атеросклероз. Медицинский академический журнал. 2007; 7(1):45-59.
2. Чибисов С.М., Рапопорт С.И., Колесников Д.Б., Лобода А.Ю. Метаболический синдром: больше вопросов, чем ответов. Клин мед 2008; 6: 30-5.
3. Shen SJ, Todaro JF, Niaura R, et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. Am J Epidemiol 2003; 157: 701-11.
4. Оганов Р., Мамедов М., Колтунов И. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза. Врач 2007; 3: 3-7.
5. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease Diabetes 1988; 37: 1595-607.
6. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Москва “Универсум Паблшинг” 2005; 104 с.
7. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24(4): 683-9.
8. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1992; 41: 1473-90.
9. Reckelhoff JM, Fortepiani A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Hypertension 2004; 43: 918-23.
10. Ивлева А.Я. Новые перспективы превентивной фармакотерапии при метаболическом синдроме. Тер архив 2005; 4: 90-3.
11. Lusis A. Atherosclerosis. Nature 2000; 407: 233-41.
12. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance — the emerging role of the adipocyte as endocrine organ. N Engl J Med 2001; 345: 1345-9.
13. Маколкин В.И. Необходимость гликемического контроля при лечении метаболического синдрома. Cons med 2007; 9(5): 58-62.
14. Торкунов П.А., Сапронов Н.С. Кардиопротекторное действие таурина. Экспер клин фармак 1997; 60(5): 72-7.
15. Bouckennooghe T. Is taurine a functional nutrient? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9(6): 728-33.
16. Marcinkiewicz J. Anti-inflammatory effects of taurine derivatives (taurine chloramine, taurine bromamine, and taurolidine)

- are mediated by different mechanisms. Adv exp Med Biol 2006; 583: 481-92.
17. Нефедов Л.И. Таурин. Гродно 1999; 147 с.
18. Осадчий О.Е., Покровский В.М., Шейх-Заде Ю.Р., Балагуров Э.М. Специфика вагусных влияний на ритм сердца при действии гуморальных регуляторов. Физиолог ж им. Сеченова 1992; 78(10): 70-6.
19. Попович М.И., Кобец В.А., Капелько В.И. Поражение сердца, вызываемое норадреналином, и защитный эффект таурина. Физиол ж 1990; 36(6): 8-12.
20. Сапронов Н.С., Новиков В.П., Торкунов П.А., Синюхин А.Б. Применение таурина для предупреждения изменений системной гемодинамики. Бюлл экспер биол мед 1999; 127(3): 282-4.
21. Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение дибикора при сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии 2007; 1: 40-9.
22. Горбунов В.М. Некоторые вопросы практического использования суточного мониторирования артериального давления. Клиницист 2008; 3: 30-9.
23. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Cons med. Системные гипертензии 2007; 1: 18-26.
24. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285 (19): 2486-97.
25. Мановицкая А.В. Эффекты дибикора у больных с метаболическим синдромом. Качество жизни. Медицина 2008; 3(26): 41-6.
26. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, проект). Серд недостат 2006; 2 (36): 52-78.
27. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (Утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003г.). Серд недостат 2003; 4(6): 276-97.
28. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Г.Арабидзе, О.Ю.Атькова. Москва 1997.
29. Бойцов С.А., А.В.Голощапов Связь основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома со степенью нарушения углеводного обмена и выраженностью абдоминального ожирения у мужчин. Артер гипертенз 2003; 9(2): 35-41.
30. Li C, Cao L, Zend Q, Liu X, et al. Taurine may prevent diabetic rats from developing cardiomyopathy also by downregulating angiotensin II type2 receptor expression. Cardiovasc Drugs Ther 2005; 19(2): 105-12.

Поступила 14/04-2009

Психосоматический аспект ожирения как фактора риска метаболического синдрома

А.Г. Бабин, Е.А. Чечеткина, И.Е. Колтунов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Psychosomatic aspects of obesity as a risk factor of metabolic syndrome

A.G. Babin, E.A. Chechetkina, I.E. Koltunov

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Уточнить роль ожирения (Ож) в развитии метаболического синдрома (МС), основываясь на психопатологической природе Ож; оценить эффективность привлечения врача-психотерапевта для профилактики и лечения МС.

Материал и методы. Наличие и степень Ож количественно оценивались по индексу массы тела (ИМТ). В исследовании участвовали 3 группы (гр.): I — пациенты с нервной булимией и Ож (n=64), в т.ч. подгруппа с сердечно-сосудистой патологией (n=12); II — кардиологические пациенты без Ож и психопатологии (n=28); III — кардиологические пациенты с наличием или отсутствием коморбидных Ож, МС и сахарного диабета (СД) (n=78). Последняя гр. была разделена на четыре подгруппы в соответствии с тяжестью симптоматики. Психологические особенности пациентов I и II гр. оценивались по результатам клинического интервью и с помощью теста ММПИ; для III гр. измерены все компоненты МС, включая показатели липидного и углеводного обменов.

Результаты. Кардиологические больные гр. I и II, вне зависимости от наличия Ож, имеют близкие усредненные профили ММПИ с максимумом на шкале 1 (ипохондрия), отличные от профиля общей булимической гр. I. Различия наблюдаются также на корреляции ИМТ-возраст: для гр. II, в отличие от гр. I и подгруппы с ССЗ, наблюдается тенденция снижения веса с возрастом пациента; эта же тенденция наблюдается в трех подгруппах гр. III, причем особенно сильно в самой тяжелой подгруппе (МС + СД). Для всех четырех подгрупп гр. III проведен анализ корреляционных связей между ИМТ и остальными параметрами МС; результаты свидетельствуют что Ож как особый компонент МС предшествует развитию комплекса остальных симптомов, но при наличии МС существует независимо от них.

Заключение. Единственным эффективным средством профилактики МС является психотерапевтическая диагностика и лечение Ож на стадии, предшествующей развитию метаболических нарушений. При лечении больных с МС участие врача-психотерапевта является вспомогательным и направлено на снижение веса путем лечения расстройства приема пищи.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, расстройство приема пищи, нервная булимия, психотерапия ожирения.

Aim. To investigate the role of obesity (O), as a psychopathological disorder, in metabolic syndrome (MS) development; to assess the effectiveness of psychotherapist's participation in MS prevention and treatment.

Material and methods. The presence and stage of O was assessed by body mass index (BMI). The study included 3 groups: Group I — patients with bulimia nervosa and O (n=64), including individuals with cardiovascular disease, CVD (n=12); Group II — patients with CVD, but without O or psychopathology (n=28); Group III — patients with CVD and with or without O, MS, and diabetes mellitus, DM (n=78). Group III was divided into 4 subgroups by symptom severity. In Groups I and II, psychological profile was assessed by clinical interview and MMPI test; in Group III, all MS components were measured, including lipid and glucose metabolism parameters.

Results. In Groups I and II, CVD patients, regardless of concomitant O, had similar MMPI profiles, with maximal scores for scale 1 (hypochondria), which was different from the profile of bulimic patients in Group I. In Group II, in contrast to Group I and CVD subgroup, a tendency towards weight reduction in more advanced age was observed. The same tendency was also observed in 3 subgroups of Group III, being the strongest in the subgroup with the most severe symptoms (MS and DM). In all 4 subgroups of Group III O as a specific MS component, preceding the other MS symptoms, but independent from them in the case of developed MS.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: EBalyasova@gnicpm.ru

[Бабин А.Г. (*контактное лицо) — руководитель лаборатории профилактики психосоциальных факторов, Чечеткина Е.А. — м.н.с. лаборатории, Колтунов И.Е. — первый заместитель директора, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний].

Conclusion. The only effective method for MS prevention is psychotherapeutic diagnostics and treatment of O at the stage preceding the development of metabolic disturbances. In the treatment of MS patients, the role of psychotherapist is complementary, being aimed at weight reduction by treating eating disorders.

Key words: Metabolic syndrome, obesity, eating disorder, bulimia, psychotherapy of obesity.

Метаболический синдром (МС) рассматривают как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и диабета 2 типа (СД-2). Эта патология является одной из самых серьезных медицинских проблем современного индустриального общества. Заболеваемость МС чрезвычайно высока и непрерывно прогрессирует. По данным на конец прошлого века в США почти четверть (22%) взрослого населения страдает МС [1]; в настоящее время в связи с «эпидемией ожирения» (Ож) [2] этот показатель будет еще выше. Хотя отечественные эпидемиологические исследования подобного уровня отсутствуют, можно предположить, что заболеваемость МС в России не ниже, чем в США. Это означает, что значительная часть взрослого населения России находится в зоне риска инвалидности или внезапной смерти (ВС), обусловленных осложнениями МС. В этих условиях основной задачей, помимо массового информирования населения и врачей общей практики, является выделение групп (гр.) риска по МС среди больных, обращающихся за медицинской помощью, и определение основных терапевтических мишеней при лечении МС.

Общеизвестная гр. риска МС – больные Ож; по данным обработки результатов опросов 1988–1994 гг. в США, при общей заболеваемости в 25% эта цифра возрастает до 50% у женщин с Ож и до 59% у мужчин с Ож [3]. Соответственно, Ож занимает первое место в современной дефиниции МС [4] (таблица 1). Ож легко определить при первичном осмотре, и, в сочетании с повышенным артериальным давлением (АД) оно дает врачу все основания направить пациента на биохимический анализ, независимо от причины обращения и профиля врача.

Другая гр. риска МС, которая привлекает недостаточно мало внимания, – психиатрические больные, и в первую очередь больные с расстройствами приема пищи. До недавнего времени МС исследовали лишь у больных шизофренией и/или с депрессией [5–11].

В работе [10] была отмечена повышенная частота МС среди пациентов (n=102) психиатрической клиники с этими диагнозами, а именно, 38,6% vs 21,8% для популяции в целом. При этом из исследованных параметров статистически значимые различия показали лишь вес, возраст и поздняя манифестация психического расстройства – 30 ± 10 лет в случае МС vs 23 ± 7 лет для больных без МС, в то время как психиатрический диагноз, тяжесть состояния, число повторных госпитализаций и социодемографические параметры оказались незначимыми.

Однако наиболее «перспективная» гр. психиатрических больных – пациенты с расстройством приема пищи по МКБ-10 или *Eating disorders* по DSM-IV-TR – оставалась фактически неизученной в аспекте МС. Невнимание к этой гр. можно объяснить тем, что до сравнительно недавнего времени она включала лишь анорексию, т.е. психическое заболевание, характеризующееся резким падением веса, а Ож в медицинской практике рассматривалось лишь как эндокринологическая или поведенческая (психологическая) проблема. К концу XX века ситуация резко изменилась, и в психиатрическом разделе расстройств приема пищи МКБ-10 появились нервная булимия (НБ) (типичная – F50.2 и атипичная – F50.3), переедание, ассоциированное с другими психологическими затруднениями (F50.4) и расстройство приема пищи неуточненное (F50.9); причем каждое из этих психических расстройств чревато Ож. Раздел *Eating disorders* в DSM-IV-TR) разработан еще подробнее, с выделением в отдельную рубрику *binge eating disorder* (BED). Пациенты с BED практикуют *binge* (биндж, неконтролируемый приступ переедания) без обычного для НБ компенсаторного поведения (рвота, голодание, слабительные и т.д.). Поскольку при BED компенсация бинджа отсутствует, такие больные быстро набирают вес, последовательно проходя все стадии Ож. Поэтому неудивительно, что именно пациенты с BED первыми привлекли внимание исследователей расстройств пищевого поведения в аспекте коморбидности с МС.

Впервые связь BED с МС была отмечена в 2007г для женщин с BED, ожидающих медицинской помощи в специализированном центре по снижению веса, заболеваемость МС составляла 32% [12]. Хотя эта цифра больше, чем для популяции в целом (~25%), она существенно < 50%, ранее определенной в популяции для женщин с Ож [3]. Это может означать, что Ож, обусловленное BED, более безопасно с точки зрения развития МС по сравнению с недифференцированным Ож, однако для проверки этого предположения требуется специальное исследование.

Во второй работе изучали гр. из 93 пациентов с BED (22 мужчины и 71 женщина) [13]. Использовались как симптоматические данные по МС (таблица 1), так и психологические опросники и тесты, связанные с диагностикой и характеристикой BED. МС был зарегистрирован в 60% случаев, при этом риск заболевания повышен у белых (раса) мужчин (пол). Ни частота бинджей, ни тяжесть BED не коррелируют с заболеваемостью МС; пре-

Таблица 1

Диагностические критерии МС* по версии IFD/АНА/ННЛБИ (2009)

Определяемая величина	Диагностический порог
1. Повышенная ОТ	Конкретизируется в зависимости от популяции (для европеоидов по предложению IFD ≥ 80 см для женщин и ≥ 94 см для мужчин)
2. Повышенный уровень ТГ (применение лекарств, снижающих уровень ТГ, является альтернативным критерием)	≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л)
3. Пониженный уровень ХС ЛВП	< 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) для мужчин < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) для женщин
4. Повышенное АД (альтернативой является применение снижающих его лекарств)	САД ≥ 135 мм рт.ст. ДАД ≥ 85 мм рт.ст.
5. Повышенный уровень глюкозы натощак (альтернативный критерий – лекарственное лечение гипергликемии)	≥ 100 мг/дл ($\geq 5,5$ ммоль/л)

*Диагноз МС ставится при наличии, по крайней мере, 3 признаков из 5.

дикторами МС являются пониженная частота эпизодов сброса-набора веса (episodes of weight cycling) и регулярные пропуски приема пищи, на основе чего авторы определяют эти особенности как основные мишени при лечении пациентов с BED с МС.

Таким образом, есть реальные основания считать МС психосоматическим заболеванием, лечение которого наиболее эффективно при участии врача-психотерапевта, а в некоторых случаях, когда Ож носит выраженный психиатрический характер, это участие становится решающим. В современной терапии МС снижению веса придается заслуженно большое значение, однако обычно применяемые рекомендации по «изменению образа жизни» [14] малоэффективны, и, как отмечается в [15], «в реальной жизни лишь 5-7% больных Ож могут достичь устойчивого длительного снижения массы тела (МТ)». Этот результат вполне очевиден, если признать, что проблема как раз и заключается в том, что больной самостоятельно, без специальной психиатрической помощи, не в состоянии изменить свой «образ жизни».

Данная работа носит междисциплинарный характер, находясь на стыке психиатрии и кардиологии, т.к. проводится в гр. кардиологических боль-

ных, в т.ч. с коморбидными НБ или МС. Конкретно рассматриваются следующие вопросы:

Каковы психологические особенности пациентов с НБ, страдающих Ож и ССЗ по сравнению с крайними гр. – НБ или ССЗ?

Каково влияние Ож на проявление МС в гр. больных ССЗ без выявленной психопатологии, но отличающихся по степени Ож и тяжести других симптомов МС?

Материал и методы

Оценка Ож. Считают, что МС синдром связан не столько с относительным количеством жировой ткани, сколько с ее расположением, а именно, с висцеральным жиром, который в наибольшей степени провоцирует нарушения углеводного и липидного обменов [16]. Соответственно Ож диагностируется по окружности талии (ОТ) (таблица 1). В зависимости от экспертной гр. и/или рассматриваемой расы критические цифры ОТ (отдельно для мужчин и женщин) изменяются в пределах 90-102 см для мужчин и 80-90 см для женщин [4]. Очевидный недостаток этого критерия – игнорирование роста пациента: ясно, что даже в пределах одной национальной гр. ОТ, критичная для низкорослого человека, может не быть критичной для высокого. Таким образом, ОТ дает неполную информацию о степени развития висцерального Ож у пациента.

Таблица 2

Характеристика гр. больных НБ (G1), в т.ч. с коморбидным ССЗ (G1-1)

Параметр	G1		G1-1	
Число пациентов (n)	64 [8]*		12 [4]	
Типичная НБ (F50.2)	35 [2]		5 [0]	
Атипичная НБ (F50.3)	29 [6]		7 [4]	
Реактивный тип НБ	32 [3]		7 [4]	
Средний вес, ИМТ	33 $\pm$ 10		40 $\pm$ 10	
Тип личности (по МКБ-10)	Чел.	%	Чел.	%
Эмоционально-неустойчивая	31	29	4	25
Истерическая личность	25	23	4	25
Зависимая личность	17	16	1	6
Ананкастная личность	17	16	3	19
Шизоидная личность	8	7	1	6
Тревожная личность	6	6	3	19
Параноидная личность	5	5	0	0

Примечание: * в квадратных скобках указано число мужчин.

Таблица 3

Численные характеристики подгрупп G3

Пар.	G3-1	G3-2	G3-3	G3-4
СД	+			
МС	+	+		
Ож	+	+	+	
n	21 (24%)*	33 (30%)	10 (0%)	14 (1%)
Лет	51,6±5,9	50,3±8,1	51,7±5,3	48,5±8,7
ИМТ	44,4±6,3	43,7±6,7	42,0±5,0	26,1±1,5
САД	153±19	155±19	150±21	143±30
ДАД	98±10	98±11	93±13	89±13
ТГ	3,1±3,1	2,39±1,35	1,17±0,27	1,16±0,48
ЛВП	1,24±0,32	1,20±0,43	1,68±0,18	1,89±0,50
Glu	7,89±2,60	5,72±0,55	5,11±0,33	5,10±0,60
Лет	-0,6376x+77,3**	-0,2006x+53,8	0,1046x+36,6	-0,0217x+27,2
ИМТ	[0,3546]***	[0,0595]	[0,0121]	[0,0163]
ИМТ	-0,2843x+168	-0,3294x+169	0,4500x+131	6,630x-30,2
САД	[0,0114]	[0,0141]	[0,0115]	[0,1528]
ИМТ	-0,4104x+116,1	0,0652x+95,2	0,6965x+63,8	4,330x-23,7
ДАД	[0,0700]	[0,0015]	[0,0784]	[0,2459]
ИМТ	-0,0092x+3,53	0,0428x+0,52	-0,0227x+2,12	-0,0354x+2,09
ТГ	[0,0004]	[0,0452]	[0,1782]	[0,0117]
ИМТ	-0,0084x+1,60	-0,0023x+1,30	0,0071x+1,38	-0,0265x+2,58
ЛВП	[0,0257]	[0,0013]	[0,0391]	[0,0062]
ИМТ	-0,0631x+10,69	0,0201x+4,85	-0,0114x+5,59	0,0436x+3,96
Glu	[0,0235]	[0,0604]	[0,0307]	[0,0115]

Примечание: *число мужчин, в %; **уравнение корреляционной линии (рисунок 3); *** коэффициент линейной регрессии.

В специальной литературе для оценки Ож используют другой параметр — индекс массы тела (ИМТ), равный отношению веса в кг к росту в м². Значения ИМТ получают с высокой точностью, они легко стандартизируются, в т.ч. с учетом возраста, пола, национальности. Для взрослых европеоидов приняты следующие границы: недостаток веса при ИМТ < 18,5 кг/м²; нормальный вес в интервале ИМТ 18,5–24,9 кг/м²; избыточный вес при 25–29,9 кг/м²; Ож I степени (ст.) при 30 < ИМТ < 34,9 кг/м²; Ож II ст. при 35 < ИМТ < 39,9 кг/м²; Ож III ст. (extreme obesity) при ИМТ > 40 кг/м². В настоящей работе ИМТ используется как параметр, относительно которого строились все парные корреляции. Следует отметить, что в работах по МТ ИМТ часто используют наряду (реже — вместо) ОТ; например, в гр. пациентов с BED (бонджеевое расстройство пищевого поведения) при сравнении подгрупп с МС и без МС различия по ИМТ тоже были достоверны, хотя и в меньшей степени, чем различия по ОТ (p=0,01 для ИМТ и p=0,002 по ОТ) [13].

Группы. В исследовании участвовали 3 основные гр. (ОГ), ниже обозначенные как G1, G2 и G3. Гр. G1 (n=64) с НБ (диагностика по МКБ-10); из нее выделена подгруппа G1-1 (n=12) с коморбидным хроническим ССЗ — АГ I и 2 ст. или ишемическая болезнь сердца (ИБС); диагностика на наличие МС не проводилась. Вторая гр. G2 — стационарные кардиологические больные средней тяжести (n=28) без МС и выраженной психиатрической патологии. Третья гр. G3 (n=78), состоящая из кардиологических больных средней тяжести с полной диагностикой по МС, была разбита на 4 подгруппы: МС с сахарным диабетом (СД) (G3-1), МС без СД (G3-2), Ож без МС и СД (G3-3) и гр. контроля (ГК) — без МС, СД и Ож (G3-4). Гр. G2 набрана из пациентов кардиологического отделения

ГНИЦ ПМ. Гр. G1 и G3 составляют пациенты Клиники лечебного питания Института питания РАМН; из них гр. G1 — пациенты одного из авторов (АГБ), а данные по гр. G3 любезно предоставлены к.м.н. Аныкиной Н.В.

Для пациентов гр. G1 и G2 на основании клинического интервью психиатра ставился диагноз и проводили клинический тест MMPI (Minnesota Multiphasic Psychopathology Inventory). Для гр. G1 с диагностированной НБ определяли тип личности в соответствии с МКБ-10. В гр. G3 определяли все метаболические характеристики, используемые при диагностике МС. Для всех пациентов были известны возраст и ИМТ (на момент обращения).

Методы обработки данных. Для общей характеристики гр. (таблицы 2, 3), а также при представлении результатов теста MMPI (рисунки 1, 3) использовалась простейшая статистическая обработка в форме среднего арифметического (медианы) и стандартного отклонения. Для оценки взаимной связи исследуемых параметров использовали метод парных корреляций; при этом одной из переменных является ИМТ, обычно используемая как независимая переменная. Каждая корреляция обработана с помощью программы Excel для построения линии тренда, которая характеризуется уравнением и коэффициентом регрессии; по его значению с учетом объема выборки можно оценить силу корреляции и ее статистическую значимость [17].

Результаты

1. Гр. G1 (пациенты с НБ) и подгруппа G1-1 (НБ+ССЗ)

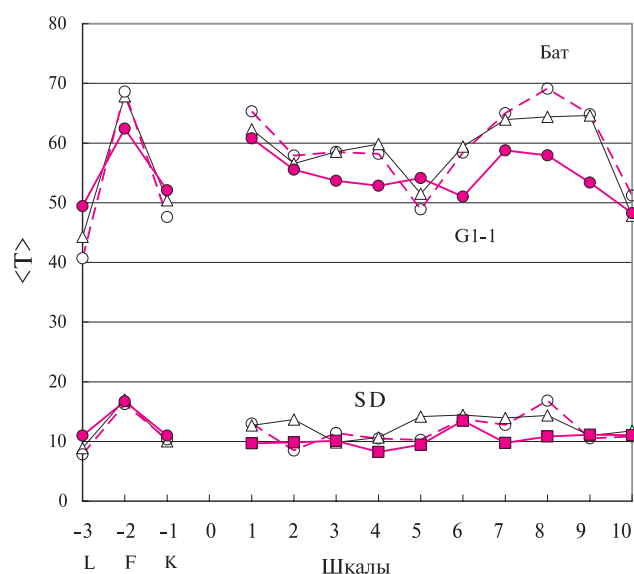
Характеристики выборок приведены в таблице 2. Пациенты подгруппы G1-1 с НБ и коморбидным

ССЗ (АГ 1 или 2 ст. или ИБС) отличаются (1) большим возрастом и весом и (2) существенным изменением спектра типов личности. Что касается веса, оцениваемого величиной ИМТ, то следует иметь в виду, что диагноз НБ не предполагает обязательного наличия Ож, однако среди исследуемых пациентов клиники Лечебного питания доля людей с повышенным весом и Ож очевидно выше, чем в популяции. Обычно молодые больные НБ обычно обладают нормальным или пониженным весом, но с увеличением возраста, по мере увеличения стажа НБ или более позднего ее начала, вес растет и в перспективе приводит к Ож. Все пациенты подгруппы G1-1 страдали Ож (ИМТ 30-67 кг/м²). В сочетании с наличием АГ (n=9) это означает высокий риск МС для большинства пациентов этой подгруппы.

При сравнении типов личности в подгруппе обращает на себя внимание снижение доли зависимых личностей с 16% до 6% при одновременном увеличении доли тревожного типа с 6% до 19% в подгруппе G1-1 по сравнению с гр. G1. Возможно, это связано с увеличением доли мужчин с 12,5% в G1 до 33% в G1-1. Тот факт, что все 4 мужчины подгруппы G1-1 страдают атипичной НБ (МКБ-10), может означать, что у них присутствует бинджевое расстройство (BED по DSM-IV-TR), которое предполагает отсутствие компенсаторного поведения и, как следствие, Ож высокой ст.

Для оценки личностной структуры традиционно используется тест MMPI. Усредненные личностные профили, представленные на рисунке 1, состоят из «доверительной» части (шкалы L-F-K) и «клинической» части (1-10). Названия «клинических» шкал (1 – ипохондрия, 2 – депрессия, 3 – истерия, 4 – психопатия, 5 – сексуальное расстройство, 6 – паранойя, 7 – психастения, 8 – шизофрения, 9 – мания, 10 – социальная изоляция) сейчас утратили психиатрический смысл, указывая лишь на соответствующую тенденцию (8 – аутичность, 4 – импульсивность и т.д.).

Профиль подгруппы G1-1 существенно отличается от усредненного «булимического профиля», который, вне зависимости от «типичности» диагноза, характеризуется локальным минимумом по шкале 5 (гендерная роль). В подгруппе G1-1 минимум смещен на шкалу 6, усиление по которой связано с возрастанием ригидности, подозрительности, «правильности». Для G1-1 шкала 6 отвечает «нормальному» значению T=50, в то время как другие шкалы приподняты, хотя и в гораздо меньшей мере, чем для булимической гр. G1. Исключение составляют шкалы 1 (мнительность, тревожность) и 2 (депрессивность), которые фактически совпадают в обеих выборках. В целом, для подгруппы G1-1 ведущими (максимальными) являются шкалы 1 и 7, причем обе отражают тревогу, что согласуется с увеличением доли личностей тревожного типа (таб-



Примечание: отдельно для «типичной» НБ – светлые треугольники и «атипичной» НБ – светлые кружки, пунктир, Бат, черные кружки, толстая линия.

Рис. 1 Усредненные профили MMPI (вверху) и стандартные отклонения (SD) для булимической гр G1 и ее кардиологической подгруппы G1-1.

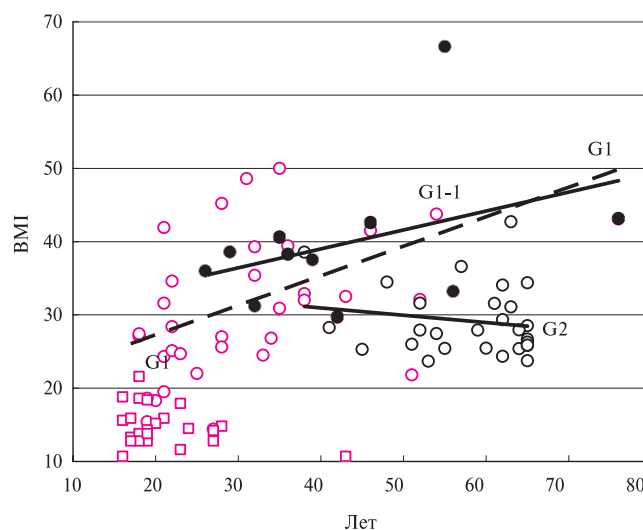


Рис. 2 Корреляции «Вес – возраст» в гр. булимии (Б-Б, пунктир), в подгруппе G1-1 (черные точки) и гр. G2 (светлые точки).

лица 2) в подгруппе больных НБ с сопутствующим кардиологическим заболеванием.

2. Гр. G2 (ССЗ без психопатологии)

Эта гр. состоит из 28 пациентов с равным количеством мужчин и женщин. Средний возраст существенно выше, чем в подгруппе G1-1 (58±8 лет vs 43±14 лет), но средний вес 29±5 – существенно ниже в единицах ИМТ (29±5 кг/м² vs 40±10 кг/м²). Для анализа соотношения «ИМТ – возраст» на рисунке 2 представлены экспериментальные данные для сравниваемых гр. (экспериментальные точки для булимической гр G1 опущены) и соответствующие корреляционные линии.

Уравнения линий и квадрат коэффициента регрессии R генерируются программой Excel; из значе-

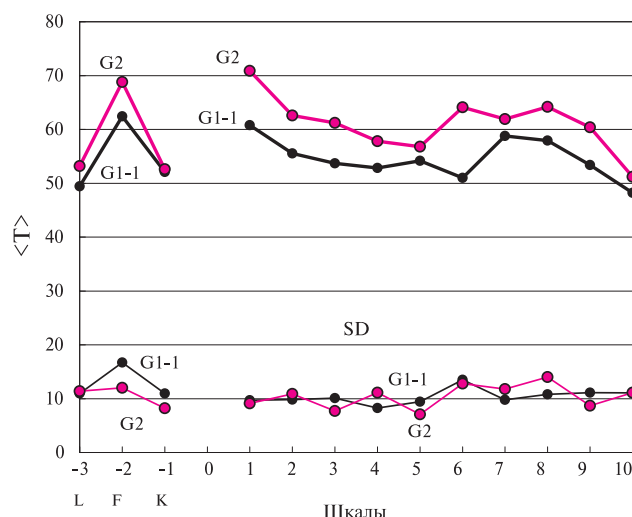


Рис. 3 Усредненные профили ММРІ (вверху) и стандартные отклонения (SD) для гр. G1-1 (НБ+ССЗ) и G2 (ССЗ).

ний R и объема выборки определяется уровень статистической значимости p:

$$y(G1) = 0,403x + 19,205; R^2=0,2494 \rightarrow R=0,444 \text{ при } n=64 \text{ дают } p<0,01$$

$$y(G1-1) = 0,258x + 28,699; R^2=0,1457 \rightarrow R=0,382 \text{ при } n=12 \text{ дают } p>0,05$$

$$y(G2) = 0,0997x + 34,93; R^2=0,0267 \rightarrow R=0,163 \text{ при } n=64 \text{ дают } p>>0,05.$$

Формально значима лишь корреляция для булимической гр., однако изменение наклона линий при переходе от G1 к G1-1 и далее к G2 слишком очевидно, чтобы им можно было пренебречь. Поэтому используется другая статистическая оценка — сила корреляции. Корреляция оценивается как «сильная» при $R>0,7$; «средняя» при $0,5<R<0,69$; «умеренная» при $0,30<R<0,49$ и «слабая» при $0,20<R<0,29$; а в случае $R<0,20$ можно судить лишь о «тенденции» [7;с.204]. Тогда корреляции для гр. булимии G1 и ее кардиологической подгруппы G1-1 оцениваются как «умеренные», а для кардиологической гр. G2 как *тенденция*, но впервые — это тенденция *снижения* веса с увеличением возраста пациентов. Отметим, эта тенденция зарождается еще в кардиологической подгруппе булимической гр., т.к. наклон корреляционной линии подгруппы G1-1 меньше, чем для гр. G1 (при одинаковой силе обеих корреляций). Поэтому можно предположить, что наличие ССЗ способствует развитию тенденции к снижению веса с увеличением возраста пациента. Возникает вопрос, имеет ли эта антропологическая особенность психологический коррелят.

По *форме* личностного профиля обе кардиологические гр. очень близки, за исключением инверсии по шкале 6 (рисунок 3). Это различие можно интерпретировать так, что пациенты с коморбидной психопатологией в форме НБ вследствие отсутствия ригидности (сравнительно низкие значения 6) не в силах удержаться от приступов переедания (биндж), даже понимая из-за коморбидного ССЗ вред такого поведения и его потенциальную опасность для жизни.

Из разницы в высоте профиля видно, что для гр. G2 психологические трудности оказываются выше, чем в подгруппе с психопатологией в форме НБ (G1-1); при этом в гр. G2 лидирует шкала ипохондрии 1 (тревожная мнительность, преувеличенная осторожность), которая выходит за рамки условной нормы $T<70$. Таким образом, кардиологические больные с НБ (G1-1) справляются со своей тревогой путем периодического переедания, а «правильные» пациенты гр. G2 с повышенной ригидностью (шкала 6) и аутичностью (шкала 8) «расплачиваются» за «здоровый образ жизни» ипохондрией, депрессией и истерией (шкалы 1, 2 и 3 соответственно). В результате вес с увеличением возраста больных в выборке G2 нормализуется (рисунок 2), однако не исключено, что это происходит за счет увеличения стажа психологической декомпенсации, которая отрицательно сказывается на течении ССЗ.

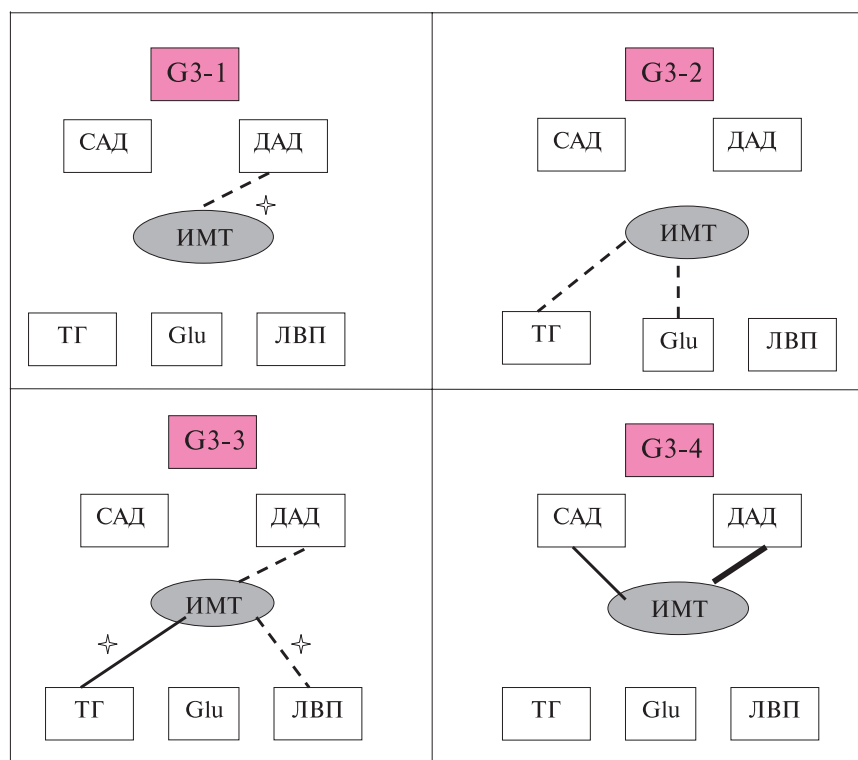
3. Гр. G3 (кардиологические проблемы, в различных сочетаниях с МС, СД и Ож)

Гр. G3, состоящая из 78 пациентов кардиологического отделения Института питания РАМН, разбита на 4 подгруппы в соответствии с уровнем коморбидной симптоматики: от самой тяжелой G3-1 до самой легкой (контроль) G3-4. Характеристики подгрупп приведены в таблице 3.

Средние значения по возрасту и ИМТ для всех подгрупп очень близки (возраст ~ 50 лет, ИМТ=42-44 кг/м² отвечает высокой степени Ож), за исключением подгруппы G3-4 с нормальным или повышенным весом, но без Ож. Также близки значения артериального давления (АД) — как систолического (САД), так и диастолического (ДАД), хотя и наблюдается ожидаемая тенденция снижения обоих средних при уменьшении тяжести состояния/симптоматики, от G3-1 к G3-4. Изменения средних биохимических показателей тоже ожидаемы; при переходе от G3-1 к G3-4 наблюдается падение уровня триглицеридов (ТГ) и глюкозы (Glu), и рост уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП).

Однако статистическая оценка доверительного интервала среднеквадратичным отклонением вокруг медианы может быть неадекватна, что с очевидностью проявляется в подгруппе G3-1 для ТГ=3,1±3,1. Это означает, что распределение в подгруппах может сильно отличаться от нормального, и в этом случае величина SD неинформативна.

Парные корреляции, помимо возможности установления связей между отдельными параметрами, имеют то преимущество, что их статистическая оценка не ограничена распределением заданной формы. Для 24 исследованных взаимосвязей лишь в двух случаях (ИМТ в зависимости от возраста для подгруппы G3-1 и ДАД в зависимости от ИМТ для подгруппы без Ож G3-4) корреляции оцениваются как «средние»; остальные корреляции меньшей силы, в т.ч. в 14 случаях лишь «тенденция». Отбросив



Примечание: пунктир — слабая корреляция, линия — умеренная корреляция, толстая линия — средняя корреляция, звездочка — аномальная зависимость.

Рис. 4 Характеристика корреляционных связей в подгруппах G3.

эти случаи как неинформативные, остальные можно оформить в соответствии с силой корреляции (рисунок 4).

Обсуждение

В разных подгруппах кардиологических больных гр. G3, в т.ч. с МС (G3-1, G3-2) проявляются различные соотношения между компонентами МС при рассмотрении их относительно веса, оцениваемого величиной ИМТ. Как и следовало ожидать, в гр. без Ож и МС (G3-4) нет значимых связей между весом и метаболическими параметрами МС, но есть существенные связи, оцениваемые как слабая и умеренная корреляция между ИМТ и САД и ДАД, соответственно. Наличие Ож (G3-3) «отменяет» связь ИМТ с САД, но добавляет связи с ТГ и ЛВП; при этом, однако, корреляции *обратны* ожидаемым, т.е. ТГ *падают* с ростом ИМТ, а ЛВП *растут*. В подгруппе с МС (G3-2) вообще утрачивается связь с АД, но биохимические корреляции (с ТГ и Glu) становятся «правильными». Наконец, в самой тяжелой подгруппе G3-1, где наряду с МС присутствует СД, ИМТ практически утрачивает связь со всеми параметрами. Исключение представляет слабая корреляция с ДАД, однако она носит характер, обратный ожидаемому, т.е. ДАД *уменьшается* с ростом ИМТ, при том, что G3-1 отвечает самой высокой степени Ож.

Эти результаты приобретают смысл при сопоставлении с данными длительного двухэтапного (5

лет и 11 лет) исследования 3 когорт, проанализированных статистически в работе [18], в которой было показано, что Ож стоит особняком в комплексе симптомов МС, а именно, оно *предшествует* развитию остальных симптомов МС, а не развивается параллельно с ними. В сочетании с результатами настоящей работы это дает основание предполагать, что МС является отсроченным метаболическим ответом организма на Ож, когда нарастание сочетанной симптоматики (АГ и метаболические нарушения) препятствует дальнейшему развитию Ож. Действительно, в самой тяжелой подгруппе G3-1 (МС с СД) наблюдается самая большая *отрицательная* корреляция «ИМТ — возраст» (см. коэффициент при x в таблице 3), в то время как самая большая *положительная* корреляция наблюдалась в гр. булимических больных (рисунок 2, G1). Далее, когда рост Ож посредством развития МС остановлен, метаболические нарушения уже столь велики, что остальные компоненты МС развиваются без существенных связей с вызвавшей их причиной — подгруппа G3-1 (рисунок 4), хотя формально рассматриваются в рамках одного комплекса симптомов.

Вопрос о том, насколько обратим этот патологический процесс, остается открытым, хотя распространено мнение об улучшении метаболических показателей при снижении веса у пациентов с МС. Снижение веса при Ож — положительный фактор, однако следует различать, с какой скоростью и каким путем оно достигается. Хорошо

известен отрицательный эффект «жестких» попыток похудения, которое приводит к столь же быстрому последующему набору веса; в случае binge-жесткого расстройства (BED) частота соответствующих циклов коррелирует с заболеваемостью МС [13]. Радикальный способ избавления от жировой ткани посредством липосакции не приводит к изменению уровня достигнутых метаболических нарушений, как в результате операции, так и в долгосрочной перспективе [19]. Таким образом, необходимо удерживать пациента с Ож на пути постепенного и непрерывного снижения веса.

Отсюда ясно, что важнейшей задачей при борьбе с заболеваемостью МС является профи-

лактика и своевременное лечение Ож, т.е. задача скорее психолога и врача-психотерапевта, чем терапевта. При этом гр. риска являются больные с расстройством пищевого поведения, приводящего к развитию Ож. Уязвимость к МС и ССЗ может быть вызвана как соматическими, так и психологическими особенностями пациентов с Ож. Психологические предикторы рассматривались здесь на примере сравнения гр. G1 (НБ), G1 (НБ с ССЗ) и G2 (ССЗ); дальнейшие исследования в этом направлении представляются крайне важными с точки зрения эффективной профилактики и лечения МС и его сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-9.
2. Robinson TM. Save the world, prevent obesity: Piggybacking on existing social and ideological movements. Obesity 2010; 18: S17-22.
3. Park Y, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003; 163: 427-36.
4. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the Of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Association; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120: 1640-5.
5. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. Br J Psychiatry 2000; 177: 212-7.
6. Osby U, Correia N, Brandt L, et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden. Schizophr Res 2000; 45: 21-8.
7. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikainen R, et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2003; 64: 575-9.
8. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, et al. Depression and the metabolic syndrome in Young Adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Survey. Psychosom Med 2004; 66: 316-22.
9. McCaffery JM, Niaura R, Todaro JF, et al. Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. Psychosom Med 2003; 65: 490-7.
10. Bermudes RA, Keck PE, Welge JA. The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. Psychosomatics 2006; 47: 491-7.
11. Goldbacher EM, Bromberger J, Matthews KA. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. Psychosom Med 2009; 71: 266-72.
12. Guerdjikova AI, McElroy SL, Kotwal R, Keck PE. Comparison of obese men and women with binge eating disorder seeking weight management. Eat Weight Disord 2007; 12: e19-23.
13. Roehrig M, Masheb RM, White MA, Grilo CM. The metabolic syndrome and behavioral correlates in obese patients with binge eating disorder. Obesity 2009; 17: 481-6.
14. Zhy S, St-Onge M-P, Heshka S, Heymsfield SB. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. Metabolism Clinical and Experimental 2004; 53: 1503-11.
15. Бутрова С.А. Современные возможности и перспективы терапии метаболического синдрома. Трудный пациент 2007; 5: 31-4.
16. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. Obes Rev 2000; 1: 47-57.
17. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии. СПб: Речь 2007; 350 с.
18. Cameron AJ, Bojko EJ, Sicree RA, et al. Central obesity as precursor to the metabolic syndrome in the AusDiab Study and Mauritius. Obesity 2008; 16: 2707-16.
19. Mohammed BS, Cohen S, Reads D, et al. Long-term effects of large-volume liposuction on metabolic risk factors for coronary heart disease. Obesity 2008; 16: 2648-51.

Поступила 11/03-2010

Является ли эректильная дисфункция маркером сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом?

Г.Г. Шарвадзе^{1*}, М.Н. Мамедов², Е.А. Поддубская², Д.Г. Курбатов³

¹Городская поликлиника № 124; ²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии; ³ФГУ Эндокринологический научный центр. Москва, Россия

Could erectile dysfunction be a marker of atherosclerotic cardiovascular disease?

G.G. Sharvadze^{1*}, M.N. Mamedov², E.A. Poddubskaya², D.G. Kurbatov³

¹Moscow City Polyclinic No. 124; ²State Research Centre for Preventive Medicine; ³Endocrinology Research Centre. Moscow, Russia

Статья посвящена эректильной дисфункции (ЭД), которая рассматривается, как междисциплинарная проблема. Приводится подробный обзор результатов клинических исследований, мета-анализов доказывающих наличие причинно-следственной связи ЭД с такими заболеваниями как ИБС, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), сахарный диабет (СД). Наряду с оценкой роли общих факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в развитии ЭД, показан общий патогенетический механизм возникновения этих заболеваний, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция (ЭД). Отражены распространенность ЭД и андроген дефицитного состояния, и их связь с метаболическим синдромом (МС). ЭД можно рассматривать как предиктор развития ССЗ, и что раннее выявление общих ФР развития ССЗ и ЭД можно использовать для прогноза и формирования групп больных высокого риска по обоим заболеваниям. Учитывая, что метаболические ФР выступают в качестве объединяющего звена между ССЗ, ЭД и андроген-дефицитным состоянием, дальнейшее изучение этой проблемы поможет внести существенный вклад в формирование более эффективных подходов к лечению и профилактике этих заболеваний.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, сердечно-сосудистый риск, андроген-дефицитное состояние.

The paper is focused on erectile dysfunction (ED) as an inter-disciplinary problem. The detailed analysis of relevant clinical trials and meta-analyses is performed, demonstrating a causal relationship between ED and coronary heart disease, arterial hypertension, dyslipidemias, and diabetes mellitus. The role of common cardiovascular (CVD) risk factors (RFs) in ED development, as well as a shared, endothelial dysfunction-related pathogenetic mechanism of CVD, is discussed. The prevalence of ED and androgen deficiency, together with their link to metabolic syndrome (MS), is presented. It is shown that ED could be regarded as CVD predictor, and that early diagnostics of the RFs common for CVD and ED can be used for risk prediction and identification of high-risk groups. Since metabolic RFs are common for CVD, ED, and androgen deficiency, further research in this area may facilitate more efficient approaches to prevention and treatment of these diseases.

Key words: Erectile dysfunction, cardiovascular risk, androgen deficiency.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: giga@bk.ru
Тел.: 8-903-583-88-93

[¹Шарвадзе Г.Г. (*контактное лицо) — врач уролог, ²Мамедов М.Н. — руководитель лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска, ³Поддубская Е.А. — с.н.с. лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска, ⁴Курбатов Д.Г. — заведующий отделением андрологии и урологии].

Эректильная дисфункция — междисциплинарная проблема

Известно, что одной из важных причин высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений является несвоевременное выявление и неадекватная коррекция факторов риска (ФР). К ФР, которые вносят большой вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), относят: артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию (ГХС), курение, ожирение (Ож), чрезмерное потребление алкоголя, низкую физическую активность (НФА) и сахарный диабет (СД) [1]. В последние годы начинают выделять все больше новых ФР ССЗ, одним из них является эректильная дисфункция (ЭД).

ЭД — неспособность мужчины достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для осуществления полового акта. Международное общество по исследованию импотенции рекомендует различать психогенную и органическую ЭД, последняя включает эндокринную, нейрогенную, анатомическую и сосудистую (артериальная недостаточность, веноокклюзивная дисфункция, смешанная) [2].

Эрекция — сложное нейрососудистое явление, в происхождении которого играет роль сексуальная стимуляция. Физиология эрекции представлена на рисунке 1. При активации парасимпатической нервной системы происходит высвобождение нейротрансмиттеров, в частности оксида азота (NO) из эндотелия сосудов кавернозных тел, что приводит к накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозной ткани и расслаблению артерий и кавернозных тел. Заполнение артериальной кровью лакун обуславливает сдавление венул и блокирование оттока крови из полового члена [3].

Развитие ЭД происходит в случае недостаточности вазодилатации, вследствие эндотелиальной дисфункции, резистентности сосудов к цГМФ, недостатка компрессии пенильных вен или их сочетания [4].

В современном обществе ЭД — одно из самых распространенных хронических заболеваний мужчин. Причем, ЭД — это не просто проблема сексуального характера, но и наличие большого количества связанных с этим тяжелых соматических заболеваний. Этот вывод основан на данных многочисленных исследований последних лет, доказывающих связь ЭД и ССЗ, обусловленных атеросклеротическими изменениями [5]. В этом контексте проблема ЭД представляет особую значимость и актуальность.

Во всем мире 150 млн. мужчин страдают ЭД. В США этот показатель составляет 34 млн. Имеется линейная зависимость между возрастом и инцидентами ЭД. В немецком исследовании Cologne Male Survey продемонстрировано, что частота ЭД увеличивалась на 10 % у мужчин в возрасте 40-49 лет, на 16 % — в возрасте 50-59 лет, на 34 % — в возрасте 60-69 лет

и > 50 % — в возрасте 70-80 лет [6]. По данным Массачусетского исследования (Massachusetts Male Aging Study) частота распространения ЭД у 40-70-летних мужчин в Бостоне составила 52 % [7]. Распространенность ЭД в Европе и США растет с увеличением возраста мужчин и в 1995г составляла 31 млн., а к 2025г прогнозируется их увеличение до 43 млн.; при этом в мире рост числа подобных больных ожидается до 322 млн. за тот же период [6,8-10]. Четких данных о распространенности ЭД в России в настоящее время нет, лишь в одной работе указывается, что в России ~ 7-8 млн. мужчин страдают этим расстройством [11].

Медицинское значение болезней принято оценивать по их влиянию на продолжительность и качество жизни (КЖ) пациентов. Серьезное расстройство КЖ больных ЭД не вызывает сомнений [12]. Stekel W. приводит классическое описание “отвратительного” субъективного состояния мужчины, страдающего ЭД: “Он теряет чувство самоуважения, свойственную ему энергичность, всю радость от проявлений творческой активности. У него возникает горькое убеждение: он — не мужчина”. Сложнее дать прямой ответ на вопрос о влиянии ЭД на продолжительность жизни. Результаты специальных проспективных наблюдений: Duke longitudinal study, Swedish study, Caerphilly cohort study, свидетельствуют, что у мужчин с относительно низкой частотой половых актов и оргазмов, а также рано утративших сексуальную активность, повышен риск смерти.

Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что этиология ЭД связана с ФР ССЗ. ЭД, как правило, является локальным проявлением распространенной сосудистой патологии: эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, СД [4]. Под ФР подразумеваются различные характеристики, способствующие развитию и прогрессированию определенной группы заболеваний. Известно, что в развитии тех или иных заболеваний большую роль играет наличие ФР.

Эректильная дисфункция и ФР ССЗ

Основными ФР развития ЭД являются возраст, ССЗ, в т.ч. АГ, эндокринные расстройства (СД, андрогенный дефицит), побочное действие лекарственных препаратов, травмы спинного мозга, депрессия, вредные привычки и болезни предстательной железы [13]. Наряду с этим курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия и прием некоторых препаратов способствуют развитию ЭД: некоторые антигипертензивные препараты, антидепрессанты, транквилизаторы, наркотические препараты, Н2-блокаторы, гормональные препараты. В таблице 1 представлен мета-анализ нескольких крупных исследований, согласно которым основные ФР ССЗ вносят большой вклад в развитие ЭД. Эти данные подтверждают значение сосудистого генеза в развитии ЭД [14,15].

Как известно, эндотелиальная дисфункция является основным патогенетическим звеном развития как АГ [16], так и артериогенной ЭД [17]. Среди известных в настоящее время механизмов развития эндотелиальной дисфункции выделяют:

- нарушения экспрессии или структуры фермента эндотелиальной NO синтазы,
- нарушение функции фермента эндотелиальной NO синтазы,
- повышенное разрушение NO,
- снижение чувствительности тканей к NO [18,19].

Результаты различных авторитетных многоцентровых исследований убедительно доказали наличие причинно-следственной связи ЭД с такими заболеваниями как ИБС, АГ, дислипидемия (ДЛП), СД и др. [5]. Есть сообщения о наличии у 13 % пациентов, страдающих ЭД, стенокардии, у 20 % — СД, у 26 % — АГ и 77 % больных имели ДЛП [14]. По данным Массачусетского исследования, в котором приняли участие 1709 мужчин, вероятность наличия ЭД у мужчин, страдающих АГ, была в 1,5 раза чаще [7]. У мужчин с АГ, нарушение половой функции может проявляться различным образом, включая сниженную частоту половой активности, трудность достижения или поддержания эрекции и нарушение эякуляции [20]. При анкетировании 512 пациентов с АГ в возрасте 30-86 лет (средний возраст 63,4), ЭД встречалась в 46,5 % [21]. Среди 476 больных АГ в возрасте 34-75 у 68,3 % выявлена ЭД различной степени (ст.) тяжести: у 7,7 % — легкая, 15,4 % — умеренная и у 45,2 % — тяжелая, что вдвое превышает показатели в общей популяции [22].

В одном из исследований, среди 272325 пациентов с ЭД, АГ была диагностирована у 41,6 %, ДЛП — у 42,4 %, СД — у 20 %, сочетание АГ и ДЛП — у 23,9 %, АГ и СД — у 12,8 % больных, что значительно превышает аналогичные показатели у мужчин без ЭД [23]. По мнению некоторых авторов, выявление ЭД может свидетельствовать о наличии у пациента одного из этих заболеваний — СД-2, АГ, ИБС в скрытой форме [24].

Из 174 мужчин, обследованных по поводу ЭД, ССЗ, а именно: неконтролируемая АГ была определена у 17 %, стенокардия напряжения у 6 %, ДЛП у 37 % [25]. А распространённость ЭД у пациентов с ИБС существенно выше, чем в общей популяции, и варьирует от 44 % до 65 % [26,27]. Эти данные нашли свое подтверждение в мета-анализе трех клинических исследований, который показывает, что среди пациентов с ЭД в 35 % встречается АГ, в 76 % — ДЛП, в 20 % — СД и ~ 30 % злоупотребляют алкоголем и курят (рисунок 2).

Эректильная дисфункция в качестве предиктора ССЗ

В настоящее время появилась гипотеза, что ЭД является ранним маркером или предшественни-



Рис. 1 Физиология эрекции.

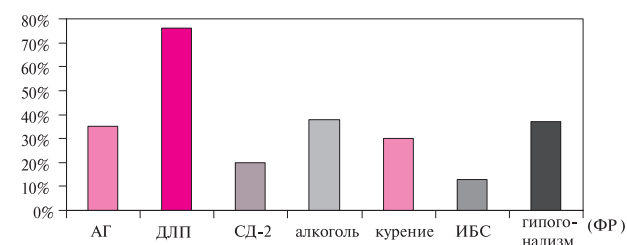


Рис. 2 Ассоциация ФР ССЗ и эректильной дисфункции.

ком ССЗ. В проведенных двух проспективных исследованиях с участием ~ 350 мужчин показано, что в 90-100 % случаях ЭД предшествует развитию острого коронарного синдрома (ОКС), ИБС и стенокардии напряжения (СН) (таблица 2). Интервал между этими событиями в среднем составляет 12-36 мес. Это объясняется тем, что по диаметру пенильные артерии в 2-3 раза меньше по сравнению с коронарными сосудами и в 3-4 раза — по сравнению с сонными артериями. Следовательно, при наличии ФР, в первую очередь происходят функциональные и органические повреждения более мелких артерий [26,28]. При сочетании нескольких ФР у одного больного, вероятность возникновения ЭД резко возрастает, необходимо отметить важность роли метаболического синдрома (МС), являющегося совокупностью агрессивных по отношению к эндотелию сосудод заболеваний, в развитии нарушения эрекции.

Новые взгляды на взаимосвязь ЭД с ССЗ и МС

ЭД встречается у 51,2 %, тогда как у 46,4 % мужчин с ЭД встречаются основные компоненты МС [29]. Почти во всех эпидемиологических исследованиях, посвященных ЭД, продемонстрирована связь ее возникновения с АГ, СД-2 и другими компонентами МС [30].

Таблица 1

Сосудистый генез ЭД вклад ФР ССЗ

Факторы риска ССЗ	Вклад в развитие ЭД	Источник
ГХС (↑ на 1 ммоль/л)	↑ развития ЭД в 1.32 раза	Wei M et al. Am J Epidemiol 1994; 140: 930-7.
АГ (↑ АД на 10 мм рт.ст.)	↑ инцидентов ЭД на 10%	Grimm RH et al. Hypertension 1997; 29: 8-14
Курение	↑ риск развития ЭД в 1.7 раз	Parazzini F et al. EurUrol 2000; 37(1): 43-9.
ФА (↑ энергозатрат на 300-400 ккал в сутки)	↓ риск развития ЭД на 15-20%	Derby CA et al. Urol 2000; 56: 302- 6
Гипергликемия (↑ HbA1c на 1%)	↓ суммарный балл МИЭФ на 2-3 ед	Romeo J et al. J Urol 2000; 163: 788-91

Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин.

Таблица 2

Интервал между развитием ЭД и ИБС

	Кол-во больных (n=)	Вид ИБС	Распространенность ЭД (%)	ЭД предшествующее ИБС (%)	Интервал между ЭД и ИБС (месяцы)
Montorsi F. Eur Urol 2003	300	Не дифф	49	67	38.8 (1-168)
Montorsi P. Circulation 2005	249	ОКС	41	100	24 (12-36)
Montorsi P. Eur Heart J 2006	95	Стен. напряжения	67	93	28±36
Foroutan SK Urol J 2007	401	Не дифф	46	42	23 (10-36)

Ряд авторов изучали распространённость МС среди больных с органической ЭД. Результаты исследования показали, что распространённость МС среди мужчин с органической ЭД, достоверно выше (43 %), чем в общей популяции (24 %) [31].

Определяя ЭД в качестве ФР развития МС, утверждают, что ЭД и МС связаны так же, как ЭД и ССЗ [32]. Поскольку компоненты МС негативно действуют на сосуды можно согласиться, что основной точкой приложения этих факторов, является эндотелий сосудов [17,33-35]. В этом случае поражение эндотелия кавернозных тел полового члена, является основным патогенетическим механизмом развития артериогенной ЭД, т.е. наиболее частой органической формой заболевания [16,36,37].

В последние годы появляются публикации о связи МС, ЭД и андроген-дефицитного состояния [4]. В ряде исследований было показано, что среди пациентов с ЭД в 37 % случаев диагностирован гипогонадизм [38,39].

Возрастной гипогонадизм или возрастной андрогенный дефицит у мужчин рассматривается еще одним ФР ССЗ, в частности ИБС. Была определена корреляция между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарных артерий; доказано, что уровень свободного тестостерона достоверно ниже у пациентов с коронарным атеросклерозом. Было выявлено, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины комплекса “интима-медиа” сонной артерии [40].

В ряде работ была изучена связь андрогенного дефицита с некоторыми ФР ССЗ. В частности, в Tromso Study при обследовании 1548 мужчин в возрасте 25-84 лет, продемонстрировано, что концентрация общего тестостерона и гормона,

связывающего половые стероиды, имеют отрицательную корреляцию с систолическим АД (САД) ($p < 0,001$). У мужчин с уровнем САД > 140 и диастолического АД (ДАД) > 90 мм рт. ст. достоверно ниже содержание, как общего, так и свободного тестостерона. Также получена взаимосвязь концентрации общего тестостерона и массы миокарда левого желудочка [41].

Низкий уровень тестостерона в сочетании с ЭД и снижением либидо ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР), абдоминальным ОЖ, нарушением липидного обмена. У пациентов с гипогонадизмом, по сравнению с лицами страдающих ОЖ и нормальной массой тела, отмечается достоверно выраженная ИР/гиперинсулинемия (ГИ). Однако уровень общего тестостерона в 4 раза ниже у мужчин с ЭД и МС по сравнению с лицами с ЭД без МС. Тенденция по уровню свободного тестостерона аналогична. Таким образом, среди основных ФР в прогрессировании ЭД метаболические ФР занимают доминирующую позицию.

Перспективы дальнейших исследований

Учитывая то, что метаболические ФР выступают в качестве объединяющего звена между развитием ССЗ, ЭД и андроген-дефицитного состояния в ГНИЦ ПМ стартовало исследование по выявлению андрогенного дефицита и ЭД у мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), а также влияние заместительной терапии (ЗТ) андрогенами на основные ФР ССЗ. В частности, в рамках этого исследования запланировано определение связи андроген-дефицитного состояния с отдельными ФР ССЗ и их сочетаниями, изучение влияния ЗТ андрогенами на основные ФР ССЗ у мужчин с гипогонадизмом и высоким ССР, а также оценка влияния ЗТ андрогенами на эректильную функцию и КЖ у мужчин с ССЗ.

Заключение

Приведенные данные крупномасштабных исследований убедительно продемонстрировали не только наличие взаимосвязи ЭД и ССЗ и общих ФР у мужчин, но и общего патогенеза развития этих заболеваний, в основе которых лежит ЭД. Появление ЭД на 1-2,5 года раньше кардиоваскулярной патологии обусловлено функциональным и органическим повреждением пенильных артерий, которые поражаются раньше, в связи с их меньшим диаметром, по сравнению с коронарными и сонными артериями. В этой связи ЭД можно рассматривать, как предиктор ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Раннее выявление общих ФР развития ССЗ и ЭД может использоваться для прогноза и формирования групп больных высокого риска по обоим заболеваниям. Поскольку ЭД является междисциплинарной проблемой, то и решение ее требует комплексного подхода, заключающегося в активном взаимодействии врачей смежных специальностей, прежде всего урологов, кардиологов, эндокринологов. Алгоритм выявле-

ния ЭД, разработанный на основе опросников для массового скрининга (Международный индекс эректильной функции (приложение 1.), состоящий из 5 вопросов, касательно эрекции, оргазма, полового влечения, удовлетворения от полового акта и общего сексуального удовлетворения) могут активно использоваться кардиологами в клинической практике с целью профилактики и лечения ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Исследования, направленные на изучение патофизиологической связи различных проявлений атеросклероза помогут внести существенный вклад в формирование более эффективных подходов к вопросу лечения и профилактики этих заболеваний. С экономической и медицинской точки зрения гораздо более целесообразно использование мер, направленных на устранение ФР развития ЭД и предшествующих системных изменений вызванных атеросклерозом, а не симптоматическая коррекция его различных проявлений.

Литература

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study). *Lancet* 2004; 364: 937-52.
2. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the nomenclature committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot Res* 1999; 11: 141-3.
3. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999; 161: 5-11.
4. Мамедов М.Н. Эректильная дисфункция, андрогенодефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: комплексный подход к проблемам мужского здоровья. Научно-методическое пособие. Москва 2008; 23.
5. Hultling C, Althof E, Laumann EO, et al. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey. *Int J Impot Res* 1999; 11: 60-4.
6. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Intern J Impot Res* 2000; 12: 305-11.
7. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 151-4.
8. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84: 50-6.
9. Costa P, Avances C, Wagner L. Erectile dysfunction: knowledge, wishes and attitudes. Results of a French study of 5.099 men aged 17 to 70. *Prog Urol* 2003; 13(1): 85-91.
10. Seftel AD. Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment. *J Urol* 2003; 169: 1999-2007.
11. Кротовский Г.С., Зудин А.М. Виагра — 5 лет успеха. Москва 2003; 189.
12. Хирманов В.Н. Справочник поликлинического врача. Москва 2004; 5.
13. Камалов А.А., Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А. Кардиоваскулярные аспекты эректильной дисфункции. *Cons Med* 2004; 6(5): 7-10.
14. Roumeguere T, Wespes E, Carpentier Y, et al. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur Urol* 2003; 44: 355-9.
15. Shabsigh R, Perelman MA, Lockhart DC, et al. Health issues of men: prevalence and correlates of erectile dysfunction. *J Urol* 2005; 174: 662-7.
16. Van Bortel L, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001; 38(4): 914-21.
17. Rajfer J. Endothelial dysfunction as a cause of erectile dysfunction-misdiagnosis or misnomer? *Urology* 2004; 64: 193-4.
18. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. Кардиология. Москва 2005; 12: 62-7.
19. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; 100: 2153-7.
20. Croog SH, Levine S, Sudilovsky A, et al. Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications *Arch Intern Med* 1988; 148(4): 788-94.
21. Cuellar de Leon AJ, Ruiz Garcia V, Campos Gonzalez JC, et al. Prevalence erectile dysfunction in patients with hypertension. *Med Clin (Barc.)* 2002; 119(14): 521-6.
22. Burchardt M, Burchardt T, Baer L, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 2000; 164(4): 1188-91.
23. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction *J Urol* 2004; 171(6): 2341-5.
24. Nusbaum MR. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors *J Am Osteopath Assoc* 2002; 102(12): 1-6.
25. Solomon H, Man J, Wierzbicki AS, et al. Erectile dysfunction: cardiovascular risk and the role of the cardiologist. *Int J Clin Pract* 2003; 57(2): 96-9.
26. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003; 44: 360-5.
27. Esposito K, Giugliano F, Martedi E et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome.

- Diabetes Care 2005; 28(5): 1201-3.
28. Montorsi F. Assessment, diagnosis, and investigation of erectile dysfunction. Clin Cornerstone 2005; 7: 29-35.
29. Barrett-Connor E. Cardiovascular risk stratification and cardiovascular risk factors associated with erectile dysfunction: assessing cardiovascular risk in men with erectile dysfunction. Clin Cardiol 2004; 27(4): 8-13.
30. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Эректильная дисфункция. Научно-методическое пособие. Москва 2008; 51.
31. Bansal T, Guay A, Jacobson J, et al. Incidence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in a Population with Organic Erectile Dysfunction. J Sex Med 2005; 2: 96-103.
32. Matfin G, Jawa A, Fonseca VA. Erectile dysfunction: interrelationship with the metabolic syndrome. Curr Diab Rep 2005; 5(1): 64-9.
33. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояния эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза (часть 2-я). Тер архив 1997; 9: 80-3.
34. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. J Clin Invest 1993; 91: 29-37.
35. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, et al. Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. Diabetes 1993; 42: 1017-25.
36. Seo KK, Yun HY, Kim H, Kim SC. Involvement of endothelial nitric oxide synthase in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbit. J Androl 1999; 20: 298-306.
37. Way KJ, Reid JJ. The effects of diabetes on nitric oxide-mediated responses in rat corpus cavernosum. Eur J Pharmacol 1999; 376: 73-82.
38. Chew KK, Earle CM, Stuckey BA, et al. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. Int J Impot Res 2000; 12: 41-5.
39. Lunenfeld B. Testosterone deficiency and the metabolic syndrome. The aging male 2007; 10(2): 53-6.
40. Аринина Е.Н. Влияние тестостерона ундеканоата на качество жизни и факторы кардиоваскулярного риска у мужчин с метаболическим синдромом. Автореф дисс кандид мед наук. Москва 2007.
41. Svartberg J, Jenssen T, Sundsfjord J, et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. Eur J Endocrinol 2004; 150(1): 65-71.

Поступила 03/07-2010

Приложение 1.

Шкала оценки эректильной функции

Международный индекс эректильной функции — МИЭФ

Эта анкета предназначена для оценки Вашего сексуального здоровья. Ответьте на следующие вопросы. Каждый вопрос содержит 5 вариантов ответа. Обведите кружком номер ответа, который больше всего соответствует Вашему состоянию. Можно выбрать только один ответ.

1. Как часто Вы можете достигнуть эрекции во время полового акта?
 - почти никогда или никогда — 1
 - несколько раз (гораздо меньше половины этого времени) — 2
 - иногда (примерно в половине случаев) — 3
 - большинство раз (гораздо чаще, чем в половине случаев) — 4
 - почти всегда или всегда — 5
2. Когда у Вас возникает эрекция во время сексуального возбуждения, как часто она достаточна для введения полового члена во влагалище?
 - почти никогда или никогда — 1
 - несколько раз (гораздо меньше половины этого времени) — 2
 - иногда (примерно в половине случаев) — 3
 - большинство раз (гораздо чаще, чем в половине случаев) — 4
 - почти всегда или всегда — 5
3. Как часто во время полового акта Вы способны поддерживать эрекцию после введения полового члена во влагалище?
 - почти никогда или никогда — 1
 - несколько раз (гораздо меньше половины этого времени) — 2
 - иногда (примерно в половине случаев) — 3
 - большинство раз (гораздо чаще, чем в половине случаев) — 4
 - почти всегда или всегда — 5
4. Во время полового акта насколько трудно Вам поддерживать эрекцию до завершения полового акта?
 - чрезвычайно трудно — 1
 - очень трудно — 2
 - трудно — 3
 - немного трудно — 4
 - нетрудно — 5
5. Насколько часто Вы испытываете удовлетворение от полового акта?
 - почти никогда или никогда — 1
 - несколько раз (гораздо меньше половины этого времени) — 2
 - иногда (примерно в половине случаев) — 3
 - большинство раз (гораздо чаще, чем в половине случаев) — 4
 - почти всегда или всегда — 5

Сложите очки и оцените степень эректильной дисфункции:

22-25 — норма

17-21 — легкая степень

12-16 — умеренно-легкая степень

8-11 — умеренная степень

5-7 — тяжелая степень

Перспективы применения эзетимиба в кардиологической практике

А.А. Лякишев, А.Е. Семенова, С.В. Миклишанская, В.В. Кухарчук*

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ. Москва, Россия

Ezetimibe potential in cardiology practice

A.A. Lyakishev, A.E. Semenova, S.V. Miklishanskaya, V.V. Kukharchuk*

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

В патогенезе атеросклероза важная роль отводится инфильтрации сосудистой стенки липопротеидами, в частности, холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Повышенный уровень ХС ЛНП увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС). В экспериментальных и клинических исследованиях выявлена прямая связь между снижением уровня ХС ЛНП и уменьшением частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Препаратами выбора для снижения уровня ХС ЛНП являются статины. Однако монотерапия статинами не всегда приводит к достижению целевого уровня ХС ЛНП (особенности фармакогенетики, непереносимость препарата, побочные явления, возникающие при приеме терапевтически эффективных доз статина). В таких случаях целесообразно использование комбинации статинов, обычно в невысокой дозе, с другими гиполипидемическими препаратами. В последнее время опубликованы данные по хорошей эффективности комбинирования статинов с ингибитором абсорбции ХС в кишечнике — эзетимибом. Эта эффективность обусловлена воздействием на оба механизма, определяющих уровень ХС в крови, — абсорбция в кишечнике и синтез в печени. Одновременное ингибирование этих двух процессов ведет к выраженному снижению уровня ХС ЛНП.

Ключевые слова: атеросклероз, гиперлипидемия, статины, эзетимиб.

Vascular wall infiltration with lipoproteins, in particular with low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (LDL-CH), plays an important role in atherosclerosis pathogenesis. Elevated LDL-CH levels are associated with increased risk of coronary heart disease (CHD). Based on the evidence from experimental and clinical studies, there is a direct link between LDL-CH reduction and decreased incidence of cardiovascular events. Statins are medications of choice for LDL-CH reduction; however, statin monotherapy does not always result in target LDL-CH level achievement, due to pharmacogenetic factors and adverse effects of the therapeutically effective statin doses. In these clinical situations, a combination of low-dose statins with other lipid-lowering agents is effective. Recently, high effectiveness of statin combination with ezetimibe (inhibitor of intestine CH absorption) has been demonstrated. It is explained by targeting both mechanisms which determine blood CH levels (intestine absorption and hepatic synthesis), with a substantial reduction in LDL-CH levels as a result.

Key words: Atherosclerosis, hyperlipidemia, statins, ezetimibe.

Высокий уровень холестерина (ХС) плазмы крови является одним из важных фактором риска развития атеросклероза. Клинические исследования показали, что терапия статинами, снижая уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 25-40 %, может существенно сократить общую и сердечно-сосудистую смертность [1-3]. Положительное влияние статинов на сосудистую стенку опосредуется также за счет плеiotропного действия, которое проявляется в подавлении воспаления [4], уменьшении эндотелиальной дисфункции [5]. Целью гиполипидемической терапии для больных очень высокого риска является снижение ХС ЛНП <

2,0 ммоль/л [6-8]. Однако остается немало больных, не достигающих целевого уровня ХС ЛНП при монотерапии статинами. В этих случаях приходится прибегать к комбинированной терапии, в состав которой включают препараты с иным, нежели статины, механизмом действия. Одним из таких препаратов является эзетимиб, который ингибирует процесс абсорбции пищевого и билиарного ХС в просвете кишечника.

Эзетимиб подавляет всасывание пищевого и билиарного ХС, а также фитостеролов и некоторых оксистеролов за счет связывания белка, транспортирующего ХС (Niemann-Pick C1 like 1 protein — NPC1L1), который

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (495) 414-63-16; 8-919-766-94-27

[Лякишев А.А. — в.н.с. отдела проблем атеросклероза, Семенова А.Е. — м.н.с. отдела, Миклишанская С.В. — аспирант отдела, Кухарчук В.В. (*контактное лицо) — руководитель отдела].

локализуется в ворсинчатом эпителии энтероцитов [9,10,11-14]. В кишечнике эзетимиб связывается с глюкуроновой кислотой и превращается в глюкуронид; это соединение обладает большей активностью, нежели нативный препарат. Пик концентрации эзетимиба в крови наблюдается через 2-3 ч после приема per os. Эзетимиб и глюкуронид эзетимиба постоянно рециркулируют между кишечником и печенью. Период полувыведения препарата составляет 22-24 ч, что позволяет назначать его один раз в сут. В результате подавления абсорбции ХС из кишечника в печень, последняя экспрессирует на своей поверхности дополнительное количество рецепторов к ЛНП [15]. Конечным результатом является снижение ХС ЛНП в плазме крови. Эзетимиб не оказывает влияния на всасывание триглицеридов (ТГ), жирорастворимых витаминов.

Максимальный гиполипидемический эффект эзетимиба развивается после его приема в течение 2 нед. Фармакокинетика эзетимиба не зависит от пола, возраста, функции почек или печени. Тем не менее, эзетимиб не рекомендуется назначать больным с умеренными или тяжелыми поражениями печени.

При анализе эффективности лечения 399 больных было показано, что эзетимиб в дозах 1, 5 и 10 мг один раз в сут. снижает уровень ХС ЛНП на 12,7 %, 15,8 % и 19,4 %, соответственно; дальнейшее увеличение дозы не сопровождалось сколько-нибудь значительным эффектом [15]. Основная часть эзетимиба (90 %) выводится из организма через кишечник, остальные 10 % через почки [16].

Эзетимиб практически не влияет на фармакокинетику статинов, варфарина, дигоксина, антацидных средств, контрацептивных препаратов, циметидина [15-17,18]. При назначении эзетимиба в дозе 10 мг/сут. пациентам с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС) через 2 нед отмечалось снижение скорости всасывания ХС на 54 % по сравнению с контролем ($p<0,001$). При этом скорость синтеза ХС в печени возрастала на 89 %, а уровни общего ХС (ОХС) и ХС ЛНП в крови снижались на 15,1 % и 20,4 %, соответственно [15].

Во II фазе клинических испытаний у 432 больных с первичной ГХС монотерапия эзетимибом 10 мг/сут., в сравнении с плацебо, привела к достоверному снижению ХС ЛНП на 18 % ($p<0,01$), и увеличению ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на 3,5 % ($p<0,01$) [19,20]. В более крупных испытаниях III фазы у 1719 больных с первичной ГХС прием эзетимиба в дозе 10 мг/сут. снижал уровень ХС ЛНП на ~ 19 %. Препарат хорошо переносился, существенно не отличаясь от плацебо по частоте побочных эффектов (ПЭ) [21-23].

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом позволяет достичь большего снижения ОХС плазмы крови, чем монотерапия любым из этих препаратов, поскольку происходит ингибирование двух источников образования эндогенного ХС — синтез в печени и абсорбция в кишечнике. Одновременное назначение эзетимиба 10 мг/сут. и симвастатина 10-80 мг/сут. 628 больным с первичной ГХС вызывало дополнительное снижение

уровней ХС ЛНП на 13,8 % ($p<0,01$), ТГ на 7,5 % ($p<0,01$) и повышение уровня ХС ЛВП на 2,4 % ($p=0,03$) в сравнении с монотерапией симвастатином [24].

Эффективность и безопасность добавления эзетимиба к терапии статинами оценивали в исследовании [19] у 769 больных с первичной ГХС; всем больным, принимавшим в нем участие, потребовалось дополнительное снижение ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л. Комбинированная терапия привела к дополнительному снижению ХС ЛНП на 21,4 % в сравнении с группой (гр.), получавшей статин в комбинации с плацебо ($p<0,001$).

Назначение 10 мг эзетимиба и начальной дозы статина (10 мг) позволяет быстро достичь такого же снижения ХС ЛНП, как и назначение статинов в субмаксимальных и максимальных терапевтических дозах [25].

Лечение эзетимибом 10 мг/сут. и аторвастатином 10 мг/сут. было столь же эффективно, как и монотерапия аторвастатином 80 мг/сут. в снижении уровня ХС ЛНП. При комбинированной терапии содержание ХС ЛНП снизилось на 53 %, тогда как при лечении одним аторвастатином в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут. снижение ХС ЛНП составило 37 %, 42 %, 45 % и 54 %, соответственно [26]. Сходные результаты комбинированной терапии были получены при сочетании эзетимиба с другими статинами [27-31].

Выраженный гиполипидемический эффект комбинированной терапии особенно важен при лечении больных с гетеро- или гомозиготной семейной ГХС (СГХС), в частности, детей, находящихся на длительном лечении процедурами ЛНП-афереза. Дальнейшее подтверждение аддитивного эффекта получено в исследовании 50 больных гомозиготной СГХС, половина из которых получала также ЛНП-аферез [30].

В другом исследовании сравнивали комбинацию эзетимиба и аторвастатина или симвастатина в дозах 40-80 мг/сут. с эффектами монотерапии статинами в дозе 80 мг/сут. у больных СГХС, при этом каждый режим оценивался по способности снижать ХС ЛНП по сравнению с уровнем, достигнутым аторвастатином или симвастатином 40 мг/сут. Оказалось, что комбинация эзетимиб 10 мг/сут. + статин 80 мг/сут. дала дополнительное снижение ХС ЛНП на 20,5 % ($p=0,0001$) в сравнении с монотерапией статином. При особенно высоком уровне ХС ЛНП у больных с СГХС можно снизить уровень ХС ЛНП на 60 % сочетанием статинов с эзетимибом [24].

Изучали эффект добавления 10 мг/сут. эзетимиба у 191 больного сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и у 195 больных с метаболическим синдромом (МС), получавших лечение статинами. В той и другой гр. комбинированная терапия эзетимибом со статинами была эффективнее, чем монотерапия статинами в снижении уровней ОХС, ХС ЛНП, аполипопротеина В (апо В), ТГ ($p<0,001$ в сравнении с плацебо). Большинство больных достигли целевого уровня ХС ЛНП на комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией статинами ($p<0,001$) [28].

При комбинированной терапии симвастатином + эзетимибом также наблюдается снижение С-реактивного белка (СРБ) почти вдвое большее, чем при монотерапии симвастатином (18 %) [32]. Таким образом, вероятно, что добавление эзетимиба к терапии статинами усиливает противовоспалительный эффект, присущий статинам [32-34].

Что касается других возможных плеiotропных эффектов эзетимиба, то заслуживают внимания недавно проведенные экспериментальные исследования, показавшие, что эзетимиб может повышать чувствительность гепатоцитов к инсулину, подавлять воспаление, препятствовать развитию жировой инфильтрации, стеатоза и фиброза печени [35-38].

Что касается безопасности и переносимости эзетимиба, то данные III фазы клинических исследований продемонстрировали, что профиль безопасности эзетимиба не отличался от плацебо [39]. Клинически значимое повышение печеночных ферментов было одинаковым в обеих гр. Наблюдались лишь единичные случаи миопатических реакции без увеличения риска рабдомиолиза [40].

В настоящее время на фармацевтическом рынке появился комбинированный препарат Инеджи (Виторин, МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Швейцария), содержащий 10, 20 или 40 мг симвастатина и 10 мг эзетимиба. С 2005г проводится международное, рандомизированное, двойное слепое исследование эффективности Витория 10/40 мг/сут в сравнении с симвастатином 40 мг/сут у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) — IMPROVE IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [41,42]. По условиям исследования, если уровень ХС ЛНП снизится недостаточно, то доза симвастатина будет увеличена до 80 мг/сут. Клиническая эффективность будет оценена по суммарному показателю — смерть, тяжелое коронарное осложнение, инсульт. В июне 2010г закончен отбор 18 тыс. больных, окончательные результаты планируется получить в 2015г.

Литература

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
2. Shepherd J, Cobble SM, Ford J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
5. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-24.
6. Adult Treatment Panel III. Summary of third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
7. Grundy SM, Cleeman JJ, Baird Merz CN, et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваск тер профил 2009;8(6). Приложение 3.
9. Перова Н.В., Метельская В.А. Растительные стеринны и станола в роли пищевых факторов, снижающих гиперхолестеринемию путем ингибирования всасывания

Заключение

Внедрение в практику эзетимиба, ингибитора абсорбции ХС в тонком кишечнике, позволяет значительно эффективнее контролировать ГХС, в частности рефрактерную к монотерапии статинами. Основным показанием к назначению эзетимиба является повышенный уровень ХС ЛНП, несмотря на терапию статинами в оптимальной дозировке. Для достижения целевого уровня ХС ЛНП эзетимиб назначают в комбинации с низкими или умеренными дозами статинов. Это позволяет в свою очередь снизить риск побочных реакций и осложнений, возможных при назначении высоких доз статинов. Монотерапия эзетимибом возможна у больных с непереносимостью или рефрактерностью к статинам.

В последнее время в печати появились сообщения о роли эзетимиба в профилактике и лечении атеросклероза при длительном его применении [43,44]. Дело в том, что до настоящего времени нет отчетливых данных о роли эзетимиба в снижении риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении. Сторонники снижения уровня ХС ЛНП по принципу “чем ниже, тем лучше” считают, что эзетимиб априорно должен снижать сердечно-сосудистый риск, т. к. расширяет возможности врачей добиваться целевых уровней ХС ЛНП. Подавляющее большинство выполненных исследований показывают, что частота осложнений атеросклероза действительно снижается в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛНП, причем независимо от того, какими способами (средствами), механизмом достигнут липид-снижающий эффект [45,46]. Более консервативно настроенные исследователи считают, что пока эзетимиб следует назначать только как препарат второго ряда, до тех пор, пока не будут получены более убедительные результаты из проводимых в настоящее время длительных клинических исследований препарата. Возможно, большая определенность появится в 2015г, когда станут известны результаты по применению эзетимиба в комбинации со статинами у больных с ОКС (исследование IMPROVE-IT).

- холестерина в тонком кишечнике. Кардиология 2008; 5: 62-6.
10. Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 447-70.
11. Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2000ж 303: 1201-4.
12. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8132-7.
13. Turley SD. Dietary cholesterol and the mechanisms of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 1999; 1(Suppl. S): S29-35.
14. Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotope tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res* 1999; 40: 302-8.
15. Sudhop T, von Bergman K. Cholesterol absorption inhibitors for the management of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002; 62: 2333-47.
16. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-8.
17. Van Heek M, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *Eur Heart J* 2002; 4(Suppl. J): J5-8.
18. Bruckert B, Giral P, Tellier P. Perspectives in Cholesterol-Lowering Therapy: The role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003; 107: 3124-8.
19. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209-30.
20. Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009; 265: 568-80.
21. Ballantyne CM. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 2002; 4(Suppl. J): J9-18.
22. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092-7.
23. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A, et al. For the Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 363-8.
24. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1487-94.
25. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084-91.
26. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 418-24.
27. Feldman T, Koren M, Insull WJr, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain national cholesterol education program adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1481-6.
28. Simons L, Tonkon M, Masana L, et al. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1437-45.
29. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al.; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 673-80.
30. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1123-30.
31. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2041-53.
32. Sager PT, Melani L, Lipka L, et al. for the Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1414-8.
33. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103: 369-74.
34. Gomez-Garre D, Munoz-Pacheco P, Gonzales-Rubio ML, et al. Ezetimibe reduces plaque inflammation in a model of atherosclerosis in rabbits and inhibits monocyte transmigration in addition to its lipid-lowering effect. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 1218-27.
35. Deushi M, Nomura M, Kawakami A, et al. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett* 2007; 581: 5664-70.
36. Ahmed MH, Byrne CD. Ezetimibe as a potential treatment for non-alcoholic fatty liver disease: is the intestine a modulator of hepatic insulin sensitivity and hepatic fat accumulation? *Drug Discov Today* 2010; 15: 590-5.
37. Zheng S, Hoos L, Cook J, et al. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol* 2008; 584: 118-24.
38. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009; 51: 548-53.
39. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1606-13.
40. Slim H, Thompson PD. Ezetimibe-related myopathy: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 328-34.
41. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156: 826-32.
42. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP, et al. An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J* 2010; 159: 705-9.
43. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [published correction appears in *N Engl J Med*. 2008;358:1977]. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.
44. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al.; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-56.
45. The Lipid Research Clinics-Coronary Primary Prevention Trial Investigators. The relationship of incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
46. Buchwald H, Campos CT, Boen JR, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 323: 946-55.

Поступила 18/10-2010

Место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии у различных групп пациентов

О.Д. Остроумова*, М.Л. Максимов

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

ACE inhibitors in arterial hypertension treatment among various clinical groups

O.D. Ostroumova*, M.L. Maksimov

I. M. Sechenov Moscow Medical University. Moscow, Russia

В статье рассмотрена классификация ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Приведены данные о применении этого класса лекарственных препаратов в разных клинических ситуациях — у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, патологией почек, гипертрофией миокарда, протеинурией/микроальбуминурией, сосудистыми заболеваниями головного мозга. Обсуждаются вопросы лекарственного взаимодействия и переносимости ИАПФ.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистый риск.

The classification of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors is presented. The use of these medications in various clinical situations is discussed, including chronic heart failure, coronary heart disease, metabolic syndrome, diabetes mellitus, renal pathology, myocardial hypertrophy, proteinuria / microalbuminuria, and cerebrovascular disease. Drug interaction and tolerability aspects of ACE therapy are also discussed.

Key words: ACE inhibitors, arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, cardiovascular risk.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — наиболее часто применяемые лекарственные средства при лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Многочисленные многоцентровые исследования доказали их высокую эффективность и хорошую переносимость у больных любых возрастов, пола, этнических групп, рас. Эти препараты хорошо сочетаются с другими антигипертензивными препаратами (АГП), а также с гиполипидемическими средствами, диуретиками (Д), сердечными гликозидами и др.

Классификация. Общепринятой классификации ИАПФ нет. В зависимости от характера химической группы в молекуле препарата, ответственной

за взаимодействие с активным центром АПФ, различают [1]:

ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл);

ИАПФ, содержащие карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, бенazeприл, мозексиприл и др.);

ИАПФ, содержащие фосфинильную группу (фозиноприл).

В зависимости от особенностей метаболизма и путей элиминации ИАПФ подразделяют на 3 класса [1]:

Класс I — липофильные лекарства, неактивные метаболиты которых имеют почечный путь выведения (каптоприл);

© Коллектив авторов, 2010
Тел. 303-02-54; 8-903-169-68-28
e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

[Остроумова О.Д. (*контактное лицо) — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ, Максимов М.Л. — доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней].

Класс II — липофильные пролекарства:

- подкласс IIА — препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки (периндоприл, эналаприл, квинаприл и др.);
- подкласс IIБ — препараты, активные метаболиты которых имеют печеночный и почечный пути элиминации (фозиноприл, рамиприл, трандолаприл, моэксиприл).

Класс III — гидрофильные лекарства, не метаболизирующиеся в организме и выводящиеся почками в неизменном виде (лизиноприл).

Наличие дополнительного печеночного пути элиминации (класс IIА), не требует коррекции дозы ИАПФ у больных с нарушенной функцией почек. Для ИАПФ и их метаболитов, у которых почечный путь элиминации является основным, необходима коррекция дозы при снижении клиренса креатинина (ККр) [1]. Так, например, больным с почечной недостаточностью (ПН) дозу периндоприла устанавливают индивидуально, в зависимости от уровня калия в плазме и от значений ККр. При ККр 30–60 мл/мин препарат назначают в дозе 2 мг/сут., при ККр 15–30 мл/мин — 2 мг через сут., у пациентов на гемодиализе (при ККр < 15 мл/мин) — 2 мг в день гемодиализа. У пациентов при ККр > 60 мл/мин коррекция режима дозирования не требуется.

Все ИАПФ делятся на активные лекарственные формы (лизиноприл) и пролекарства (например, периндоприл и др.) [1]. Биотрансформация последних в активные метаболиты происходит главным образом в печени и отчасти в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и внесосудистых тканях. ИАПФ в виде пролекарств имеют несколько более отсроченное начало действия и продолжительность их эффекта больше.

По продолжительности клинического эффекта ИАПФ делятся на препараты [1]:

- короткого действия, которые необходимо принимать 3–4 раза в сут. (каптоприл);
- средней продолжительности действия, которые необходимо принимать 2 раза в сут. (например, эналаприл);
- длительного действия, которые в большинстве случаев достаточно принимать 1 раз в сут. (например, периндоприл и др.). Именно этим препаратам согласно российским и международным рекомендациям следует отдавать предпочтение при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Достоинством ИАПФ является мягкое постепенное снижение артериального давления (АД) без резких колебаний эффекта. Это свойство особенно выражено у ИАПФ длительного действия (например, периндоприла и др.). При прекращении приема ИАПФ синдром отмены обычно не возникает. ИАПФ пролонгированного действия удобны для длительного лечения больных АГ, т. к. возможность

приема препарата однократно в сут. значительно повышает приверженность больных лечению.

Согласно 3-ей редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ 2008г, ИАПФ являются одним из 5 основных классов, рекомендованных для лечения АГ [2]. Они служат препаратами первого выбора в случае сочетания АГ с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), ишемической болезнью сердца (ИБС), диабетической и недиабетической нефропатией (НП), мерцательной аритмией (МА), сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом (МС), при наличии у пациентов с АГ гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ), атеросклероза сонных артерий (СА), протеинурии/микроальбуминурии (МАУ). В настоящее время готовится 4-ая редакция российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ 2010, где все вышеперечисленные показания к выбору ИАПФ остаются без изменений.

Применение ИАПФ у больных АГ в сочетании с ИБС. ИАПФ показаны пациентам со стабильными формами ИБС — стенокардией и/или постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). В многочисленных исследованиях: SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study); TRACE (Trandolopril Cardiac Evaluation), получены достоверные данные о высокой эффективности ИАПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), о снижении общей (ОС) и сердечно-сосудистой смертности и риска повторных ИМ у больных с фракцией выброса (ФВ) < 40 % и не имеющих клинических признаков СН [3,4].

Многочисленные данные, подтверждающие антиишемическое действие ИАПФ у пациентов с дисфункцией ЛЖ или ИМ, послужили предпосылкой к более широкому использованию этих препаратов у больных ИБС с сохраненной функцией миокарда, а также у пациентов с высоким риском развития осложнений, о чем свидетельствуют результаты исследований QUIET (QUinapril Ischemia Event Trial), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) и др. [5,6].

В российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 (второй пересмотр) признаки СН или перенесенный ИМ служат показаниями к назначению ИАПФ при хронической ИБС [7]. Далее в рекомендациях отмечено, что в последнее время рекомендуется использовать ИАПФ у больных неосложненной ИБС (без СН или АГ). Как известно, мета-анализ четырех крупных исследований: QUIET, HOPE, EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition), выявил достоверное снижение частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО): на 18 % уменьшился риск ССО, на 18 % — риск развития ИМ, на 23 % — риск

цереброваскулярных катастроф, на 13,5 % — риск ОС [1]. Тем не менее, в рекомендациях специально подчеркивается, что масштабные, контролируемые исследования (именно те, что вошли в вышеупомянутый мета-анализ) с ИАПФ у этой категории больных (неосложненная ИБС) дали неоднозначные результаты [7]. Если в исследованиях HOPE и EUROPE, в которых использовали рамиприл и периндоприл, соответственно, было доказано положительное влияние этих препаратов на вероятность возникновения ССО, то в исследованиях QUIET и PEACE, в которых применяли квинаприл и трандолаприл, соответственно, четкого влияния этих препаратов на течение ИБС доказать не удалось [5-9]. Возможно, профилактическое действие при хронической ИБС (стабильной стенокардии) способны оказывать не все ИАПФ, т.е., это свойство не класс-эффект. В российских рекомендациях по диагностике и лечению стенокардии 2008 (второй пересмотр) сказано, что внимания заслуживают результаты исследования EUROPA 2003. Согласно результатам этого исследования у пациентов, принимавших периндоприл (8 мг/сут.) в течение 4,2 лет, в сравнении с группой (гр.) плацебо, суммарный риск смерти от всех причин, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, остановки сердца с успешной реанимацией был снижен на 20 %. Количество фатальных и нефатальных ИМ достоверно сократилось на 24 %. Значительно (на 39 %) снизилась необходимость госпитализации больных в связи с развитием СН [7,8].

Таким образом, применение ИАПФ целесообразно у больных стенокардией в сочетании с АГ, СД, СН, бессимптомной дисфункцией ЛЖ или перенесенным ИМ [7].

Важно отметить, что благоприятные сердечно-сосудистые эффекты ИАПФ у пациентов со стабильными формами ИБС наблюдались при использовании высоких доз препаратов. Несомненную эффективность показали дозы, применявшиеся

ФР	Частота (%)
АГ	96,9
ДЛП	98,6
СД 2 типа	46,8
Абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см)	41,0
Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ > 25 кг/м ²)	82,0
Курение	35,2

Примечание: средний уровень составил 6,7 ммоль/л для ОХС и 3,99 ммоль/л для ЛНП; Среднее АД (САД/ДАД) — 152/90 мм рт.ст.

Рис. 1 Исходная характеристика больных в исследовании ATRACTIV [1].

в исследованиях HOPE (рамиприл 10 мг/сут.) и EUROPA (периндоприл 8 мг/сут.) [6-8]. Это указывает на необходимость назначения ИАПФ именно в тех дозировках, которые применялись в этих исследованиях.

Применение ИАПФ у больных АГ в сочетании с ХСН. ИАПФ являются препаратами выбора у больных АГ при ее сочетании с ХСН. Теоретической предпосылкой для использования ИАПФ у больных с ХСН стали данные об общности некоторых звеньев патогенеза АГ и ХСН. Важным аспектом действия ИАПФ при АГ, сочетающейся с ХСН, является вызываемое снижением уровня ангиотензина II (АТII) торможение секреции альдостерона и вазопрессина, что способствует усилению диуреза и натрийуреза, уменьшению объема циркулирующей крови. Из эффектов ИАПФ у больных АГ при наличии признаков ХСН наибольшее значение имеют венозная вазодилатация со снижением преднагрузки, замедление ремоделирования сердца, улучшение сократительной функции миокарда, антиаритмическое действие [1].

Препарат	№ визита	М, %	Доза (ср. ± СО)	Ж, %	Доза (ср. ± СО)	М + Ж, %	Доза (ср. ± СО)	Р*	Р**
Рамиприл	1	63	5 ± 2,2	60	5 ± 2,3	62	5 ± 2,2	< 0,001	< 0,001
	5	61	6 ± 2,4	56	6 ± 2,6	58	6 ± 2,5		
Периндоприл	1	25	4 ± 1,1	24	4 ± 0,9	25	4 ± 1,0	< 0,001	< 0,001
	5	23	5 ± 1,5	23	5 ± 1,5	23	5 ± 1,5		
Амлодипин	1	62	6 ± 2,2	61	6 ± 2,1	62	6 ± 2,2	< 0,001	< 0,001
	5	71	7 ± 2,4	70	7 ± 2,4	70	7 ± 2,4		
Аторвастатин	1	100	15 ± 6,1	100	14 ± 5,5	100	15 ± 5,9	нд	< 0,001
	5	100	17 ± 7,5	100	16 ± 7,1	100	16 ± 7,3		
Лозартан	1	11	57 ± 17,7	14	59 ± 20,0	12	58 ± 19,0	< 0,001	< 0,001
	5	13	61 ± 20,9	15	64 ± 22,9	14	63 ± 22,0		

Примечание: Р* для сравнения % пациентов, находящихся на приеме препарата, с визита 1 до визита 5; Р** для сравнения дозировок между визитами 1 и 5.

Рис. 2 Средние дозы препаратов, использовавшиеся в исследовании ATRACTIV [11].

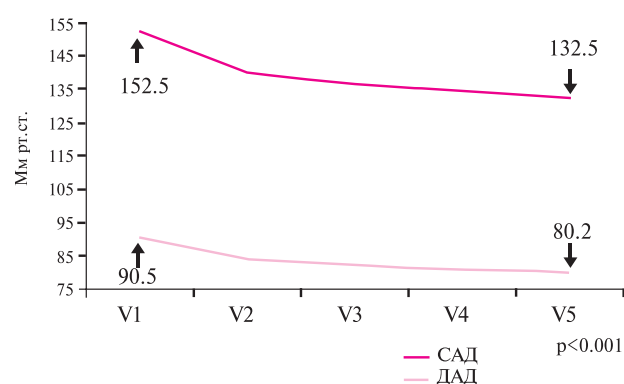


Рис. 3 ATRACTIV: снижение АД [11].

ИАПФ замедляют прогрессирование ХСН, снижают летальность, увеличивают продолжительность жизни больных, улучшая ее качество (КЖ). Поэтому они рекомендованы как обязательная базисная терапия всем больным с ХСН независимо от наличия у них АГ. ИАПФ показаны также всем больным с ХСН I-IV функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), а также с систолической дисфункцией ЛЖ. Лечение начинают с малых доз ИАПФ, которые увеличивают до эффективных постепенно под контролем самочувствия больного, уровня АД, содержания Кр и калия в сыворотке крови [1].

Применение ИАПФ у больных АГ в сочетании с МС. Преимуществами ИАПФ перед некоторыми другими классами АГП являются их метаболический эффект, заключающийся в улучшении метаболизма глюкозы, повышении чувствительности периферических тканей к инсулину, а также антиатерогенный и противовоспалительный эффекты. Эти эффекты выявлены у ряда представителей данного класса, например периндоприла. Установлена способность этих препаратов уменьшать высвобождение катехоламинов из пресинаптических нервных окончаний, а также улучшать мышечный кровоток с последующим увеличением доставки к мышцам глюкозы и инсулина [1]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению МС 2009 (второй пересмотр) отмечено, что ИАПФ являются препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС. Подчеркивается, что результаты крупных международных исследований ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и HOPE установили снижение заболеваемости СД у больных, получавших ИАПФ [10].

Представляют интерес результаты исследования ATRACTIV (Improved cardiovascular prevention in the context of primary health care in the Czech Republic), проведенного в Чехии, в котором участвовали 4427 больных [11]. Подавляющее большинство из этих пациентов (82 %) имели ожирение или избыточную массу тела (МТ), а почти в половине

случаев окружность талии (ОТ) была > 102 см (рисунок 1). Первичными целями исследования ATRACTIV были: мониторинг частоты факторов риска (ФР) ССЗ у пациентов с высоким риском и максимальное снижение риска развития ССЗ. Исследование проводилось в 11 клинических центрах, продолжительность наблюдения составила 12 мес. с последующими 4 дополнительными визитами.

Пациенты получали следующие препараты:

- для антигипертензивной терапии (АГТ): периндоприл — Перинева (КРКА, Словения) или рамиприл, на усмотрение лечащего врача. При недостижении целевого АД добавляли амлодипин в дозе 5-10 мг/сут. При непереносимости ИАПФ использовали лозартан;
- для лечения нарушений липидного обмена: аторвастатин — Аторис (КРКА, Словения).

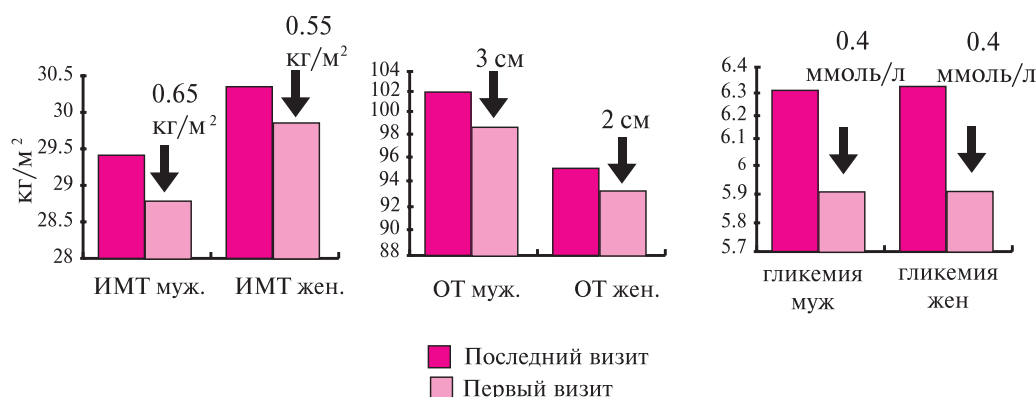
Дозу подбирали по усмотрению лечащего врача.

Не было специальных рекомендаций по коррекции доз. Ведение больных осуществлялось максимально приближенно к ежедневной практике каждого специалиста. Всем больным было рекомендовано изменение образа жизни, в зависимости от наличия ФР: курение, избыточная МТ, гипергликемия и др.

В исследовании практически не использовались максимальные дозы препаратов (рисунок 2). Доза от визита к визиту менялась незначительно, независимо от результата терапии. Например, средняя доза периндоприла составила вначале 4 мг/сут., а в конце периода наблюдения — 5 мг/сут. (рисунок 2). При этом в начале исследования АД контролировали только у 12 % пациентов, а к концу исследования у 72 % пациентов уровень АД был $< 140/90$ мм рт.ст. (!). В среднем же АД достоверно снизилось со 152/92 мм рт.ст. до 132/80 мм рт.ст. (рисунок 3). Через год наблюдения зафиксированы улучшение углеводного обмена (снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак), а также уменьшение индекса МТ (ИМТ) и ОТ, как у мужчин, так и у женщин, эти изменения были статистически достоверны (рисунок 4).

Результаты исследования ATRACTIV также свидетельствуют о том, что ИАПФ, например, периндоприл и рамиприл должны являться препаратами первого выбора у пациентов с АГ и МС.

Применение ИАПФ у больных АГ в сочетании с СД. Высокая эффективность и безопасность ИАПФ у больных с АГ и СД подтверждена многими клиническими исследованиями: CAPPP (Captopril Prevention Project), HOPE и др. [6,12]. ИАПФ являются препаратами, которые следует активно назначать больным АГ при наличии у них СД типа 1 и 2, причем не только с антигипертензивной целью, но и как средство, способствующее снижению риска развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий. При длительном приеме ИАПФ больными СД у них может снижаться уровень глю-



Примечание: выполнение рекомендаций по изменению образа жизни совместно с эффективной лекарственной терапией позволило значительно уменьшить основные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений!

Рис. 4 Коррекция ФР в исследовании ATRACTIV: снижение ИМТ, окружности талии и уровня глюкозы натощак [11].

козы в крови, уменьшается потребность в гипогликемических средствах, что необходимо учитывать при проведении долгосрочной терапии с применением ИАПФ.

Применение ИАПФ у больных АГ с ГЛЖ. В ряде многоцентровых исследований, например PRESERVE (Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement), показаны преимущества ИАПФ перед другими АГП в отношении степени уменьшения ГЛЖ [1,13]. Причем не выявлена связь между выраженностью их антигипертензивного действия и степенью регресса ГЛЖ — они могут предотвращать развитие ГЛЖ и миокардиального фиброза даже при отсутствии снижения АД. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 (третий пересмотр) ИАПФ являются одним из классов препаратов, которому следует отдавать предпочтение при лечении больных АГ с ГЛЖ [2]. Необходимо помнить, что достоверное снижение массы миокарда ЛЖ можно ожидать не ранее чем после 4–6 мес. непрерывного лечения.

Применение ИАПФ у больных АГ в сочетании с заболеваниями почек. Почки занимают особое место среди органов-мишеней АГ, т. к. они играют важную роль в поддержании повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в экскреции калликреина с мочой, в синтезе простагландинов, в регуляции водно-электролитного гомеостаза, во влиянии на уровень антидиуретического гормона [1]. Блокируя образование АП II, в т.ч. в ткани самих почек, ИАПФ расширяют выносящую артериолу клубочков, и тем самым снижают внутриклубочковую гипертензию. ИАПФ блокируют непосредственное неблагоприятное воздействие АП II на почки, ускоряющее развитие склероза за счет стимуляции роста мезангиальных клеток, стимуляции продукции ими коллагена и эпидермального фактора роста почечных канальцев [1].

ИАПФ превосходят другие АГП по нефропротективной активности, которая, по крайней мере, частично, не зависит от их антигипертензивного эффекта. Благодаря нефропротективным эффектам ИАПФ широко используются у больных с паренхиматозными заболеваниями почек, а также у больных СД (с целью профилактики прогрессирования диабетической НП — ДНП).

В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 (третий пересмотр) ИАПФ являются препаратами выбора для лечения ДНП и недиабетической НП [2]. Их ведущая роль в лечении этих больных подчеркивается и в российских рекомендациях “Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска” [14]. В них, в частности, сказано, что ИАПФ являются препаратами, для которых доказана способность замедлять прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). Все пациенты с ХБП должны получать ИАПФ или сартаны независимо от уровня АД [14].

Применение ИАПФ у больных АГ при наличии у них заболеваний почек и особенно хронической ПН требует снижения разовой дозы препаратов и тщательного контроля за содержанием Кр и калия в сыворотке крови.

Применение ИАПФ у больных АГ и протеинурией/МАУ. ИАПФ обладают выраженной антипротеинурической активностью вне зависимости от их антигипертензивного эффекта. По-видимому, ведущую роль в механизме антипротеинурического действия ИАПФ играет их способность воздействовать на проницаемость клубочкового фильтра. Нельзя исключить важное значение нормализации внутриклубочковой гипертензии [1].

Применение ИАПФ у больных АГ в сочетании с сосудистыми заболеваниями головного мозга. АГ является одной из важнейших причин развития поражения головного мозга — острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). У больных,

Таблица 1

Лекарственное взаимодействие ИАПФ

Препараты	Результат лекарственного взаимодействия
Д:	
- тиазидные	Усиление антигипертензивного действия, риск развития почечной недостаточности
- петлевые	Гиперкалиемия
- калийсберегающие	Усиление антигипертензивного эффекта
АГП	Ослабление антигипертензивного эффекта
НПВС	Гиперкалиемия
Препараты калия	Нейтропения, агранулоцитоз, анемия
Цитостатики, иммунодепрессанты,	Усиление гипогликемического действия
аллопуринол	Ослабление антигипертензивного эффекта
Инсулины, производные	Ослабление антигипертензивного эффекта
сульфаниламиды	
Эстрогены	
Симпатомиметики	

перенесших инсульт (МИ), важно достижение целевого АД. Однако данная проблема находится еще в стадии изучения. Тем ценнее результаты многоцентрового, рандомизированного исследования PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), включавшем 6105 пациентов, которые ранее перенесли церебральные ишемические атаки, было убедительно показано профилактическое влияние терапии, основанной на ИАПФ периндоприле, в отношении развития ССО, в т.ч. церебральных и кардиальных [15]. Применение периндоприла в качестве моно- и в составе комбинированной терапии, снизило риск развития повторного МИ на 28 %, общего числа ССО на 26 %, в т.ч. ИМ на 38 % [15]. Механизмы церебропротективного действия ИАПФ нуждаются в дальнейшем изучении, однако здесь несомненную роль играют их ангиопротективный и антиатеросклеротический эффекты [1].

Лекарственное взаимодействие ИАПФ. ИАПФ не имеют фармакокинетических взаимодействий [1]. Все лекарственные взаимодействия с ними являются фармакодинамическими: с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), другими АГП (таблица 1). Комбинация ИАПФ с Д, в частности с гидрохлортиазидом или индапамидом, способствует усилению антигипертензивного эффекта, не влияя существенно на величину диуреза или натрийуреза. При этом калий-сберегающее свойство ИАПФ нивелирует потери калия при приеме салуретиков. Напротив, комбинация калий-сберегающих Д с ИАПФ может повышать риск развития гиперкалиемии и поэтому используется крайне редко: сочетание АГ и ХСН III-IV ФК (NYHA). Сочетанное применение ИАПФ с другими АГП за счет аддитивного действия позволяет добиться более выраженного антигипертензивного эффекта при АГ, рефрактерной к монотерапии ИАПФ. В то же время усиление антигипертензивного эффекта ИАПФ у больных ХСН и/или ИБС и нормальным АД может быть нежелательным. Лекарственное взаимодействие с НПВС могут приводить к ослаблению антигипертензивного действия ИАПФ вследствие задержки жидкости и блоки-

рования синтеза простагландинов в сосудистой стенке.

Переносимость ИАПФ. ИАПФ характеризуются хорошей переносимостью. При их приеме могут возникать специфические: сухой кашель, гипотония первой дозы, нарушение функции почек, гиперкалиемия и ангионевротический отек; неспецифические: нарушение вкуса, лейкопения, кожная сыпь и диспепсия; побочные эффекты (ПЭ).

Сухой кашель — один из наиболее специфических ПЭ ИАПФ. Частота его возникновения колеблется от 5 % до 39 % [1] и различается, в частности, у разных ИАПФ. На фоне приема периндоприла частота кашля значительно меньше по сравнению с эналаприлом и каптоприлом. Результаты крупного, многоцентрового исследования периндоприла ACRACIV, проведенного в Чехии, в котором в течение года препарат получали 4427 больных, также свидетельствуют о прекрасной переносимости терапии периндоприлом [11]. Механизм появления кашля окончательно не установлен. Его возникновение связывают с разными патологическими процессами. Это и накопление в эпителии бронхов брадикинина, простагландинов и тромбоксана, и накопление в ткани легких субстанции Р, также, возможно, имеют значение повышение бронхиальной реактивности и концентрации местных медиаторов воспаления, генетический полиморфизм ферментов, превращающих АП в АПГ [1].

Артериальная гипотония как чрезмерное проявление основного фармакодинамического эффекта ИАПФ обычно развивается после приема первой дозы (гипотония первой дозы), чаще при одновременном приеме Д или других АГП и нитратов [1]. Чтобы уменьшить риск гипотонии, рекомендуют отменять Д и другие АГП за несколько дней до назначения ИАПФ. Следует также подчеркнуть, что риск развития гипотонии первой дозы неодинаков на фоне приема разных ИАПФ. На фоне лечения периндоприлом развития гипотонии первой дозы практически не отмечается в отличие от эналаприла, каптоприла и некоторых других ИАПФ.

Нарушение функции почек при лечении ИАПФ чаще встречается у больных с явной или

скрытой патологией почек, а также у больных, принимающих НПВС. Значительное повышение концентрации Кр в сыворотке крови может быть первым проявлением патологии почек у больных АГ. Допустимым считается повышение Кр в сыворотке крови среднем на 10-15 % по сравнению с исходным [1].

Ангioneвротический отек — редкий ПЭ ИАПФ (0,1-0,5 % случаев), однако он может представлять непосредственную угрозу жизни больного [1]. Ангioneвротический отек является аллергической реакцией с участием брадикинина в его генезе. По этой причине ИАПФ не рекомендуется назначать больным, у которых в анамнезе имеются указания на ангионевротический отек.

Возможны гематологические нарушения — анемия и лейкопения. Риск возникновения этих явлений выше у лиц, страдающих диффузными заболеваниями соединительной ткани. Нарушение вкусовых ощущений (потеря вкуса

или металлический привкус во рту) чаще возникает на фоне лечения каптоприлом и, как полагают, обусловлены наличием сульфгидрильной группы в этом препарате. Кожные аллергические реакции, как правило, представлены сыпью типа крапивницы.

Противопоказания к назначению ИАПФ. Согласно 3-ей редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ 2008 абсолютными противопоказаниями к назначению ИАПФ являются беременность, гиперкалиемия, двухсторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек [2].

Таким образом, ИАПФ являются препаратами первого ряда для лечения АГ во многих клинических ситуациях. Выбирая препарат внутри класса, необходимо отдавать предпочтение пролонгированным, имеющим большую доказательную базу, высокоэффективным и безопасным представителям ИАПФ.

Литература

1. Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика 2005; 784 с.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 7(6), приложение 2: 5-31.
3. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. Circulation 1994; 90: 1731-8.
4. Torp-Pedersen C, Kober L for the TRACE Study Group. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1999; 354: 9-12.
5. Pitt B, O'Neill B, Feldman R et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J Cardiol 2001; 87: 1058-63.
6. HOPE study investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 7(6), приложение 4: 4-40.
8. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease; randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-8.
9. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-68.
10. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2009; 8(6), приложение 2: 3-28.
11. Vrablík M, Freiburger T, Lánská V, Češka R on behalf of the Project Investigators. The ATRACTIV Project: Improved Cardiovascular Prevention in the Context of Primary Care in the Czech Republic. Vnitř Lék 2008; 54(12): 871-8.
12. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L. Captopril Preventional Trial. Lancet 1999; 353: 611-6.
13. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, et al. Effects of once-daily angiotensin-conversion enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. Circulation 2001; 104: 1248-54.
14. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6), приложение 3: 5-19.
15. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.

Поступила 25/08-2010

Современная концепция диастолической сердечной недостаточности

Ф.Т. Агеев

НИИ клинической кардиологии им. А.А.Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития. Москва, Россия

Modern concept of diastolic heart failure

F.T. Ageev

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

В статье обсуждаются современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), протекающей на фоне сохраненной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (СНСФВ ЛЖ). СНСФВ составляет > 50 % всех случаев ХСН, чаще встречается у женщин старшей возрастной группы. Среди этиологических причин преобладают артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД). Показано, что существующие проблемы в диагностике связаны с переоценкой значимости сниженной ФВЛЖ, свидетельствующей лишь о грубом повреждении миокарда, не свойственном АГ или СД. Обсуждаются недостатки классической доплерографии в диагностике диастолической дисфункции; сочетание классической и тканевой доплерографии позволяет более точно оценивать как систолическую, так и диастолическую функции ЛЖ, а при присоединении к ним определения натрийуретических пептидов строить алгоритм диагностики СНСФВ. Предложена новая гемодинамическая концепция развития ХСН. В статье дан обзор основных клинических исследований по лечению СНСФВ. В статье дискутируется вопрос о том, является ли СНСФВ самостоятельным заболеванием или это фенотипическое проявление (этап) классической “систолической” СН. Приводятся доводы за и против той и другой концепции.

Ключевые слова: диастолическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией.

The paper discusses modern aspects of epidemiology, pathogenesis, clinical course, diagnostics, and treatment of the patients with chronic heart failure (CHF) and intact left ventricular ejection fraction (LVEF). CHF with intact LVEF comprises over 50% of all CHF cases, and is more prevalent in elderly women. Its leading causes include arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM). Current diagnostic problems are related to over-estimated role of LVEF reduction, which reflects substantial myocardial damage not typical for AH and DM. The limitations of classical Doppler ultrasound in diastolic dysfunction (DD) diagnostics are discussed. The combination of classical and tissue Doppler ultrasound provides a more precise estimation of systolic and diastolic LV function. This method, in combination with natriuretic peptide level measurement, is the basis for the diagnostic algorithm of CHF with intact LVEF. A new hemodynamic concept of CHF development is presented. The key clinical trials on the treatment of CHF with intact LVEF are reviewed. In conclusion, the author discusses strengths and limitations of the two concepts of CHF with intact LVEF, as a separate disease or a phenotypical manifestation (stage) of “classical” systolic CHF.

Key words: Diastolic heart failure, heart failure with intact systolic function.

Помимо привычного термина “диастолическая сердечная недостаточность” (ДСН) в последние годы все чаще используется термины “сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) (СНСФ)” и “сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (СНСФВ)”. По сути, речь идет об одном и том же состоянии, но использование термина ДСН требует обязательного

наличия объективных доказательств — эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ), изотопного исследования сердца, присутствия диастолической дисфункции (ДД) у конкретного больного. На практике врачи нередко ограничиваются констатацией факта, что у больного есть клиника СН, которая наблюдается на фоне нормальной систолической функции, как правило — нормальной ФВЛЖ. Исследования диастолы у таких

©Агеев Ф.Т., 2010

e-mail: natty@orc.ru; ageev@cardio.ru

[Агеев Ф.Т. — руководитель научно-диспансерного отдела].

больных не проводилось и ДД, как возможная причина существующей симптоматики СН, лишь предполагается. Для описания таких больных используются такие термины, как СНССФ или СНСФВ, соответственно.

Эпидемиология, клиническая картина, прогноз

Прошедшее десятилетие показало, что СНСФВ в настоящее время стала преобладающей формой хронической СН (ХСН) и причиной госпитализации декомпенсированных больных [1,2]. В период 1986-2002 гг. число больных, госпитализированных в стационары США с диагнозом ХСН и имевших ФВ > 50 % (т. е. с предполагаемой диастолической природой заболевания), увеличилось с 38 % до 54 % [3]. В Российской Федерации (РФ) распространенность СНСФВ, протекающей на фоне сохраненной ФВ ЛЖ выглядит еще более впечатляющей. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА (ЭПидемиологическое Обследование больных в Европейской ЧАсти России) (госпитальный этап), выполненного среди больных, госпитализированных с клинически выраженной СН, соответствующей II-IV функциональному классу (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), только 9 % имели “классическую” сниженную ФВ < 40 %; еще 20 % больных — “промежуточную” ФВ 40-60 % и 71 % больных показали, по сути, гиперкинетический тип сокращения ЛЖ с ФВ > 60 % [4]. Частота распространения высокой (> 60 %) ФВ среди всех больных СН (т. е. I-IV ФК) достигает еще большей величины — 78 %.

Исследование возможных причин столь высокой частоты распространения СНСФВ показывает, что этот феномен связан со значительной распространенностью в РФ плохо леченной артериальной гипертензии (АГ) (до 40 % населения — и только < 20 % с эффективным контролем АД [5], которая в свою очередь, чаще других причин ассоциируется с СН. По результатам ЭПОХА [4], диагноз СН в 87 % случаев сочетается с диагнозом гипертонической болезни (ГБ). Причинно-следственная связь очевидна: АГ ассоциирована с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), повышением жесткости сердечной камеры и развитием ДД, составляющей патофизиологическую основу клиники СН на фоне сохраненной ФВ ЛЖ. Другой причиной роста численности больных СНСФВ является эпидемия сахарного диабета (СД), который вносит свой, самостоятельный вклад в развитие ДД, а также общее старение населения. Это объясняет тот факт, что СНСФВ чаще встречается у женщин преклонного возраста, страдающих АГ, осложненной СД или метаболическим синдромом (МС), избыточной массой тела и мерцательной аритмией (МА). Средние цифры артериального давления (АД) у таких больных достигают “гипертонического уровня” 159,5/94,7 мм рт.ст. [6] вместо привычной нормы или гипотонии, более свойственной систолической форме заболевания. Превалирующая гипертоническая и диабетическая этиология декомпенсации обуславливает иную, отличную от привычной, клиническую картину СН, где главными являются стертость и неочевидность симптомов СН. Жалоба на одышку, по-прежнему, является самой частой (90-100 %), но наряду с этим на первый план выходит слабость, быстрая утомляемость. Эта форма заболевания позже обычной систолической СН (ССН) осложняется симптомами застоя жидкости (хрипами, периферическими отеками, гепатомегалией), часто ограничиваясь пастозностью голеней и стоп или вообще без таковой. Для таких больных характерно отсутствие грубого очаго-

вого рубцового поражения миокарда, что обуславливает соответствующую электрокардиограмму (ЭКГ) и ЭхоКГ картину сердца без дилатации и деформации полостей, но часто с признаками концентрической гипертрофии стенок ЛЖ.

Обсервационные и проспективные исследования, проведенные на протяжении последних 10 лет, свидетельствуют о том, что прогноз больных с СНСФВ может быть столь же плохим, как и при классической ССН [7,8], но все же, по мнению большинства авторов, он несколько лучше, чем у больных со сниженной ФВ ЛЖ [3,9]. В специальном исследовании MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure), посвященном этому вопросу, было показано, что выживаемость начинает резко ухудшаться лишь после снижения ФВ < 40 % [10].

Новые диагностические подходы. Роль ФВ ЛЖ

Само название заболевания — СНСФВ — свидетельствует о том, что некогда “незыблемый” показатель сократимости миокарда — сниженная ФВ ЛЖ, начинает терять свою значимость главного диагностического маркера СН, цели терапевтического воздействия и прогностического фактора. В подавляющем большинстве случаев заболевание протекает с “нормальной” ФВ ЛЖ ≥ 45 -50 %, и многим врачам становится непонятно, на что тогда воздействовать, и что следует улучшать? В этой связи следует разобраться с тем, что вообще “показывает” ЭхоКГ величина ФВ ЛЖ?

Как известно, ЛЖ представляет сложную трехслойную мышечную конструкцию (рисунок 1).

Наружный (эпи-) и внутренний (эндо-) слои миокарда являются “нисходящим” и “восходящим” коленами единой мышцы, прикрепляющейся у основания сердца, веретенообразно “по часовой стрелке” охватывающей верхушку (эпикардиальный слой) и возвращающейся вновь к основанию сердца (эндокардиальный слой) “против часовой стрелки”. Сокращение этих слоев обеспечивает продольное укорочение ЛЖ с его частичной ротацией. Более толстый средний мышечный слой (на рисунке отсутствует) обеспечивает сокращение сердца по короткой поперечной оси. Как известно из законов гидродинамики при правильной геометрии сокращения ЛЖ, имеющего форму эллипсоида вращения, основной вклад в величину показателя ФВ ЛЖ вносит систолическое укорочение камеры сердца именно по короткой (поперечной) оси [12]. В меньшей степени величина ФВ ЛЖ зависит от укорочения сердца по длинной (продольной) оси. Таким образом, ФВ ЛЖ отражает главным образом сокращение среднего толстого мышечного слоя и лишь частично — сокращение эндо- и эпикардиальных слоев миокарда. Это является принципиально важным для понимания роли снижения ФВ ЛЖ в процессе появления и прогрессирования СН. Ранние проявления ишемии миокарда при АГ, ГЛЖ, начальной ишемической болезни сердца (ИБС) затрагивают в первую очередь наиболее чувствительные и уязвимые к ишемии эндо- и эпикардиальные слои миокарда, ответственные за продольное укорочение и ротационное движение сердца и поэтому “невидимые” для ФВ ЛЖ. Ухудшение сокращения по длинной оси компенсируется усилением сокращения по короткой оси, которое обеспечивается “здоровым” средним мышечным слоем. Это явление может лежать в основе широкого распространения феномена гиперкинеза (высокой ФВ ЛЖ) у больных СНСФВ. Таким образом, ориентируясь только на ФВ

ЛЖ, пропускают ранние стадии развития СН и диагностируют ее только тогда, когда патологический процесс затрагивает средний мышечный слой, например, при глубокой диффузной ишемии миокарда или при трансмуральном инфаркте (ИМ).

Реальная возможность контролировать сокращение сердца по продольной оси появилась с появлением тканевой доплер-ЭхоКГ (Tissue Doppler Imaging — TDI). При съемке из верхушечной позиции и при расположении контрольного объема у основания ЛЖ в области межжелудочковой перегородки (МЖП) или боковой стенки, спектр (S_m) будет отражать амплитуду систолического движения контрольного объема по направлению к датчику (основание сердца → верхушка). Другими словами, величина S_m является аналогом ФВ ЛЖ, отражающим сократимость преимущественно эндо- и эпикардиального слоев миокарда. Возможность контролировать этот показатель открывает перспективу более раннего выявления нарушений сократимости и позволяет предложить новую гемодинамическую модель развития СН. Величина S_m начинает плавно снижаться еще на доклинических этапах СН (при АГ, ИБС, СД), при этом ФВ ЛЖ не только не снижается, а может даже компенсаторно возрастать (рисунок 2). Этот процесс может продолжаться длительное время (амбулаторно-поликлинический этап заболевания, который, как правило, упускается врачами) до момента срыва компенсации (перегрузка, ИМ — повреждение среднего мышечного слоя). Именно с этого момента начинается быстрое падение ФВ ЛЖ (а снижение S_m из плавного переходит в резкое), что и фиксируется врачами, как начало СН.

Как правило, это уже стационарный этап заболевания, который активно лечится. На самом деле, снижение ФВ ЛЖ — свидетельство уже далеко (в случае ИМ — глубоко) зашедшей стадии патологического процесса. В этом контексте сниженная ФВ ЛЖ уже не может служить ранним диагностическим критерием и уверенно выявлять СН у больных

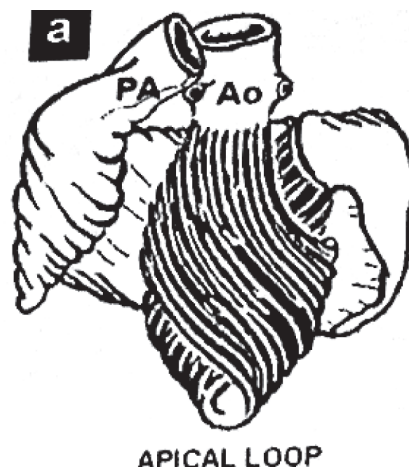
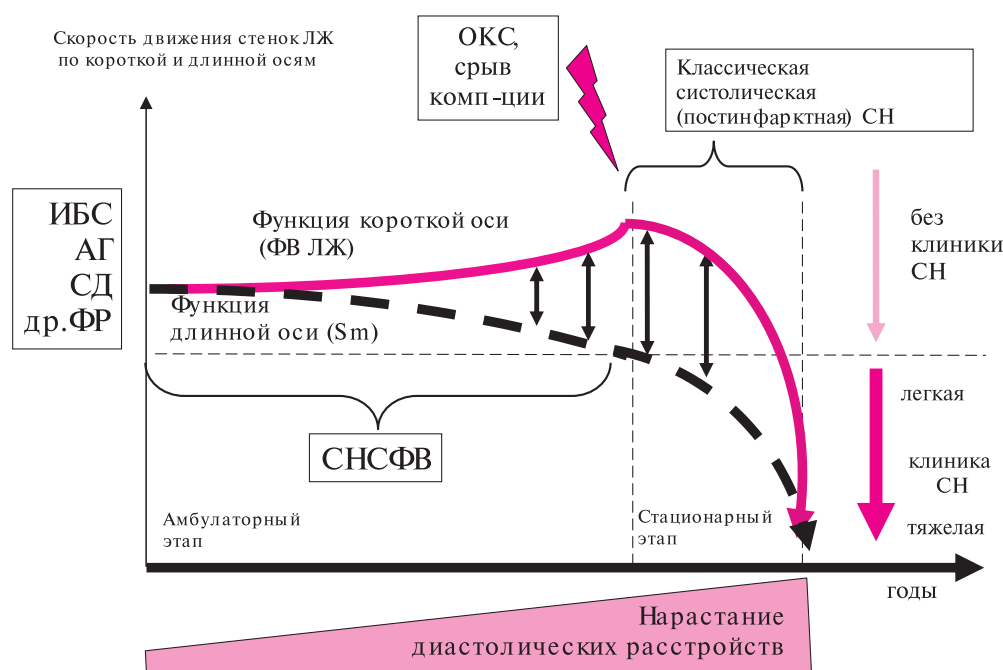


Рис. 1 Схематическое расположение эпи- и эндокардиального мышечных слоев с формированием апикальной петли, обеспечивающей продольное сокращение ЛЖ.

АГ, ИБС или СД. Следует добавить, что современные ультразвуковые (УЗ) технологии позволяют фиксировать нарушения ротационного сокращения эндо- и эпикардиального слоев миокарда (strain rate imaging), которые отражают еще более ранние нарушения систолической функции [13].

Исследования диастолической функции. Преодоление проблемы псевдонормализации трансмитрального диастолического потока

Развитие клиники СН (одышки, утомляемости) в условиях сохраненной ФВ ЛЖ может объясняться только одним — затруднением диастолического наполнения ЛЖ и вынужденным (компенсаторным) повышением давления заполнения ЛЖ (ДЗЛЖ). Повышение ДЗЛЖ “бумерангом” ударяет по легочной гемодинамике, обуславливая повышение давления в системе легочных вен и ухудшение легочной перфузии — главной причины одышки у таких больных.



Примечание: ФР — фактор риска.

Рис. 2 Гемодинамическая модель развития СН.

Затруднения заполнения камеры ЛЖ кровью могут быть вызваны нарушением энергозависимого активного расслабления ЛЖ (ранняя диастола) и снижением механической податливости камеры (пассивного расслабления) ЛЖ (поздняя диастола). Регистрация и анализ “М”-образного характера поступления крови из левого предсердия (ЛП) в ЛЖ в раннюю (пик E) и позднюю (пик A) диастолу, а также их соотношение (E/A) лег в основу метода оценки диастолы — УЗ доплер трансмитрального диастолического потока (ТМДП).

Этот метод оказался простым и доступным, однако широкому распространению мешала его “ахиллесова пята” — эффект псевдонормализации ТМДП. Суть проблемы заключается в том, что как в норме, так и при умеренной степени ДД скорости потоков в раннюю и позднюю диастолу, а также их соотношение становятся одинаковыми. Это не позволяло однозначно трактовать имеющийся спектр у здорового пациента и больного с СН, могло привести к ошибочной диагностике и выбору неверной тактики ведения.

Для преодоления этого недостатка было предложено несколько методов (исследование потоков легочных вен, артефактов, функциональных нагрузочных проб и т. д.), однако ни один из них не стал эталонным*.

Значительное снижение остроты этой проблемы стало возможным с появлением метода TDI. Он позволяет зафиксировать скорости движения участков миокарда не только в систолу, но и в диастолу — “зеркальные” ТМДП пики E' и A' (рисунок 3). В отличие от скорости потока E, скорость движения участка ткани (E') мало зависит от величины преднагрузки, и в большей степени определяется собственно диастолической

* Более подробно методы УЗ оценки ДЗЛА описаны в 4 номере Журнала Серд недостат 2009; № 14.

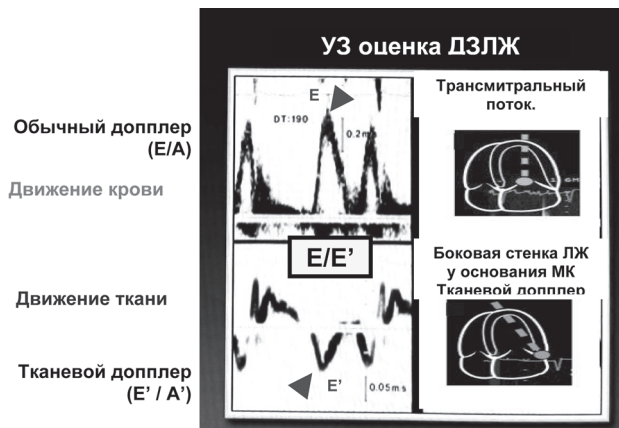
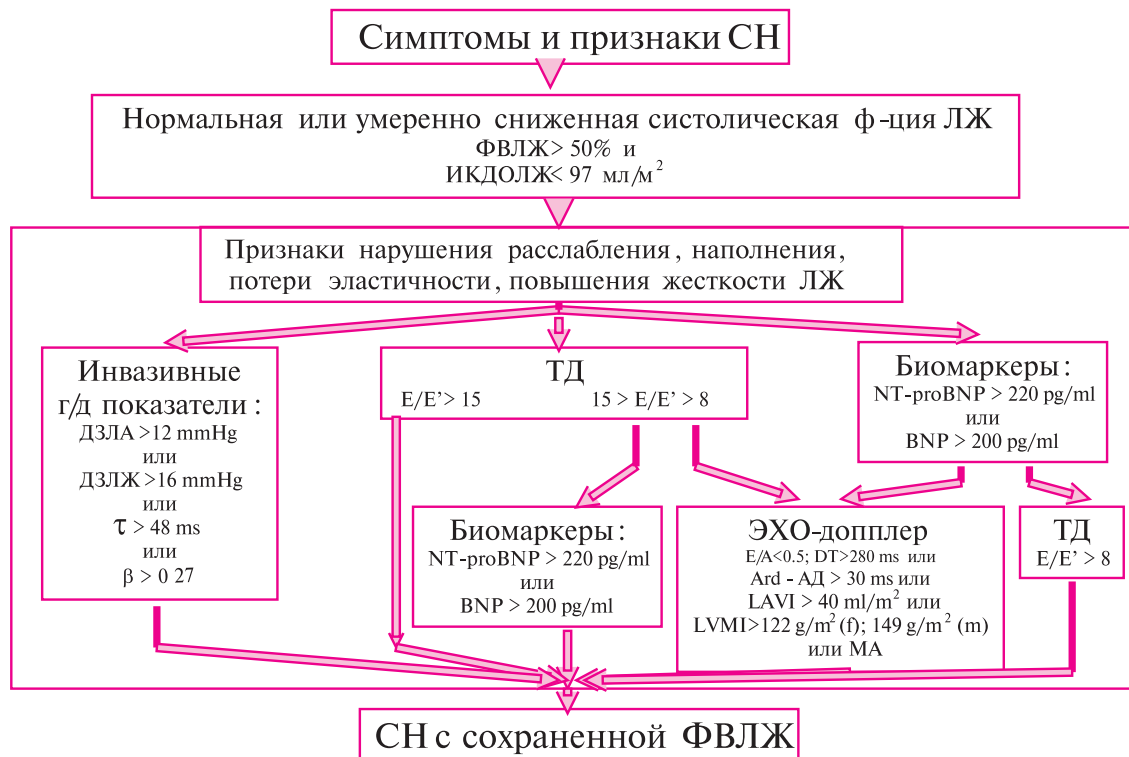


Рис. 3 Методика вычисления индекса E/E'.

активностью (движением) сердечной мышцы. Возникает уникальная ситуация, когда существует возможность одновременно оценивать и диастолическое движение крови (E) и диастолическое движение ткани (E'), а сопоставив их, получить величину (индекс E/E'), которая, как показывают многочисленные исследования, очень тесно коррелирует с уровнем ДЗЛЖ. При величине E/E' < 8, ДЗЛЖ не превышает 12 мм рт.ст. — т. е. абсолютно нормальное, что свидетельствует о полном отсутствии диастолических проблем. При величине E/E' > 15, ДЗЛЖ существенно > 12 мм рт.ст., что говорит о значимом повышении жесткости камеры ЛЖ, которое требует патологического повышения ДЗЛЖ. Единственная проблема использования TDI для оценки диастолы — т.н. “сумеречная” или пограничная зона, в которой величина индекса E/E' > 8, но < 15. Уровень



Примечание: ИКДОЛЖ — индекс конечного диастолического объема; LAVI — объемный индекс левого предсердия; LVMI — индекс массы левого желудочка; DT — время замедления потока в раннюю диастолу.

Рис. 4 Алгоритм выявления больных с СН и сохраненной ФВЛЖ.

Таблица 1

Перспективные терапевтические воздействия при СНСФВ

Препарат	Механизм действия
Алагебриум	AGE/коллаген cross-link breaker
Амбризентан/босентан/сикстазентан	Антагонисты эндотелиновых рецепторов, улучшение расслабления
Ивабрадин	блокатор I_f — каналов урежение ритма (при МА)
Ранолазин	ингибитор поздних натриевых токов, антиишемическое, метаболическое действие
Перексиллин	ингибитор CPT (карнитин пальмитоилтрансферазы-1), антиишемическое, метаболическое действие
LCZ 696 — блокатор рецепторов ангиотензина	Антагонист рецептора к неприлизину (ARNI)

ДЗЛЖ в этом случае может носить пограничный характер. Как быть в этом случае? Если не ФВ ЛЖ и не $E/E' > 15$, то что?

Натрийуретические пептиды при СНСФВ. Диагностический алгоритм для определения СНСФВ

Исследования уровня и динамики натрийуретических пептидов (НУП) — мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевой BNP (NT-proBNP) при повышении ДЗЛЖ выявило наличие их тесной корреляционной связи. Было доказано, что параллельно росту ДЗЛЖ (главной гемодинамической величины, определяющей диастолическую функцию) происходит повышение сывороточного уровня BNP и NT-proBNP, независимо от уровня ФВ ЛЖ [15]. Фактически определение НУП стало биохимической “палочкой-выручалочкой”, которая позволяет уточнить ситуацию с наличием диастолических расстройств в случаях, когда величина E/E' носит пограничный характер. Это легло в основу предложенного в 2007г нового диагностического алгоритма выявления больных с СНСФВ [16].

Этот алгоритм (рисунок 4) предусматривает наличие 3-х последовательных этапов. Этап первый: выявление у больного жалоб и/или клинических признаков (одышки, утомляемости, отеков и т. д.), соответствующих критериям СН. После этого (второй этап) — УЗ оценка сократимости миокарда по ФВ ЛЖ и определение объемов ЛЖ. При их нормальных значениях переход к 3 этапу — доказательству диастолической природы предъявленных жалоб и выявленных клинических признаков СН. Здесь предлагается на выбор три варианта действий.

- Вариант первый: можно напрямую, инвазивно определить уровень ДЗЛЖ, поставив катетер в ЛЖ сердца. Это вариант является как самым точным, так и самым не осуществимым для реальной практики и представляет для нас скорее теоретический интерес.

- Вариант второй (более реалистичный, удобный для стационара): можно определить уровень ДЗЛЖ неинвазивно, по величине индекса E/E' : если он > 15 , то это свидетельствует о клинически значимом повышении ДЗЛЖ, и этого достаточно для подтверждения диастолической природы одышки у больного, и диагностику СН можно считать законченной. Если индекс $E/E' < 15$, но > 8 (“пограничная зона”), то здесь самое место для уточняющей биохимической диагностики: одновременное повышение уровня NT-proBNP > 220 pg/ml (BNP > 200 pg/ml) подтверждает факт значимого повышения ДЗЛЖ (выше допустимого предела) и однозначно свидетельствует в пользу диагноза

СНСФВ ЛЖ. Другой способ (если нет возможности определения НУП) — более детальное УЗ обследование на предмет выявления иных признаков ДД, среди которых знакомые функционалистам патологические доплеровские индексы, увеличение размеров ЛП, повышение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), МА. Наличие любого из них (в сочетании с $15 > E/E' > 8$) также достаточно для диагностики СНСФВ.

- Третий (не менее реалистичный, удобный для поликлинического приема) вариант: после выявления нормальной ФВ ЛЖ, обследование таких больных можно начать сразу с экспресс-определения НУП. Если их уровень превышает указанные пределы, наличие патологического повышения ДЗЛЖ как причины СНСФВ следует подтвердить уже ЭхоКГ, по величине индекса E/E' (он должен быть > 8) или с помощью описанных выше доплер-ЭхоКГ признаков ДД.

Такой алгоритм диагностики СНСФВ привлекателен для широкой практики еще и тем, что он не требует обязательного наличия в медицинском учреждении (поликлинике) дорогостоящих и TDI и возможности определения НУП. Достаточно одной из этих двух методик в сочетании с несложной (но квалифицированной) доплер-ЭхоКГ.

Лечение больных СНСФВ

Несмотря на очевидную важность и социальную значимость проблемы, к 2009г не существует (не разработано) методов лечения, доказавших свою способность снижать смертность больных с СНСФВ. В последних Рекомендациях Европейского общества кардиологов 2008г в разделе, посвященном лечению СНСФВ, так и записано, что “не существует терапии, которая бы доказала способность снижать заболеваемость и смертность больных с СНСФВ ЛЖ” [17]. Все рекомендации носят исключительно “симптоматический” характер и принципиально не отличаются от того, что рекомендовалось 15-20 лет назад:

- диуретики для устранения одышки и отеков,
- лечение АГ и ишемии,
- контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) при МА.

Анализируя причины такого “провала” в теории и практике лечения больных СНСФВ, все кардиологи единодушно указывают на недостаточное внимание к этой проблеме в целом. Сосредоточившись на классической ССН с низкой ФВ ЛЖ, больных с СН с сохраненной ФВ исследователи мало включали или совсем исключали из клинических исследований по СН. Вообще, работ, спе-

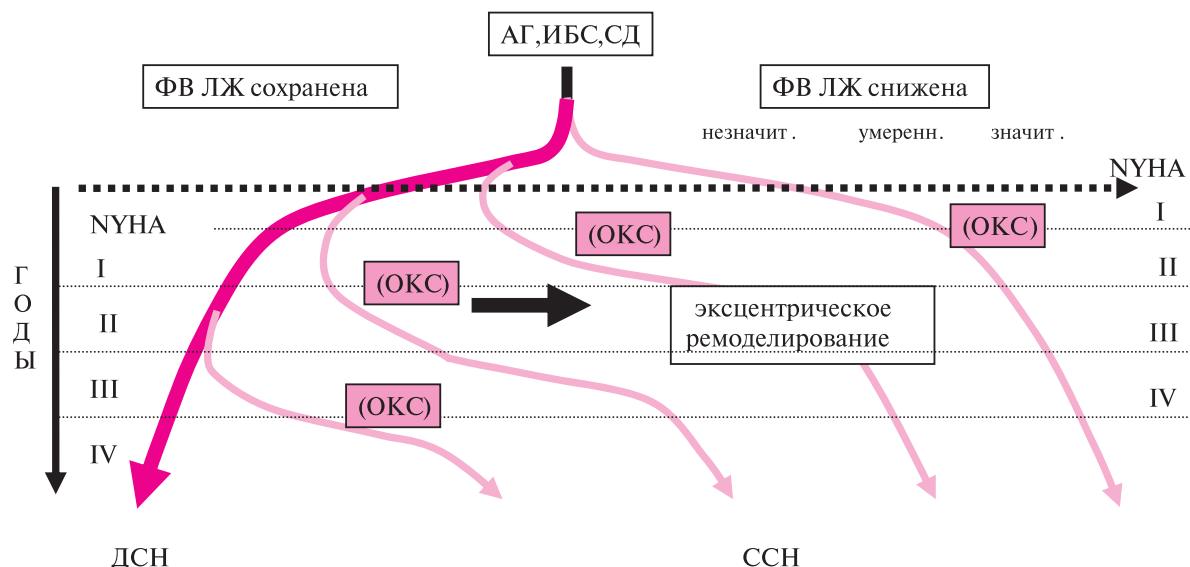


Рис. 5 ХСН — единое заболевание с целым множеством «траекторий» течения, дающих начало различным фенотипам болезни.

циально сконцентрированных на таких больных и на этой проблеме, практически не проводилось и не проводится в должном количестве по сей день. Среди того небольшого числа выполненных исследований было несколько открытых наблюдений, которые показали, что терапия модуляторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР), антагонистами альдостерона, может оказывать положительное влияние на течение заболевания и даже прогноз больных СНСФВ [7,11,18]. Результаты этих обсервационных исследований полностью соответствовали существующим представлениям о ведущей роли гиперактивности РААС в патогенезе как ССН, так и ДСН. Следующим этапом необходимо было подтвердить выводы наблюдательных исследований результатами специально спланированных проспективных плацебо-контролируемых трайлов. Таких работ к 2007г было завершено всего три: PEP-CHF (The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) с периндоприлом [19], CHARM-Preserved (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity — Preserved) с кандесартаном [20]

и I-PRESERVE (Irbesartan in heart failure with Preserved systolic function) с ирбесартаном [21]. К сожалению, ни одно из них не доказало возможности снижения смертности с помощью этих препаратов, хотя отдельные достижения следует отметить. В исследовании CHARM-Preserved кандесартан уменьшал число госпитализаций из-за СН; терапия периндоприлом в исследовании PEP-CHF ассоциировалась с достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций из-за СН, но только на протяжении первого года наблюдения.

Объясняя причины неудачных результатов исследований с блокаторами РААС вообще и ирбесартаном в исследовании I-PRESERVE, в частности, Dr Milton Packer (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas), писал: «Множество ученых полагают, что у таких больных сердце мало изменено, и первопричина кроется в периферии, а сердце — всего лишь «невинный свидетель». Возможно, мы должны понять, что мы изучаем; мы не понимаем этого заболевания вообще» [22].

Следует добавить, что идея более полной и плотной блокады РААС, как основы лечения СНСФВ, окончательно себя еще не исчерпала. В научно-диспансерном

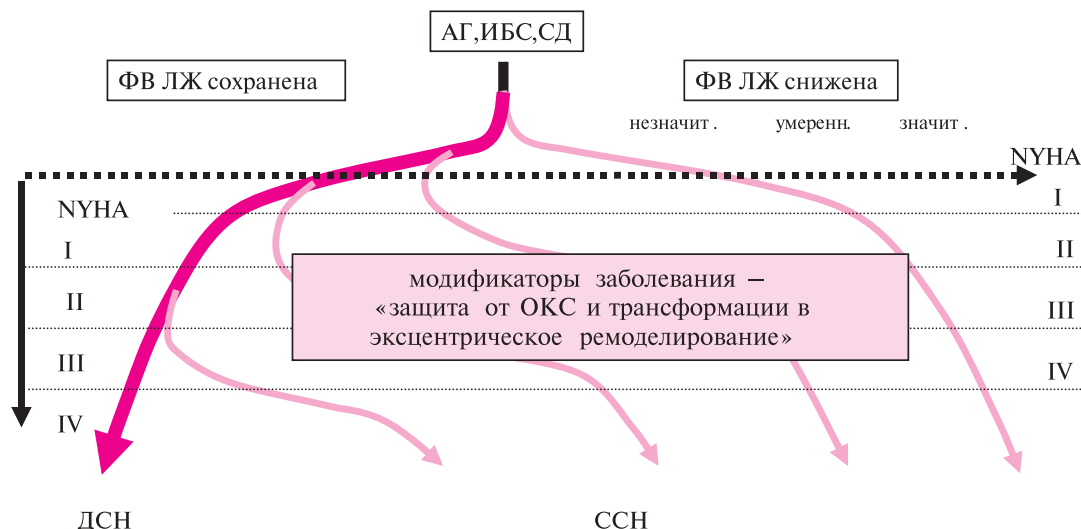


Рис. 6 Модификаторы заболевания «препятствуют» переходу на траекторию ССН.

отделе НИИ кардиологии им.А.Л.Мясникова недавно была закончена диссертационная работа, в ходе которой удалось доказать, что только комбинация кандесартана и спиронолактона, а не терапия одним кандесартаном, больных с ДСН способна “заблокировать” прогрессирование ДД, снизить уровень НУП и, самое главное, добиться восстановления баланса коллагенового обмена в миокарде [23].

Окончательное решение вопроса о целесообразности полной нейрогуморальной блокады РААС с участием антагониста альдостероновых рецепторов спиронолактона в лечении больных с ДСН будет получено по завершении независимого исследования TOPCAT (Trial of Aldosterone Antagonist Therapy in Adults With Preserved Ejection Fraction Congestive Heart Failure) в 2011г.

Другие, “не ренин-альдостероновые” направления в лечении СНСФВ представлены в таблице 1.

Особое внимание в последнее время уделяется новому препарату алагебриуму — специфическому “разрушителю” аминокислотных связей (cross-link breaker) в A.G.E.s (advanced glycation end products)-комплексам [24]. Свободная глюкоза связывается с коллагено-подобным сывороточным протеином, образуя A.G.E.s-комплексы, имеющие свои клеточные рецепторы к A.G.E.s-комплексам (RAGE). Стимуляция RAGE-рецепторов клеток миокарда (и сосудистой стенки) приводит к выработке цитокинов, усиливающих выработку и депозицию “свежего” коллагена, эластина, факторов, повышающих проницаемость тканей, т. е. тех процессов, которые лежат в основе механизма повышения жесткости миокарда (и сосудистой стенки) и развития диастолической дисфункции. Разрушение аминокислотных связей и снижение риска образования A.G.E.s-комплексов может иметь терапевтическое значение для профилактики и лечения состояний, ассоциированных с повышением жесткости миокарда и сосудистой стенки. Этот механизм особо важен для больных с нарушениями углеводного обмена, ожирением, СД. Учитывая возрастающую значимость СД, как причины эпидемического роста ДСН, работы по изучению клинических возможностей алагебриума приобретают особую важность. В настоящее время заканчивается II фаза испытаний алагебриума, при удачном исходе которой можно ожидать появления этого препарата в клинике.

Подводя итог, можно перефразировать высказывание Dr Milton Packer: “Чтобы эффективно лечить больных с СНСФВ, мы должны понять, что мы лечим, поскольку мы не понимаем этого заболевания вообще”.

СНСФВ — что это: самостоятельное заболевание, вариант развития классической СН или осложнение АГ и СД?

Этот вопрос является одним из наиболее важных и обсуждаемых, поскольку ответ на него не возможен без определения главных механизмов и причинно-следственных связей, приводящих к развитию СН [25]. Ответ на этот вопрос ляжет в основу выработки патогенетически обоснованных методов лечения таких больных.

Существуют 2 основные точки зрения, каждая из которых имеет свои доводы “за” и “против”. Одна точка зрения: СН со сниженной ФВ (ССН) и СН с сохраненной ФВ (ДСН) — это два самостоятельных заболевания. На поздних этапах они могут протекать одновременно. Другая точка зрения: это

одно и то же заболевание, но с разными фенотипическими проявлениями.

В пользу того, что это разные заболевания, говорят следующие факты:

- отличающаяся превалирующая этиология, разный демографический субстрат (ИБС — АГ; мужчины — женщины; разный возраст)
- разный патогенез (систола — диастола; дилатация — гипертрофия)
- разная морфология (удлинение саркомера — утолщение саркомера)
- хоть активация РААС везде, но эффективность блокаторов РААС — разная: при ССН — высокая; при СНСФВ — сомнительная
- разный популяционный прогноз: при ССН — хуже, при СНСФВ — несколько лучше.

Тем не менее, на финальных этапах одного и другого заболевания имеется схожая клиническая картина (застой жидкости, гипоперфузия тканей).

В пользу того, что это единое заболевание, говорят другие факты:

- одномодальное распределение ФВ ЛЖ среди пациентов, участвовавших в клинических испытаниях,
- постепенное снижение насосной функции ЛЖ при переходе от ДСН к ССН,
- наблюдения естественного перехода от концентрического к эксцентрическому типу ремоделирования,
- на конечных стадиях гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) изменения ЛЖ идут по эксцентрическому варианту ремоделирования,
- систолические и диастолические расстройства практически всегда сосуществуют.

Тем не менее, при этой точке зрения совершенно неразгаданной остается причина разной эффективности блокаторов РААС.

Та точка зрения, что СН — это единое заболевание, но протекающее по разным фенотипическим вариантам, хорошо иллюстрируется рисунками 5 и 6 [адаптировано из 25].

АГ, ИБС и/или СД при “естественном” течении (темная стрелка) могут со временем привести к развитию ДСН (или СНСФВ) разной степени тяжести. Но в любой момент при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) или другой перегрузки наступает “смена траектории” и течение СН проходит уже по другому сценарию, с другим типом ремоделирования. Разные фенотипы СН объясняют разные варианты (степень участия) систолических и диастолических расстройств, разную степень вовлечения РААС, разную эффективность блокаторов РААС и разную скорость наступления терминальной СН. При ДСН наступление IV ФК NYHA произойдет позже, чем при другой траектории развития событий, протекающей со снижением систолической функции.

Развитие другой, систолической траектории течения СН “невыгодно” организму и тормозится модификаторами — состояниями, препятствующими трансформации ремоделирования в эксцентрический тип и развитию ССН. Свойствами модификаторов обладают разные факторы, среди которых описаны: женский пол, сопутствующие АГ и СД, ожирение, МС, ряд генетических дефектов [25]. К таким модификаторам относятся и субклинический гипотиреоз, вклад которого в патогенез СНСФВ в настоящее время изучается в Научно-диспансерном отделе НИИ кардиологии им.А.Л.Мясникова [26].

Заключение

Современная концепция ДСН предусматривает признание того, что это не экзотическая проблема, а одно из самых распространенных и прогностических неблагоприятных заболеваний, имеющих большое социальное значение. Плохо леченная АГ и СД являются главной этиологической базой СНСФВ, которая обеспечивает быстрый рост числа таких пациентов, и которых следует не менее быстро и уверенно выявлять еще на поликлиническом этапе обследования. Эта задача может быть успешно решена лишь при условии широкого внедрения и амбулаторной доступности современных диагностических технологий, таких как TDI и определение НУП. Своевременная диагностика СНСФВ — лишь половина успеха, другая

часть — эффективная профилактика и лечение. Относительная неудовлетворенность от применения блокаторов РААС (ИАПФ, БРА) не должна “ставить крест” на этих препаратах, которые остаются основными средствами для профилактики СНСФВ. С другой стороны, выявленные проблемы с лечением стали побудительным мотивом для более углубленного исследования механизмов развития СН у больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Уже сегодня стали появляться принципиально новые классы лекарственных средств для предупреждения и лечения СНСФВ, основанные на новых, более полных представлениях о патогенезе этого заболевания.

Насколько верна современная концепция ДСН, как всегда, покажет будущее.

Литература

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Серд недостат 2000; 1(2): 40-4.
- Levy D, Anderson K, Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1988; 108: 7-13.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355: 251-9.
- Фомин И.В. Эпидемиология сердечной недостаточности: главные выводы исследования ЭПОХА. Доклад 8 декабря 2006 г. на I Конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности “Сердечная недостаточность, 2006”, 7-9 декабря 2006 г., Москва.
- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ 2006; 4: 45-50.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Ж Серд недостат 2006; 7(4): 164-71.
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. JACC 2007; 50: 768-77.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in population-based study. N Engl J Med 2006; 355: 260-9.
- Somaratne JB, Colin Berry, McMurray JJV, et al. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. Eur J Heart Fail 2009; 11: 855-62.
- Doughty R. Survival in patients with heart failure and preserved vs impaired LV ejection fraction. An individual patient data meta-analysis. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Investigators Presented on ESC Congress 02 Sep 2009. Barcelona 30 Aug-02 Sep 2009.
- Петрухина А.А. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 30-и летнего наблюдения). Автореф дисс канд мед наук. Москва 2008.
- Sanderson JE, Fraser AG. Systolic Dysfunction in Heart Failure with a Normal Ejection Fraction: Echo-Doppler Measurements. Progress in Cardiovasc Diseases 2006; 49(3): 196-206.
- Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. Progress in Cardiovasc Diseases 2006; 49(3): 207-14.
- Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке. Ж Серд недостат 2009; 10(4): 221-36.
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка. Ж Серд недостат 2009; (10): в печати.
- Paulus WJ, Tschope C., Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal LV ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the ESC. Eur Heart J 2007; 28: 2539-50.
- ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic Heart Failure. Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.
- Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II-Receptor Blockers for Ischemic Heart Disease. Ann Intern Med 2009; 151(8): 861-71.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006; 27: 2338-45.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777-81.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ for the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2008; 359.
- AHA 2008: I-PRESERVE: Strike Three for RAAS Inhibition in Preserved-LVEF Heart Failure from Heartwire — a professional news service of WebMD.
- Овчинников А.Г., Свирида О. Н., Агеев Ф.Т. Влияние диастолической дисфункции и на содержание маркеров баланса коллагена и NT-proBNP у больных с сердечной недостаточностью и относительно сохраненной систолической функцией левого желудочка. Сборник тезисов II Конгресса ОССН “Сердечная недостаточность 2007”. Москва, 6-8 декабря 2007 г., стр.6.
- Jing Liu, Masarekar MR, Vatner DE, et al. Glycation end-product cross-link breaker reduces collagen and improves cardiac function in aging diabetic heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285: H2587-91.
- De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic Heart Failure: A Separate Disease or Selection Bias? Progress in Cardiovasc Diseases 2007; 49(4): 275-83.
- Бланкова З.Н., Середенина Е.М., Агеев Ф.Т. Субклинический гипотиреоз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце 2009; 8 2(46): 68-72.

Поступила 02/08-2010

Этиологические и патогенетические факторы первичной артериальной гипертензии

В.С. Волков, А.П. Тофило

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Росздрава. Тверь, Россия

Aetiological and pathogenetic factors of primary arterial hypertension

V.S. Volkov, A.P. Tofilo

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

В последние десятилетия накопилось достаточно данных, свидетельствующих, что артериальная гипертензия (АГ) является полигенно наследуемой патологией. При этом недостаточная экскреция почками поваренной соли (ПС), генетически обусловленная или приобретенная (болезни, старение, ожирение и др.), является центральным механизмом патогенеза АГ. Развитие АГ необходимо рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на увеличение экскреции почками ПС и нормализацию объема гомеостаза и циркулирующей крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, почки, поваренная соль.

Over the last few decades, vast evidence has emerged, confirming polygenic hereditary nature of arterial hypertension (AH). Reduced renal salt excretion, genetic or acquired due to diseases, ageing, obesity, or other factors, is a key mechanism in AH pathogenesis. AH development should be regarded as a compensatory reaction, aimed at increasing renal salt excretion, normalising circulating blood volume, and maintaining homeostasis.

Key words: Arterial hypertension, kidneys, salt.

Вопросы, связанные с первичной или эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), в течение многих десятилетий остаются в центре внимания теоретиков, экспериментаторов, клиницистов и практических врачей. Накопление в последние годы новых данных об этиологии и патогенезе АГ потребовали обобщения и анализа результатов наиболее важных исследований, посвященных этим вопросам. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют, что недостаточная экскреция почками поваренной соли (ПС), особенно поступающей в организм в избыточном количестве, является центральным механизмом патогенеза АГ. Важнейшим методом первичной профилактики АГ и ее лечения стало ограничение в диете ПС или усиление ее выделения из организма. В настоящем обзоре внимание сфокусировано на нарушениях почечной регуляции обмена ПС у больных АГ. Другие механизмы почечного и непочечного регулирования артериального давления (АД) у больных АГ рассмотрены более кратко и лишь постольку, поскольку они так или иначе связаны с обменом ПС.

Этиология первичной артериальной гипертензии: краткая история вопроса и современные представления

В течение длительного времени в стране доминировала гипотеза Г.Ф.Ланга, согласно которой АГ развивается вследствие появления застойных очагов возбуждения в коре головного мозга. Предполагали, что эти очаги возникают вследс-

ствие негативных психоэмоциональных воздействий и приводят к гиперреактивности сердечно-сосудистой системы с увеличением числа сердечных сокращений (ЧСС), а также повышению тонуса резистивных сосудов [1]. Эта гипотеза хорошо соответствовала учению о кортико-висцеральной патологии, базировавшейся на теории И.П.Павлова. По существу, в ней АГ рассматривалась как особый вариант невроза или состояния, подобного неврозу. Три другие основные гипотезы об этиологии АГ: эндокринная, почечная и генетическая не могли конкурировать с концепцией Г.Ф.Ланга. Эндокринная гипотеза не подтвердилась ни клиническими, ни лабораторными исследованиями, и АГ при эндокринных заболеваниях осталась в группе симптоматических. Генетическая концепция АГ в России до середины 50-х годов глубоко и последовательно не разрабатывалась, несмотря на то, что наследственному фактору при АГ всегда придавали большое значение. Что касается почечного происхождения АГ, то со времени открытия Goldblatt Н ренина, такая концепция была предметом активного изучения. В 50-е годы XX века было установлено, что повышение активности ренина у больных АГ наблюдается сравнительно редко, что послужило в целом причиной отрицания почечного генеза АГ. Однако в то время не были известны другие гуморальные факторы, влияющие на АД, а также такие механизмы регуляции АД, как предсердный натрийуретический фактор, калликреин-кини-

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: 8-(4822)-55-94-34; 53-85-65
e-mail: gzyrina@yandex.ru

[Волков В.С. (*контактное лицо) — зав.кафедрой госпитальной терапии, Тофило А.П. — доцент кафедры усовершенствования врачей].

новая система, система простагландинов, тубуло-гломерулярная обратная связь и т.д. С их открытием стала ясна уникальная роль почек в регуляции АД. Оказалось, что именно почки являются средоточием как прессорных, так и депрессорных регуляторных механизмов, и по существу главным, долговременно контролирующим АД органом [2]. В начале 70-х годов реноцентрическая концепция возникновения и развития АГ постепенно стала доминирующей. В основе ее лежит теория, разработанная Guyton АС и его школой [3]. Центральным положением этой теории является, что хроническая АГ возникает вследствие нарушений способности почек выводить адекватные количества ПС и фактически является компенсаторной реакцией организма, направленной на восстановление нарушенного баланса. Если нарушения натрийуреза обусловлены болезнью почек, АГ является почечной, а если генетическими дефектами — ЭАГ. Регуляция АД почками осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Ретенция в организме ПС приводит к гипervолемии и повышению АД, но это повышение включает прессорный натрийурез, усиливающий выведение натрия и воды, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД [4].

Что касается «психогенной» гипотезы возникновения АГ, то в современных обобщающих руководствах она упоминается кратко. В фундаментальном руководстве “Kumar & Clark. Clinical Medicine” [5] отмечается, что “хотя острый стресс, вызванный болью и психоэмоциональным напряжением, может вызвать повышение АД, значение хронического стресса в возникновении АГ остается неопределенным». В 3-томном руководстве “Oxford Textbook of Medicine 4th edition” [6] при рассмотрении этиологии АГ указывается, что “психосоциальный хронический стресс разными лицами воспринимается по-разному и, кроме того, его нелегко измерить и количественно оценить”. Попытки лечить АГ психотропными средствами в целом оказались безуспешными. При этом остается несомненной важная роль симпатoadреналовой системы (САС) как физиологической системы быстрого реагирования: при тахикардии повышение АД, рост пульсового давления и увеличение перфузии тканей обеспечивает выполнение физических нагрузок (ФН) в экстремальных условиях. Однако САС истощается в течение нескольких часов, максимум дней, вследствие чего она не может вызвать развитие “хронической” АГ [7]. Годами поддерживать АГ могут лишь длительно действующие регуляторные механизмы, а таковыми являются только ренин-ангиотензиновая (РАС) и натрий-объем регулирующие системы, которые тесно связаны между собой.

По современным представлениям АГ является полигенно наследуемым заболеванием, на возникновение и течение которого в различной степени влияют наследственность, пол, возраст, раса, другие заболевания и ряд факторов окружающей среды. Описано > 30 генов, полиморфизм которых может способствовать развитию АГ. В таблице 1 приведены факторы и структуры, полиморфизм генов которых наиболее часто ассоциирован с развитием стойкой АГ [8].

Несмотря на чрезвычайно обширную литературу, посвященную полиморфизму различных генов как причины АГ (количество работ по полиморфизму только гена АТ II далеко превышает 1000), до настоящего времени неясна роль тех или иных генных мутаций в патофизиологии АГ [9].

Скрининг генома у больных АГ с целью поиска генов, контролирующих АД, позволил выявить на хромосомах ряд локусов, связанных с развитием АГ. В частности, это относится к генам каналов для хлоридов, натрийуретического фактора, рецепторов к фактору некроза опухоли и дезоксирибонук-

леиновой кислоты. Последний ген связан с передачей предрасположенности к АГ по материнской линии [10-13]. Генетическая обусловленность развития АГ и центральная роль почек в этом процессе были экспериментально доказаны многочисленными исследованиями, в которых использовались крысы со спонтанно развивающейся АГ. В этом отношении наиболее демонстративны работа [14] и более позднее исследование [15]. В них показано, что пересадка почки от спонтанно гипертензивных крыс нормотензивным крысам вызывает у последних развитие АГ, причем даже в том случае, если АД у крыс-доноров до пересадки поддерживалось на нормальном уровне ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Аналогично этому у людей пересадка почки от доноров, у которых наследственность была отягощена по АГ реципиентам без отягощенной по АГ наследственности, вызывала у последних развитие АГ. Наоборот, если у доноров почечного трансплантата наследственность по АГ не была отягощена, после пересадки их почек реципиентам — гипертоникам у последних исчезала АГ [16]. Эти наблюдения позволили постулировать положение о том, что “давление крови переходит вместе с почками” [15].

Анализ результатов работ исследователей генетических детерминант АГ позволяет сделать 3 главных вывода.

Во-первых, развитие первичной АГ не запрограммировано каким-либо одним геном, хотя известны несколько генов, которым это свойственно. При этом заболевании имеет место полиморфизм комплекса генов, которые так или иначе связаны с регуляцией АД. Установлено, что все хромосомы кроме 13-й и 20-й имеют локусы, определяющие механизмы регуляции АД, развитие АГ и преэклампсии [17].

Во-вторых, реализация генетических факторов при развитии АГ в конечном счете сводится к нарушению регуляторной в отношении АД функции почек.

В-третьих, в подавляющем большинстве случаев генетические отклонения создают лишь только предрасположенность к развитию АГ. Пусковыми причинами для появления болезни и ее развития являются ряд факторов риска (ФР) и условий окружающей среды [18]. К ним относятся:

- * ожирение (Ож),
- * отягощенный наследственный анамнез,
- * потребление избыточных количеств ПС,
- * низкая физическая активность (НФА),
- * гипертриглицеридемия,
- * повышение в плазме уровня холестерина,
- * психический стресс,
- * социоэкономические факторы,
- * гипергомоцистеинемия,
- * курение,
- * злоупотребление алкоголем,
- * пожилой возраст,
- * кокаинизм,
- * использование оральных контрацептивов.

К этому перечню можно добавить принадлежность к афро-американской популяции [19,20]. В исследовании [21] определялось влияние на АД высоко- и низкосолевой диеты в популяции белых и афро-американцев. Оказалось, что последние в меньшей степени, чем белые, способны выводить с помощью натрийуреза ПС, что приводит к более частому развитию у них АГ [22]. Было установлено, что у больных АГ афро-американцев в большей степени, чем у белых наблюдается гиперэкспрессия трансформирующего фактора роста-β (ФР-β). Это может определять более частое развитие у представителей негроидной расы сосудистых осложнений АГ и фибропластических изменений в сосудах и почках [23]. Еще

Таблица 1

Основные факторы и структуры, полиморфизм генов которых может участвовать в развитии стойкой АГ

- Аддуцин
- Альдостерон синтетаза
- Ангиотензин-превращающий фермент:
 - вставочная аллель
 - убираемая аллель
- Ангиотензиноген
- Ангиотензин II (АТ II), рецепторы 1 и 2
- Аполипопротеин Е (Апо Е)
- Рецепторы к брадикинину
- Каталаза
- Допамин β -гидроксилаза
- Синтетаза окиси азота (NO) в эндотелии
- Натриевые каналы эпителия
- Фактор роста гепатоцитов
- Ген натрий-кальциевого обменника
- Гаплотипы гена WNR1

одним фактором, определяющим сниженную почечную экскрецию ПС, является низкий вес ребенка при рождении и, по-видимому, связанное с этим обстоятельством недостаточное количество нефронов в почках [24-26]. Олигоневрофия может ограничить способность почек к адекватному натрийурезу и, следовательно, способствовать развитию АГ. В этом отношении чрезвычайно интересным представляется исследование [27], в котором было показано, что почки больных АГ содержат меньшее количество нефронов, чем здоровых. Нефроны гипертоников оказались увеличенными в размерах, что предположительно свидетельствует о развитии в них гиперфильтрации.

Ряд генетически обусловленных АГ обобщен как редкие "менделианские" формы. К ним относятся АГ при первичном гиперальдостеронизме, дефиците 17- α гидроксилазы, 11- β гидроксилазы, 11- β гидроксистероид дегидратазы, синдроме Лидлла, псевдогиперальдостеронизме, беременности, поликистозе почек, некоторых разновидностях феохромоцитомы [28].

Патогенез первичной АГ

На возможную связь между болезнями почек и кровяным давлением указывал еще Bright R в 1836г, хотя в то время АД не измеряли, а лишь определяли гипертрофию сердца [29]. В настоящее время безусловно доминирующей в вопросах патогенеза АГ является теория Guytona AC и его последователей. Согласно этой теории все клиническое разнообразие АГ в конечном итоге сводится к генетически детерминированной или приобретенной вследствие болезни нарушенной способности почек экскретировать ПС. При этом стойкое повышение АД призвано повысить экскрецию ПС почками по механизму прессорного натрийуреза и, следовательно, нормализовать в организме баланс хлористого натрия и ОЦК [3].

У здоровых лиц нагрузка ПС никогда не приводит к повышению АД, т.к. результатом повышения концентрации ПС в крови и гиперволемии является немедленное повышение натрийуреза, нормализующее ОЦК и не дающее развиваться повышению АД и тем более АГ [30]. Явление повышенного натрийуреза при АГ, известное с 30-х годов XX века как

"прессорный натрийурез", было предметом интенсивного изучения в течение последних 3-х десятилетий. Феномен прессорного натрийуреза является центральным механизмом в регуляции ОЦК и, следовательно, АД; причем главные механизмы прессорного натрийуреза работают только внутри почек. Сущность этого феномена заключается в том, что в норме даже при незначительном увеличении внутривисцерального АД начинается резкое и быстрое увеличение экскреции натрия и воды при небольшом изменении (и даже без изменения) скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Установлено, что в основе такого явления лежит передача системного АД на почечный интерстиций из-за изменения гемодинамики в мозговом слое почек, т.е. изменения ауторегуляции внутривисцеральной гемодинамики. В норме эта ауторегуляция осуществляется по двум механизмам: миогенному и тубуло-гломерулярному механизму обратной связи. Миогенный механизм подобен тому, который имеется и в непочечных сосудах организма: гладкая мускулатура сосудов сокращается в ответ на растяжение. Тубуло-гломерулярная обратная связь является более сложной регуляторной системой. Она влияет на СКФ с одновременным изменением внутривисцерального кровотока, и ее механизм опосредован через юктагломерулярный аппарат почки. Главным в этом механизме регуляции является продукция последним вазоконстриктора аденозина, сужающего приводящую артериолу вследствие повышения концентрации хлорида натрия в области плотного пятна. Такое повышение возникает при возрастании давления крови в клубочковых капиллярах из-за передачи на них повышенного системного АД, увеличения объема ультрафильтрата и, следовательно, ускорение протекания ультрафильтрата, содержащего фильтрационную фракцию хлористого натрия, в канальцах. Результатом этого является сокращение преимущественно прегломерулярных сосудов и снижение фильтрационного давления. Таким образом, при эффективно работающей тубуло-гломерулярной обратной связи повышенное системное АД не передается на постгломерулярные сосуды. Одновременно с этим происходит торможение процесса освобождения ренина с утратой стимуляции реабсорбции натрия и снижение реаб-

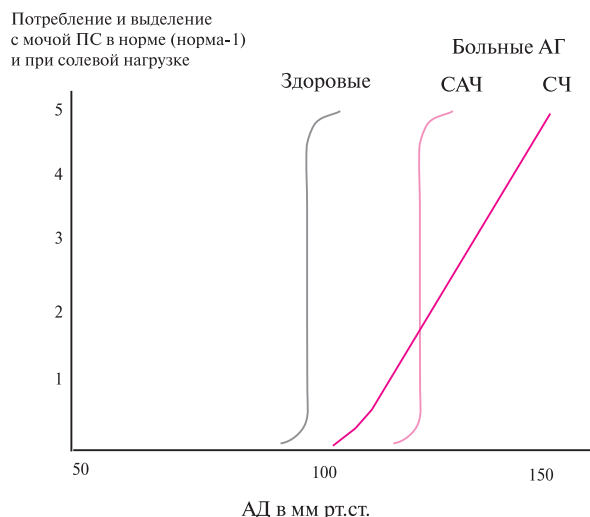


Рис. 1 АД и экскреция ПС у здоровых, а также СЧ и СНЧ больных АГ при различных количествах потребления ими ПС [34].

сорбции натрия вследствие усиления ряда паракринных факторов. В конечном счете, возрастает натрийурез и системное АД снижается. Следует подчеркнуть, что прием ПС, вызывающий небольшое повышение в организме натрия и внеклеточного объема жидкости, приводит лишь к незначительному изменению СКФ или не изменяет ее вовсе [31].

При высокой функциональной способности юкстагломерулярного аппарата и нормальной работе РАС прессорный натрийурез не позволяет повыситься системному АД при поступлении в организм даже значительных, ~ 25 г/сут., количеств ПС. Напротив, снижение функциональной способности РАС делает механизм прессорного натрийуреза менее эффективным, что прямо приводит к задержке в организме хлористого натрия, гиперволемии и развитию АГ [30].

Рядом исследований было установлено, что по реакции АД на поступление в организм ПС больные АГ могут быть разделены на 2 группы (гр.): сольчувствительные (СЧ) и сольнечувствительные (СНЧ) [32,33]. На рисунке 1 представлены «гайтоновские» кривые, демонстрирующие реакцию на ПС СЧ и СНЧ больных АГ. У СНЧ больных АГ почки выделяют ПС столь же эффективно, как и здоровых, однако происходит это на фоне АГ и благодаря повышенному АД. У СЧ больных кривая имеет наклон, указывающий на повышение АД одновременно с задержкой экскреции ПС. Это свидетельствует о том, что одна только АГ по каким-либо причинам недостаточно повышает натрийурез.

Согласно современной гипотезе патогенеза АГ все нарушения выделения почками ПС развиваются из-за аномальной клубочково-канальцевой обратной связи и гетерогенности нефронов [35]. Другими установленными нервными, эндокринными и паракринными факторами, влияющими на прессорный натрийурез, являются симпатические нервные волокна почек, система простагландинов почек, калликреин-кининовая система почек, АТ II, альдостерон, эндотелин, атриальный натрийуретический фактор, NO, вазопрессин, допамин, норадреналин (Нор), эндогенная дигиталис-подобная субстанция, аденомедуллин [34]. Таким образом, нарушения прессорного натрийуреза могут зависеть от большого количества факторов и носить сложный характер.

Сущность концепции Guyton АС заключается в том, что у больных с врожденным или приобретенным почечным дефектом в отношении выделения ПС развившаяся АГ является приспособительным и защитным механизмом, направ-

ленным на повышение натрийуреза и, следовательно, восстановления баланса натрия и ОЦК в организме. Если прессорный натрийурез неполноценен, но восстанавливается постоянно повышенным АД, это свидетельствует о СНЧ АГ. В том случае, если прессорный натрийурез не может полностью восстановиться стойко повышенным АД вследствие дополнительного влияния перечисленных выше нервных, эндокринных и паракринных факторов, это свидетельствует о СЧ АГ и обычно сопровождается относительно быстрым прогрессированием заболевания [7].

Изучение у больных АГ факторов, влияющих на прессорный натрийурез, дает ключ к более точному установлению почечного дефекта, ведущего к развитию у них этого заболевания [36,37]. Наклон кривой у СЧ больных АГ на рисунке 1 свидетельствует о том, что кроме повышения сопротивления гломерулярных сосудов у них должны быть какие-либо дополнительные факторы, влияющие на почечные функции.

По-видимому, существуют только 2 ситуации, когда стойкая АГ развивается без почечного дефекта, обусловившего сниженный натрийурез. Первая — при ишемии почки и развитии вазоренальной АГ вследствие атеросклероза почечных артерий или их фибромускулярной гиперплазии, а вторая — при первичном гиперальдостеронизме [38].

Была предложена следующая последовательность событий при развитии СЧ варианта АГ [39]. Незначительные отклонения почечных функций, прежде всего, вызывают постоянную вазоконстрикцию сосудов почек. Результатом являются тубулярная ишемия и прегломерулярная артериолопатия, ведущие соответственно к повышению реабсорбции натрия и снижению фильтративной фракции натрия, т.е. происходит задержка натрия и повышение АД. Появившаяся АГ противодействует ишемии канальцев и задержке натрия. Таким образом, баланс натрия восстанавливается, но ценой постоянной АГ.

СЧ АГ преобладает в популяциях афро-американцев, лиц с избыточным весом и пожилых. При ней чаще, чем при СНЧ варианте АГ, наблюдается микроальбуминурия, отсутствует ночное снижение АД и изменение почечного кровотока после солевой нагрузки. У больных с таким вариантом АГ особенно высок риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и нефроангиосклероза; при этом появление даже небольших нарушений почечных функций является наиболее достоверным предиктором высокого риска ССО [40,41].

Среди многих факторов, имеющих отношение к нарушенному натрийурезу у больных АГ, наиболее важную роль играют изменения симпатической нервной системы (СНС) почек, Ож и гиперинсулинизм. В ряде экспериментальных исследований было показано, что у спонтанно гипертензивных крыс наблюдается значительно более высокая активность симпатических почечных нервов по сравнению с нормотензивными [42,43]. Оказалось, что солевые нагрузки у СЧ спонтанно гипертензивных крыс повышают у них скорость обмена Нор в почках и гипоталамусе, а у нормотензивных крыс такой эффект не наблюдается [44]. Электрическая стимуляция почечных нервов вызывала задержку натрия в организме крыс и повышение АД, а денервация почек подавляла развитие АГ при солевых нагрузках [42,45].

У больных АГ повышена скорость обмена Нор в почках, причем это особенно выражено у СЧ больных с Ож [46]. По-видимому, состояние центральной нервной системы также влияет на солевую чувствительность. В исследовании [47] было показано, что психический стресс может вызвать снижение почечного кровотока, и это снижение более выражено у больных АГ. У нормотоников с отягощенным по АГ семейным

анамнезом психический стресс вызывал задержку натрия, тогда как у нормотоников без отягощенного анамнеза этого не наблюдалось.

К состоянию СНС почек имеет отношение способность калия тормозить дальнейшее развитие АГ у СЧ больных. Эта способность была установлена как в экспериментах, проводимых на спонтанно гипертензивных крысах, так и при наблюдениях за больными, страдающими СЧ АГ. Установлено, что соли калия повышают натрийурез и нормализуют нарушенную внутрисердечную гемодинамику [48,49]. Вместе с тем было показано, что при высокосолевого диеты добавление солей калия снижает уровень Нор в плазме больных АГ [49].

Ож наряду с АГ является одной из основных проблем населения развитых стран [50-52]. В свете рассматриваемой темы важно отметить, что Ож — серьезный фактор прогрессирования нефросклероза, который в свою очередь приводит к снижению натрийуреза и синтеза депрессорных простагландинов. Выделяют следующие механизмы повреждения почек вследствие Ож [53].

- Влияние инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии и дислипидемии (ДЛП)
- Нарушение системной гемодинамики
- Нарушение почечной гемодинамики
- Ишемия тканей почек
- Ауто- и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани

При действии каждого из этих факторов включаются сложные механизмы развития гломеруло- и тубуло-интерстициального склероза. Появление одного из них стимулирует развитие других, приводя к каскадному нарастанию патогенных эффектов. Конечным результатом является тотальный нефросклероз со снижением способности почек выполнять гомеостатические функции, в т.ч. поддерживать баростат.

В ряде исследований было показано, что повышенная СЧ является одним из проявлений МС. У СЧ больных АГ повышение АД, индуцированное приемом соли, прямо коррелировало с уровнем глюкозы крови [54]. Оказалось, что одновременный с глюкозой прием ПС ведет к более выраженному подъему глюкозы в крови и развитию ИР, возможно, вследствие усиления окислительного стресса (ОС) [55]. В ряде исследований было показано, что при СЧ АГ повышенное потребление ПС усиливает ОС [56-58]. Представляет интерес антиокислительная способность калия, установленная как на клеточных культурах, так и в организме экспериментальных крыс [59]. Показано, что калий противодействует ИР, индуцированной приемом ПС, и наиболее вероятным механизмом такого противодействия является его антиокислительное действие. При этом кардиопротективный эффект калия независим от его способности тормозить развитие АГ [60].

Кроме ПС важным алиментарным фактором, который может иметь отношение к натрийуретической способности почек, и, следовательно, развитию АГ, является белок. В начале 80-х годов XX века были опубликованы работы, которые заложили основы современной нефропротективной терапии. В них было показано, что гиперфильтрация и гиперперфузия в ремnantных нефронах приводит к их склерозированию. Причиной развития внутриклубочковых нарушений гемодинамики является гипертензия в капиллярах клубочков, одной из причин развития которой служит повышенное содержание белка в пищевом рационе [61-63]. Следствием интрагломерулярной гипертензии является развитие фокального и сегментарного гломерулосклероза, расширение мезангиального матрикса, пролиферация мезангиоцитов [64,65]. Происходит склерозирование интерстициальной части почеч-

ной паренхимы, что для развития хронической почечной недостаточности (ХПН) имеет даже большее значение, чем уменьшение количества функционирующих клубочков [66-69]. Интрагломерулярная гипертензия является следствием снижения резистентности афферентной артериолы. Это, в свою очередь, приводит к передаче системного АД на клубочковые капилляры [70,71].

В целом ряде экспериментальных исследований было показано, что высокобелковая диета вызывает прогрессирование нефросклероза, а низкобелковая замедляет его развитие [72-76]. Поскольку развитие нефросклероза приводит к АГ естественно предположить, что высокобелковая диета может быть ФР АГ. Однако в настоящее время нет убедительных данных, которые бы свидетельствовали о связи между приемом с пищей избыточных количеств белка и развитием АГ [77]. Имеются данные о том, что при снижении СКФ у больных с хроническими болезнями почек возрастает роль пищевого белка и его метаболитов (фосфаты, мочевая кислота, другие уремические токсины) в дальнейшем повреждении почек и нарастании АГ [78].

Уникальной особенностью почек является то, что нарушения их функционального состояния обуславливают развитие АГ, и в то же время они являются органом-мишенью при АГ. Взаимоотношения между АГ и артериоло-нефросклерозом сложны и не носят линейного характера [79]. В большинстве случаев выраженность гипертензивного артериолосклероза коррелирует со степенью повышения диастолического АД (ДАД) [80]; при «мягкой» АГ редко встречаются выраженные морфологические изменения в почках [81,82]. Появившиеся вследствие АГ повреждения почек стабилизируют АД и приводят к ускоренному прогрессированию заболевания [83].

Давно было установлено, что частота АГ нарастает с увеличением возраста и независимо от этого со снижением ФА [84]. Среди причин частого развития АГ у пожилых определенное значение имеют НФА и возрастной нефросклероз, сопровождающийся снижением способности почек к натрийурезу [85].

Таким образом, риск развития АГ при потреблении больших количеств ПС существует только при наличии генетической предрасположенности к АГ, обуславливающей нарушенный натрийурез. У здоровых лиц с полноценно функционирующими почками и отсутствием отягощенного по АГ анамнеза даже длительные солевые нагрузки не вызывают АГ, и при этом никакой СЧ не выявляется. Нет сомнений, что развитие АГ может быть связано с избыточным по тем или иным причинам потреблением ПС. Однако возникшая при этом АГ у одних больных полностью восстанавливается натрийурез (СНЧ больные), а у других — неполностью (СЧ больные). Последний вариант течения АГ отличается более частым развитием осложнений и худшим прогнозом.

В настоящее время нет оснований, считать пандемию АГ в развитых странах, в т.ч. и в России, следствием только одного повышенного потребления ПС. Согласно данным литературы безусловна многофакторность, как этиологии, так и патогенеза этой болезни, так что можно обсуждать лишь большую или меньшую значимость в этиологии и патогенезе того или иного фактора. Среди этих факторов важнейшую роль играет повышенное потребление ПС. В частности, это было подтверждено при проведении крупномасштабного исследования Intersalt. Его результаты наряду с аналогичными данными других исследований, позволили ВОЗ рекомендовать понизить содержание ПС в дневном рационе до 5 г, а по последним данным до 3 г.

Анализ имеющихся данных позволяет заключить, что рост заболеваемости АГ в развитых странах, по-видимому, обусловлен кардинальными изменениями в образе жизни людей (отсутствие достаточных ФН) и характере их питания (высокосолевое, высокобелковое и высококалорийное, при недостатке калия). Изменения эти произошли за чрезвычайно короткое для адаптивной эволюции органов и систем, в частности почек, время. В результате их функциональные возможности оказались у части населения недостаточны для приспособления к этим новым услови-

ям. Другими словами, эволюционное изменение генома людей не успевает за революционными изменениями характера их питания и образа жизни. Значительный вклад в увеличение частоты АГ вносит и наблюдаемое в развитых странах старение населения. Можно полагать, все эти вместе взятые причины связаны с появлением в XX веке неинфекционной эпидемии трех, тесно связанных друг с другом заболеваний: АГ, сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца.

В XXI веке эта эпидемия продолжается.

Литература

1. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л. Медгиз 1950; 496 с.
2. Fujita T, Katsuyuki A. Salt, Blood Pressure and Kidney. In Kidney and Blood Pressure Regulation. Contrib Nephrol Basel Karger 2004; 143:172.
3. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes 1992; Hypertension: 19(Suppl. 1): 12-8.
4. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J of Medicine 1972; 52: 584-94.
5. Kumar & Clark. Clinical Medicine. 6 Edition. Elsevier Inc. 2006. 1365 p.
6. Oxford Textbook of Medicine 4th edition (March 2003): by David A. Warrell (Editor), Timothy M. Cox (Editor), John D. Firth (Editor), Edward J., J R., M.D. Benz. (Editor) By Oxford Press: 3623 p
7. Guyton AC, Hall JE, Lohmeier ThE, et al. Blood pressure regulation: basis concepts. Fed Proc 1981; 40: 2252-6.
8. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, et al. Essential hypertension. Lancet 2003; 361: 1629-34.
9. Luft FC. Geneticism of essential hypertension. Hypertension 2004; 43: 1155-61.
10. Benjafield AV, Wang WY, Speirs HJ, et al. Genome-wide scan for hypertension in Sydney Sibships: The GENIHUSS study. Am J Hypertens 2005; 18: 828-33.
11. Caulfield M, Munroe P, Pembroke J, et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. Lancet 2003; 361: 2118-25.
12. de Lange M, Spector TD, Andrew T. Genome-wide scan for blood pressure suggests linkage to chromosome 11, and replication of loci on 16, 17, and 22. Hypertension 2004; 44: 872-7.
13. Schwartz F, Duka A, Sun F, et al. Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals. Am J Hypertens 2004; 17: 629-35.
14. Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, et al. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive and normotensive rats. Clin Sci Mol Med 1974; 47: 435-48.
15. Rettig R, Folberth C, Strauss H, et al. Hypertension transmitted by kidneys from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol 1989; 257: 197-203.
16. Manunta P, Cerutti R, Bernardi L, et al. Renal genetic mechanisms of essential hypertension. J Nephrol 1997; 10: 172-8.
17. Mein CA, Caulfield MJ, Dobson RJ, et al. Genetics of essential hypertension. Hum Mol Genet 2004; 13 Spec No 1:169-73.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-11.
19. Marcantoni C, Ma L-J, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African-Americans vs Caucasians. Kidney Int 2002; 62: 172-80.
20. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999-2000: A rising tide. Hypertension 2004; 44: 398-403.
21. Parmer RJ, Stone RA, Cervenka JH. Renal hemodynamics in essential hypertension: Racial differences in response to changes in dietary sodium. Hypertension 1994; 24: 752-7.
22. Rostand SG. Hypertension and renal disease in blacks: Role of genetic and/or environmental factors? Adv Nephrol Necker Hosp 1992; 21: 99-105.
23. Suthanthiran M, Li B, Song JO, et al. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African American hypertensives: A novel mediator of hypertension and/or target organ damage. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 3479-84.
24. Manalich R, Reyes L, Herrera M, et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: A histomorphometric study. Kidney Int 2000; 58: 770-6.
25. Pharoah POD, Stevenson CJ, West CR. Association of blood pressure in adolescence with birth weight. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1998; 79: 114-20.
26. Toto RD. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. Kidney Int 2003; 64: 2331-6.
27. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 101-8.
28. Harrison's Principles of Internal Medicine 2008; 17-th Edition: 3352 p.
29. Bright, R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. Guy's Hospital Reports 1836; 1: 380-400.
30. Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 1992; 72: 231-300.
31. Вандер А. Физиология почек. Пер. с англ. и ред. акад. Ю.В.Наточина. СПб "Питер" 2000; 252 с.
32. Fujita T, Henry WL, Bartter FC, et al. Factors influencing blood pressure in human subjects with idiopathic hypertension. Am J Med 1980; 69: 334-44.
33. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. Am J Med 1978; 64: 193-8.
34. Contrib Nephrol 2004; Basel: Karger:vol 143:172 p.
35. Laragh JH: Laragh's lesson in renin system pathophysiology for treating hypertension and its fatal cardiovascular consequences 2002; New York: Elsevier Science: 76 p.
36. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 2003; 41: 625-33.
37. Hall JE, Mizelle HL, Brands MW, Hildebrand DA. Pressure natriuresis and angiotensin II in reduced kidney mass, salt-induced hypertension. Am J of Physiology 1992; 262: 61-71.
38. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd Edition. Editors: Davison, Alex M.; Cameron, J. Stewart; Grunfeld, Jean-Pierre; Ponticelli, Claudio; Ritz, Eberhard; Winearls, Christopher G.; Ypersele, Charles van Title: Copyright 2005. Oxford University Press. 2643 p.
39. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt sensitive hypertension. New Engl J Med 2002; 346: 918-23.
40. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk. JACC 2001; 38: 1782-7.
41. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. Lancet 1997; 350: 1734-7.

42. Ono A, Kuwaki T, Kumada M, Fujita T. Differential central modulation of the baroreflex by saltloading in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29: 808-14.
43. Fujita T, Sato Y. Hypotensive effect of taurine: Possible involvement of the sympathetic nervous system and endogenous opiates. *J Clin Invest* 1988; 82: 993-7.
44. Fujita T, Sato Y. Role of hypothalamic-renal noradrenergic systems in hypotensive action of potassium. *Hypertension* 1992; 20: 466-72.
45. Sato Y, Ando K, Ogata E, Fujita T. High potassium intake attenuates antinatriuretic response to a stress in DOCA-salt rats. *Am J Physiol* 1991; 260: 941-5.
46. Esler MD, Hasking GJ, Willett IR, et al. Noradrenaline release and sympathetic nervous system activity. *J Hypertens* 1985; 3: 117-29.
47. Hollenberg NK, Williams GH, Adams DF. Essential hypertension: Abnormal renal vascular and endocrine response to a mild psychological stimulus. *Hypertension* 1981; 3: 11-7.
48. Fujita T, Sato Y. Natriuretic and antihypertensive effects of potassium in DOCA-salt hypertensive rats. *Kidney Int* 1983; 24: 731-9.
49. Fujita T, Ando K. Hemodynamic and endocrine changes associated with potassium supplementation in sodium-loaded hypertensives. *Hypertension* 1984; 6: 184-92.
50. Гинзбург М.М., Козлупица Г.С. Значение распределения жира при ожирении. *Пробл эндокрин* 1996; 42(3):42-6.
51. Buckland Y. The obesity epidemic. *J Fam Health Care* 2002; 12(4): 111-7.
52. Labib M. The investigation and management of obesity. *J Clin Path* 2003; 56: 17-25.
53. Федорова Е.Ю., И.М.Кутырина. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2006; 8(2): 102-11.
54. Suzuki M, Kimura Y, Tsushima M, Harano Y. Association of insulin resistance with salt sensitivity and nocturnal fall of blood pressure. *Hypertension* 2000; 35: 864-8.
55. Ferrannini E, Barrett E, Bevilacqua S, et al. Sodium elevates the plasma glucose response to glucose ingestion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 455-8.
56. Len da DM, Boegehold MA. Effect of a high-salt diet on oxidant enzyme activity in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol* 2002; 282: 395-402.
57. Meng S, Roberts J II, Cason GW, et al. Superoxide dismutase and oxidative stress in Dahl salt-sensitive and -resistant rats. *Am J Physiol* 2002; 283: 732-8.
58. Rugale C, Delbose S, Cristol JP, et al. Sodium restriction prevents cardiac hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II hypertension. *Am J Physiol* 2003; 284: 1744-50.
59. Ishimitsu T, Tobian L, Sugimoto K, Everson T. High potassium diets reduce vascular and plasma lipid peroxidases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18: 659-73.
60. Tobian L, Lange J, Ulm K, et al. Potassium reduces cerebral hemorrhage and death rate in hypertensive rats, even when blood pressure is not lowered. *Hypertension* 1985; 7(Suppl I): 110-4.
61. Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: 124-7.
62. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-9.
63. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: 85-93.
64. Dworkin LD, Feiner HD. Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 797-809.
65. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, et al. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 464-74.
66. Bohle A, Kressel G, Muller CA, et al. The pathogenesis of chronic renal failure. *Pathol Res Pract* 1989; 185: 421-40.
67. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H, et al. The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. *Pathol Res Pract* 1990; 186: 135-44.
68. Risdon RA, Sloper JAC, de Wardener HE. The relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerulonephritis. *Lancet* 1968; 2: 363-6.
69. Struiker GE, Schainuck LI, Cutler RE, et al. Structural-functional correlations in renal disease. I. A method for assaying and classifying histopathologic changes in renal disease. *Hum Pathol* 1970; 1: 631-41.
70. Hayashi K, Epstein M, Loutzenhiswer R, et al. Impaired myogenic responsiveness of the afferent arteriole in streptozocin-induced diabetic rats: role of eicosanoid derangements. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1578-86.
71. Pelayo JC, Westcott JY. Impaired autoregulation of glomerular capillary hydrostatic pressure in the rat remnant nephron. *J Clin Invest* 1991; 88: 101-5.
72. Barretti P, Soares V. Importance of early and continuous use of protein restriction on the progression of adriamycin nephropathy. *Ren Fail* 1999; 21: 603-13.
73. Bertani T, Zoja C, Abbate M, et al. Age-related nephropathy and proteinuria in rats with intact kidneys exposed to diets with different protein content. *Lab Invest* 1989; 60: 196-204.
74. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249: 324-37.
75. Neugarten J, Feiner HD, Schacht RG, Baldwin DS. Amelioration of experimental glomerulonephritis by dietary protein restriction. *Kidney Int* 1983; 24: 595-601.
76. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, et al. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5963-7.
77. Stamler J, Elliott MB, Kesteloot H, et al. Inverse relation of dietary protein markers with blood pressure: findings for 10020 men and women in the Intersalt Study. *Circulation* 1996; 94: 1629-34.
78. Mitch WE. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 93): 133-5.
79. Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2116-20.
80. Bohle A, Wehrmann M, Greschniok A, Junghans R. Renal morphology in essential hypertension: analysis of 1177 unselected cases. *Kidney Int* 1998; Suppl 67: 205-6.
81. Olson JL. Hypertension: essential and secondary forms. In: *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 5th ed. Jennette JC, Olson JL, Schwartz M, Silva FG, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; 943-1001.
82. Kincaid-Smith P, Whitworth JA. Hypertension and the kidney. In: *The Kidney: A Clinicopathologic Study*. Eds: Kincaid-Smith P, Whitworth JA. Melbourne: Blackwell, 1987; 131.
83. Шульцко Б.И., Перов Ю.Л. Артериальная гипертензия. СПб.: «Лига» 1993; 304 с.
84. Miall WE, Oldham PD. Factors influencing arterial blood pressure in the general population. *Clin Sci* 1958; 17: 409-16.
85. Andreucci VE, Fuiano G, Russo D, et al. Vasomotor nephropathy in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 1998; Vol 13(Suppl.7): 17-24.

Поступила 23/09-2010

Регрессия атеросклероза при терапии статинами

А.В. Сусеков

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

Statin therapy and atherosclerosis regression

A.V. Susekov

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

Атеросклероз с его клиническими проявлениями и осложнениями продолжает лидировать в структуре заболеваемости и смертности развитых и развивающихся стран. Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины) являются основными лекарственными препаратами в лечении пациентов с дислипидемиями (ДЛП) и атеросклерозом. Помимо рандомизированных, клинических исследований с “твердыми” конечными точками статины хорошо изучены в “регрессионных” исследованиях. В этих работах проверялась гипотеза, что интенсивное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 40-50 % от исходных значений может вызвать качественные и количественные изменения в коронарных артериях (КА). Результаты старых регрессионных исследований явились обоснованием для повышения доз статинов в клинической практике и проведения крупных, рандомизированных исследований со статинами. В современных регрессионных исследованиях используются такие методы мониторинга состояния атеросклероза в сосудах, как толщина комплекса интима-медия, ядерно-магнитный резонанс и внутрисосудистый ультразвук. С помощью этих методов было показано как замедление прогрессирования атеросклероза в сонных артериях (METEOR, розувастатин 40 мг/сут.; ENHANCE, эзетимиб 10 мг/сут. / симvastатин 20 мг/сут.), КА (REVERSAL, аторvastатин 80 мг/сут.) и регрессия (ASTEROID, розувастатин 40 мг/сут.). “Агрессивное” снижение липидов на 40-50 %, полученное в современных регрессионных исследованиях на высоких дозах статинов переносилось хорошо, серьезных побочных эффектов отмечено не было. Результаты и принципы таких исследований могут быть широко использованы в повседневной практике для оптимизации лечения тяжелых больных с ДЛП и атеросклерозом.

Ключевые слова: статины, холестерин липопротеидов низкой плотности, стабилизация, регрессия, коронарный атеросклероз, гиперхолестеринемия.

Various clinical forms and complications of atherosclerosis remain the leading causes of morbidity and mortality in both developed and developing countries. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) are the key components of pharmaceutical treatment in patients with dyslipidemia (DLP) and atherosclerosis. Statins have been thoroughly studied not only in randomised clinical trials with “hard” end-points, but also in the so called regression studies. The latter tested the hypothesis of qualitative and quantitative changes in coronary arteries (CA) due to aggressive reduction (-40-50% from baseline) of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. The results of the first regression studies justified the increase of statin doses in clinical practice, as well as led to large randomised clinical trials of statin therapy. In current regression studies, vascular atherosclerosis is monitored using such methods as intima-media thickness assessment, magnetic resonance imaging, and intravascular ultrasound. Reduced progression of carotid atherosclerosis (METEOR Study, rosuvastatin 40 mg/d; ENHANCE Study, ezetimibe 10 mg/d plus simvastatin 20 mg/d) and CA atherosclerosis (REVERSAL Study, atorvastatin 80 mg/d), as well as atherosclerosis regression (ASTEROID Study, rosuvastatin 40 mg/d), was demonstrated. Aggressive lipid-lowering effect (-40-50%), observed for high statin doses in modern regression clinical trials, was well-tolerated, with no severe adverse events. The results and principles of regression studies could be widely used in clinical practice, to optimise the treatment of severe DLP and atherosclerosis.

Key words: Statins, low-density lipoprotein cholesterol, stabilisation, regression, coronary atherosclerosis, hypercholesterolemia.

©Сусеков А.В., 2010
e-mail: asus99@mail.ru
Тел.: (495) 414-69-96

[Сусеков А.В. — в.н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний]

Первые попытки фармакологической коррекции гиперхолестеринемии (ГХС) были предприняты с начала 50-х годов прошлого века, когда английский ученый Pollas OJ. впервые применил растительные стеролы для снижения уровня холестерина (ХС) у человека [1]. Позднее в качестве средств, снижающих уровень ХС, использовали никотиновую кислоту (НК), холецирамин, клофибрат, неомицин, трипаранол и эстрогены. Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины) впервые были открыты японскими учеными Акира Эндо и Масео Курода в начале 70-х годов. В 1976г эти лекарства были впервые назначены больным с наследственной ГХС [2]. С 80-х годов статины первой генерации стали интенсивно использоваться в липидных клиниках США и некоторых других стран. Значительный научный и практический вклад в формировании профилактической стратегии в снижении уровня ХС внесли, так называемые, регрессионные исследования с использованием повторной количественной коронароангиографии (КАГ). В качестве гиполипидемических препаратов в этих работах применялась либо монотерапия статинами первой второй генерации (ловастатин, симваастатин, флувастатин), никотиновая кислота, ионно-обменные смолы (ИОС) -холецирамин, коlestипол и их комбинации. Последние годы в повседневной клинической практике все шире используется розувастатин — статин четвертой генерации, обладающий выраженной ингибирующей активностью в отношении фермента ГМГ-Ко-А редуктазы. По данным сравнительных, клинических исследований розувастатин в начальной дозе 10 мг/сут. способен снижать уровень “плохого” ХС до 50 %, при этом 8 из 10 пациентов достигают целевого уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [3]. К лету 2010г практически завершена международная программа клинических исследований розувастатина GALAXY (“ГАЛАКТИКА”) [4].

Внедрение в клиническую практику метода внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) позволило по новому оценивать состояние коронарных артерий (КА) и с большей точностью мониторировать качество гиполипидемической терапии [5,6]. Кроме метода ВСУЗИ для диагностики и оценки качества гиполипидемической терапии в научной и клинической практике широко используется метод оценки толщины комплекса “интима-медия” (ТКИМ); этот метод был использован в целом ряде клинических исследований: METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin), ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances atherosclerosis regression), ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression) и ряде других. В этом обзоре будут обсуждаться современные подходы к регрессии (обратному развитию) атеросклероза КА при лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушениями липидного обмена [7-10].

Регрессионные исследования с повторной количественной ангиографией 80-90-х годов

Результаты первого регрессионного исследования с использованием повторной КАГ LIT (Leiden Intervention Trial) были опубликованы в 1985г [11]. Это было двухлетнее, неконтролируемое исследование с применением диеты и физических упражнений у 39 больных с ГХС и стенозом КА ≥ 50 %. При снижении уровня ХС ЛНП всего на 10 %, у 46 % пациентов при повторной КАГ прогрессирования атеросклероза КА и появления новых атеросклеротических поражений отмечено не было.

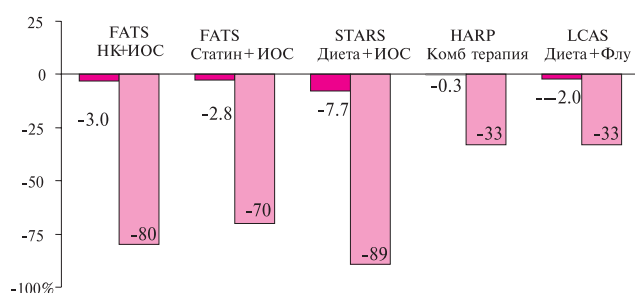
Впервые количественная КАГ для оценки эффекта гиполипидемической терапии была применена в исследовании FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) [12], в котором в течение 2 лет пациенты получали лечение коlestиполом

30 мг/сут. в комбинации с ловастатином 40 мг/сут. По данным повторной количественной КАГ, в этой группе (гр.) было достигнуто максимальное снижение ХС ЛНП (-46 %), что сопровождалось регрессией коронарного атеросклероза у 32 % больных. Пионером в области количественной оценки регрессии атеросклероза КА под влиянием интенсивной гиполипидемической терапии был американский кардиолог Blankehorn D., который получил первую документированную регрессию атеросклероза в КА в исследовании MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) [13]. Продолжительность регрессионных исследований 80-90-х годов обычно не превышала 2 лет, в них включали относительно небольшое количество пациентов (n=229-653), уровень ХС ЛНП в гр. активной терапии снижался примерно на треть. Снижение уровня ХС плазмы крови сопровождалось весьма умеренными изменениями в коронарном русле: средний диаметр просвета КА увеличивался на сотые доли миллиметра (рисунок 1). По результатам этих работ и в ряде мета-анализов были сделаны важные практические выводы в отношении шансов на прогрессию/регрессию атеросклероза в КА [14-19]. По данным [20] процент пациентов с прогрессированием атеросклероза в КА в гр. активной терапии в первых регрессионных исследованиях колебался с 12 % в исследовании STARS (Saint-Thomas Atherosclerosis regression study) до 38 % в исследовании CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study). Несмотря на очень небольшие с анатомической точки зрения изменения в КА, риск фатальных и нефатальных осложнений атеросклероза в регрессионных исследованиях уменьшался на $\sim 1/3$. Во многих регрессионных исследованиях большинство стенозов были < 50 % по диаметру. Анализ регрессионных исследований (1984-1997) позволяет заключить, что монотерапия статинами в средних терапевтических дозах (20-40 мг/сут.) в течение ≥ 2 лет позволяет добиться стабилизации или создать предпосылки для регрессии атеросклероза КА [20-23]. Опыт классических “регрессионных” исследований с использованием повторной количественной КАГ подтвердил гипотезу “чем меньше уровень ХС ЛНП, тем лучше прогноз в плане сердечно-сосудистых осложнений”. Эти “классические” данные, полученные > 15 лет назад, хорошо согласуются с результатами мета-анализа по “агрессивной” липид-снижающей терапии, где было показано, что снижение уровня ХС ЛНП ≥ 40 % от исходных значений дает дополнительный выигрыш в уменьшении количества осложнений атеросклероза на 16-18 % [24].

Положительный опыт по эффективности и безопасности “агрессивного” снижения липидов, как в монотерапии, так и в комбинациях, полученный в старых регрессионных исследованиях, в значительной мере способствовал активному развитию статинов в качестве нового класса препаратов для лечения атеросклероза. С конца 90-х годов прошлого века появилась международная клиническая инициатива по повышению суточных доз статинов в повседневной клинической практике [25-35] и первые результаты исследований по современным синтетическим статинам — розувастатину и питавастатину [36,37].

Обоснование повышения доз статинов в клинической практике. Эффективность и безопасность лечения симвастатином и аторвастатином в дозе 80 мг/сут.

К концу 90-х годов прошлого столетия, по завершении крупномасштабных исследований со статинами: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), FH Regression Study (Familial Hypercholesterolemia Regression Study), AFCAPS/TexCAPS (Air



Примечание: HARP = Harvard Atherosclerosis Regression Project, LCAS = Lecsol Coronary Atherosclerosis Study, Флу = флувастатин.

Рис. 1 Изменение диаметра стеноза и снижение частоты сердечно-сосудистых событий в регрессионных исследованиях.

Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), была сформулирована концепция агрессивной гиполипидемической терапии: “Чем больше процент снижения уровня ХС ЛНП в плазме крови, тем больше снижение количества фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий” или “Чем меньше, тем лучше”. В это же время была выдвинута международная клиническая инициатива по повышению доз статинов в клинической практике [26–35]. С конца 90-х годов в ведущих липидных клиниках США, Европы и Южной Африки начались клинические испытания симвастатина и аторвастатина 80–160 мг/сут. В 1997г появилось первое сообщение об эффективности и переносимости симвастатина до 160 мг/сут. [26]. Пациенты (n=156) с уровнем ХС ЛНП > 160 мг/дл (>4,1 ммоль/л) были рандомизированы на 3 гр. на прием симвастатина 40, 80 и 160 мг/сут., соответственно. Степень снижения ХС ЛНП в этих гр. в течение 26 нед. лечения составила 41 %, 47 % и 53 %, соответственно. Снижение уровня триглицеридов (ТГ) у больных, принимавших симвастатин 40, 80 и 160 мг/сут. составило 21 %, 23 % и 33 %, уровень ХС липопротеидов высокой плотности ЛВП достоверно увеличился до 8 %. Переносимость высоких доз симвастатина была хорошей. У одного пациента (0,7 %) при лечении симвастатином 160 мг/сут. были явления миопатии, препарат был отменен. Повышение активности печеночных трансаминаз > 3 верхних пределов нормы (ВПН) было отмечено у 1 пациента, принимавшего симвастатин 80 мг/сут. и у 3 больных (2,1 %), принимавших этот препарат в дозе 160 мг/сут. Существенным недостатком международной клинической программы изучения эффективности монотерапии симвастатином 80 мг/сут. является отсутствие исследований с “твердыми” конечными точками.

Международный опыт использования аторвастатина в суточной дозе 80 мг/сут. хорошо представлен в рандомизированных клинических исследованиях MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), AVERT (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatments), REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering), PROVE-IT (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), TNT (Treating to New Targets) и других работах [31–35]. За последние 6 лет было проведено несколько контролируемых, клинических исследований с аторвастатином 80 мг/сут., общее число включенных пациентов в гр. активной терапии составило > 8900 человек. Эти исследования проводились на популяции больных с острым коронарным синдромом (ОКС) — MIRACL, PROVE-IT, у больных с семейной гиперхолестеринемией — ASAP, и у больных со стабильной стенокардией — AVERT, REVERSAL, TNT, с продолжительностью 16 нед. —

4,9 лет. В зависимости от критериев включения, дизайна и исходных значений липидов, процент снижения липидов в этих исследованиях варьировал от -40 % (MIRACLE) до -56 % (вторая фаза исследования TNT). Только одно исследование было проведено с плацебо-контролем (MIRACL), в остальных был использован препарат сравнения (начальная доза аторвастатина или правастатина 40 мг/сут.). При анализе частоты побочных эффектов (ПЭ), вероятно, следует обратиться к результатам исследования TNT с максимальным количеством больных, получавших аторвастатин 80 мг/сут. и продолжительностью ~ 5 лет. Частота повышения активности трансаминаз печени > 3 ВПН в исследовании TNT у больных со стабильной стенокардией составила ~ 1,2 %, миопатии встречались чаще — 4,8 %, рабдомиолиз был диагностирован у 2 человек из 4995 (0,04 %). В гр. сравнения (ГС) (аторвастатин 10 мг/сут.), частота рабдомиолиза была сопоставимой (3 из 5006 пациентов — 0,06 %). По данным исследования TNT при снижении уровня ХС ЛНП ниже рекомендуемого целевого уровня в 2,6 ммоль/л можно рассчитывать на дальнейшее снижение количества сердечно-сосудистых осложнений в 22 %. Практическое использование аторвастатина в дозе 80 мг/сут. весьма ограничено по причине риска ПЭ и высокой стоимости лечения. С точки зрения перспектив клинического использования аторвастатина и симвастатина в дозах 80 мг/сут. заслуживает внимания мета-анализ [38]. В ретроспективном анализе (n=27548, средний период лечения статинами 3,4 года) было установлено, что лечение аторвастатином 80 мг/сут. или симвастатином 80 мг/сут. ассоциировано с риском любого ПЭ на 44 %, что ведет к отмене терапии в 28 % случаев. Риск повышения активности ферментов печени возрастает в 4,48 раз, повышения активности креатинфосфокиназы (КФК) — в 9,97 раз. При этом можно ожидать снижения сердечно-сосудистой смертности и случаев инфаркта миокарда (ИМ) на 16 %, инсульта (МИ) — на 18 %. В этот мета-анализ не были включены пациенты, принимавшие розувастатин. Авторы мета-анализа сделали вывод, что для большинства пациентов достаточно применение начальных и умеренных доз статинов (симвастатин и аторвастатин — до 40 мг/сут.).

Современные регрессионные исследования с использованием метода внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и измерения толщины комплекса интима-медия (ТКИМ)

Проведение современных регрессионных исследований стало возможным с появлением синтетических статинов аторвастатина и розувастатина, которые применялись в высоких дозах — 80 и 40 мг/сут., соответственно, и появление и развитие метода внутрисосудистого или ВСУЗИ (рисунок 2). Метод ВСУЗИ позволяет определить стенозы в КА даже в тех случаях, когда при “золотом стандарте” — КАГ видны чистые КА. В частности, атеросклероз КА в возрасте < 15 лет встречается в 8 % случаев, в возрасте 16–20 лет — у 33 % здоровых людей, в возрасте 21–25 лет — больше чем у половины пациентов и в возрасте 26–39 лет — у 67 % пациентов [5].

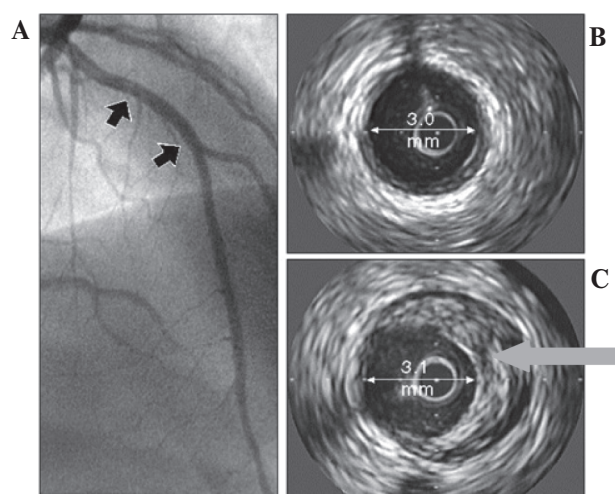
В исследовании REVERSAL был использован метод ВСУЗИ для оценки состояния коронарного русла после интенсивной липид-снижающей терапии [5]. Была поставлена цель сравнить режимы интенсивной (аторвастатин 80 мг/сут.) и умеренной (правастатин 40 мг/сут.) гиполипидемической терапии на динамику атеросклеротической бляшки (АБ) по данным ВСУЗИ КА у 654 больных ИБС. Продолжительность исследования составила 18 мес. Уровень ХС ЛНП снизился до 2,85 ммоль/л в гр. правастатина и до 2,05 ммоль/л в гр. аторвастатина (p<0,001). С-реактивный белок (СРБ) был снижен на 5 % в гр. правастатина и на 36,4 % в гр. аторвастатина.

Средний процент объема АБ не увеличился (+0,2 %) в гр. агрессивной терапии (аторвастатин 80 мг/сут.), в то время у больных, принимающих правастатин, было отмечено достоверное возрастание этого показателя на 1,6 %. По мнению авторов REVERSAL эффект интенсивной липид-снижающей терапии обусловлен значительно большим снижением атерогенных липопротеидов и СРБ у пациентов, получавших аторвастатин 80 мг/сут. [5].

В исследовании ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) 349 пациентов лечились розувастатином 40 мг/сут. в течение 24 мес. [6]. В начале и в конце исследования было проведено ВСУЗИ КА. Во время исследования удалось добиться снижения уровня ХС ЛНП на 53 % от исходных значений и достичь среднего уровня ХС ЛНП 60 мг/дл (1,54 ммоль/л). Длительное лечение розувастатином 40 мг/сут. переносилось хорошо, количество подъемов активности печеночных трансаминаз и КФК не превышало 1 %. К концу исследования у большинства пациентов удалось нормализовать общий объем АБ и объем АБ в наиболее пораженных сегментах (78 % больных), 64 % больных, участвовавших в исследовании, продемонстрировали регрессию коронарного атеросклероза по среднему % объема АБ. В исследовании REVERSAL была получена стабилизация атеросклероза КА на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут., в исследовании ASTEROID — отчетливая регрессия.

Результаты исследования METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) были опубликованы в марте 2007г [7]. Это исследование проводилось у 984 практически здоровых людей, с риском осложнений атеросклероза < 10 % по алгоритму NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), имеющих небольшие изменения в сонных артериях (СА) (ТКИМ ≤ 3,5 мм) и умеренную ГХС (ХС ЛНП ≤ 4 ммоль/л). Эти пациенты получали лечение 40 мг/сут. розувастатина или плацебо в течение 2 лет. Эффективность терапии розувастатином определялась по изменению средней ТКИМ в 12 местах общей СА. В гр. розувастатина было достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 48,8 %, повышение ХС ЛВП на 8 %, снижение ТГ на 17 %. Через 24 мес. ТКИМ продолжала увеличиваться (медленная прогрессия), а в гр. пациентов, лечившихся розувастатином, было отмечено небольшое, но достоверное уменьшение этого параметра на 0,0014 мм. Частота ПЭ у пациентов на терапии розувастатином была небольшая и составила 1,1 %. Исследование METEOR — первая работа, показавшая эффективность предупреждения развития атеросклероза в СА у практически здоровых людей при липид-снижающей терапии розувастатином за 2 года. Утолщение КИМ — ранний доклинический признак атеросклероза, который может быть диагностирован инеинвазивным ультразвуковым методом высокого разрешения. Монотерапия розувастатином 40 мг/сут., как было показано в исследовании METEOR, позволяет замедлить прогрессирование атеросклероза у пациентов с ГХС в гр. низкого риска. Эти данные явились основанием для регистрации FDA в 2008г и в Российской Федерации (РФ) в 2009г новых показаний для розувастатина — “замедление прогрессирования атеросклероза”.

В исследовании ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation) 43 пациента > 18 лет с ХС ≤ 6,5 ммоль/л и стенозами 16-79 % в СА были рандомизированы на прием розувастатина 5 и 40 мг/сут. на 24 мес. [39]. В качестве контроля проводимой терапии помимо липидов был использован метод ЯМР АБ СА. С помощью этого метода оценивались не только



Примечание: А — “чистые КА” на КАГ, В — небольшая атеросклероза на ВСУЗИ, С — большая атеросклероза, выявленная с помощью ВСУЗИ. Адаптировано с разрешения профессора Nissen S.E., 2008.

Рис. 2 Диагностические возможности внутрикоронарного ультразвука.

количественные характеристики АБ, но и их морфология (плотность, наличие кальцинатов и т. д.). В течение исследования у пациентов на фоне приема небольшой дозы розувастатина было достигнуто снижение уровня ХС ЛНП на 39 %, на дозе 40 мг/сут. — 58 %. По основным результатам ORION на разных дозах розувастатина (5 и 40 мг/сут.) достоверной разницы по средним объемам АБ в СА получено не было. Вместе с тем в обеих гр. лечения количество богатых липидами АБ (“lipid-rich necrotic core”) уменьшилось на 41,4 % (p=0,005).

Довольно много противоречивых дискуссий вызвали результаты исследования ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol 6 — HDL and LDL Treatment Strategies), в котором изучалась эффективность комбинированной терапии статин+эзетимиб по сравнению с комбинацией статинов и НК по влиянию на ТКИМ [10]. 107 пациентов с ГХС и ИБС, которые получали лечение статинами, были рандомизированы на комбинированную терапию статин+эзетимиб 10 мг/сут. или статин+ниацин замедленного высвобождения 2 г/сут. Исследование было прекращено досрочно через 14 нед. ввиду явного преимущества по первичной конечной точке в гр. с ниацином, где была зарегистрирована достоверная регрессия ТКИМ на 0,0102 мм (p<0,001). В гр. комбинированной терапии с эзетимибом регрессии ТКИМ получено не было. Многие эксперты считают, что окончательные выводы о целесообразности комбинированной терапии статинами с эзетимибом можно будет сделать после окончания исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) с “твердыми” конечными точками [41].

В 2007г был опубликован мета-анализ регрессионных исследований, по результатам которого была показана значимость воздействия на 2 липидных параметра — “плохой” и “хороший” ХС [40]. Ретроспективный анализ включил анализ данных из 4 проспективных, рандомизированных исследований, проведенных в период 1999-2005 гг. среди 1455 пациентов с КАГ документированным атеросклерозом в КА, которые получали лечение статинами 18-24 мес. Основной задачей этой работы было сопоставление между изменениями липидов и объемом атеросклеротических поражений в КА. В мета-анализ были включены фрагменты из исследований REVERSAL, CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit

Таблица 1

Липидные параметры у пациентов без регрессии (n=1085) и у пациентов со значительной регрессией коронарного атеросклероза (n=370)

	На лечении		% изменений от исх. значений	
	Нет регрессии (n=1085)	Регрессия (n=370)	Нет регрессии (n=1085)	Регрессия (n=370)
ОХС, ммоль/л	4,34	4,15***	-14,8	-18,9***
ТГ, ммоль/л	1,55	1,46 нд	-2,7	-2,6 нд
ХС ЛНП, ммоль/л	2,34	2,15***	-21,5	-29,3**
ХС ЛВП, ммоль/л	1,17	1,21 p=0,6	+6,5	+10,3**
СРБ, г/дл	2,0	2,0 p=0,48	-14,3	-31,0 *

Примечание: ***p < 0,001; * p < 0,1, нд — недостаточно.

Occurrences of Thrombosis), ACTIVATE (Acyl-CoA: Cholesterol acyltransferase Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation) и ASTEROID. Среднее снижение уровня ХС ЛНП в этих исследованиях составило 23,5 %, уровень ХС ЛВП в среднем повысился на 7,5 %. Эти изменения в липидах сопровождались достоверным уменьшением общего объема АБ на 2,4 %. Чем больше уровень ХС ЛНП, тем выше шансы на прогрессирование атеросклероза и, наоборот, повышение уровня ХС ЛВП было связано с большей вероятностью на обратное развитие атеросклероза. Как и в ранних регрессионных исследованиях 80-90-х годов было уже раз подтверждено правило “Уровень ХС ЛНП в плазме крови больше связан с прогрессированием атеросклероза, а уровень ХС ЛВП связан с его обратным развитием”. В таблице 1 представлены абсолютные и относительные параметры у пациентов, у которых, по данным мета-анализа, была отмечена значительная регрессия АБ [40].

Чем ближе липидные параметры (ХС ЛНП и ХС ЛВП) к современным международным и российским целевым уровням, тем больше шансов на регрессию коронарного атеросклероза. Шансы на обратное развитие атеросклероза возрастают, если при достигнутом целевом уровне ХС ЛНП одновременно удастся снизить уровень СРБ примерно на треть и повысить содержание ХС ЛВП не менее чем на 7 % от исходных значений. Уровень ТГ, по результатам мета-анализа не играет большой роли в создании предпосылок регрессии атеросклероза. Таким образом, по результатам завершенных регрессионных исследований можно получить своеобразный “рецепт” для регрессии коронарного атеросклероза:

- Достижение уровня ХС ЛНП $\downarrow$ 2,0 ммоль/л или снижение уровня ХС ЛНП на 40-50 % от исходных значений.
- Повышение содержания ХС ЛВП плазмы крови на 7-10 % от исходных значений.
- Снижение активности высокочувствительного СРБ на 30 % или достижение значений $\leq$ 2 г/дл.
- Поддержание достигнутых целевых значений липидов — 24 мес.

Литература

1. Pollac OJ. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953; 7: 702-6.
2. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33: 1569-82.
3. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al, STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92(2): 152-60.
4. Schuster H. The Galaxy Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(2): 177-93.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, et al., REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 3; 291(9): 1071-80.
6. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; on-line, March 13.
7. Crouse III JR, Raichlen JS, Riley WA. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk

- Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. JAMA 2007; 297: 1344-53.
8. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes E, et al. for the ENHANCE investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolaemia. N Engl J Med 2008; 358: 1431-43.
 9. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid-lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. Lancet 2001; 357 (9256): 574-81.
 10. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER 6 HALTS trial 9Arterial biology for the Investigation of the treatment effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. JACC 2010; 55(24): 2721-6.
 11. Amtzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al. Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. N Engl J Med 1985; 312(13): 805-11.
 12. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med 1990; 323: 1289-98.
 13. Blankenhorn DH, Azen SP, Dransch DM, et al. Coronary Angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Ann Intern Med 1993; 119 (10): 969-76.
 14. Effects of simvastatin on coronary atheroma: The Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet 1994; 344: 633-8.
 15. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-Co-A reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Interventional Trial. Circulation 1994; 89(3): 959-68.
 16. Groot E, Jukema JW, Bruschke AV, et al. Effects of lipid-lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderate elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). Circulation 1995; 91: 2528-40.
 17. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al. Effects of Fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS)). Am J Cardiol 1997; 80: 278-86.
 18. Bestehorn H-P, Rensing UFE, Roskamm H, et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicentre Coronary Intervention Study (CIS). Eur Heart J 1997; 18(2): 226-34.
 19. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, et al. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC-I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. JACC 1995; 26: 1113-20.
 20. Waters D. Stabilization of coronary atherosclerosis. Science Press Ltd, 1994. London P.76.
 21. Thompson GR. Angiographic trials of lipid-lowering therapy: end of an era? Br Heart J 1995; 74: 343-7.
 22. Thompson GR, Holyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDL — cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease. Curr Opin Lipidol 1995; 6: 386-8.
 23. Thompson GR. What targets should lipid-modulating therapy achieve to optimise the prevention of coronary heart disease? Atherosclerosis 1997; 131: 1-5.
 24. Canon C, Steinberg B, Murphy S, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcome trials comparing intensive versus moderate statin therapy. JACC 2006; 48(3): 438-45.
 25. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 366(9494): 1267-78.
 26. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, et al. The efficacy and six week tolerability of Simvastatin 80 and 160 mg/day. Am J Cardiol 1997; 79: 38-42.
 27. Marais AD, Firth JC, Bateman ME, et al. Atorvastatin, an effective lipid — modifying agent in familial hypercholesterolaemia. Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1527-31.
 28. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chick G, Crook MA. Comparison of therapy with simvastatin 80 mg and atorvastatin 80 mg in patients with familial hypercholesterolaemia. International J Clin Pract 1999; 53(8): 609-11.
 29. Stein E, Davidson MH, Dobs AS, et al. Efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day in hypercholesterolemic patients. The Expanded Dose Simvastatin U.S. Study Group. Am J Cardiol 1998; 82(3): 311-6.
 30. Ose L, Davidson MH, Stein EA, et al. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: long-term experience in a large group of patients with hypercholesterolemia. World Wide Expanded Dose Simvastatin Study Group. Clin Cardiol 2000; 23(1): 39-46.
 31. Crouse JR 3rd, Frohlich J, Ose L, et al. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. Am J Cardiol 1999; 83(10): 1476-7, A7.
 32. Illingworth DR, Crouse JR 3rd, Hunninghake DB, et al. A comparison of simvastatin and atorvastatin up to maximal recommended doses in a large multicenter randomized clinical trial. Curr Med Res Opin 2001; 17(1): 43-50.
 33. Schwartz GG, Ollson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. (MIRACL) study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(13): 1711-8.
 34. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
 35. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus evascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999; 341(2): 70-6.
 36. Olsson AG. Statin therapy and reduction in low-density lipoprotein cholesterol: initial clinical data on the potent new statin rosuvastatin. Am J Cardiol 2001; 87(5 Suppl. 1): 33-6.
 37. Ollson AG, Pears J, McKellar J, et al. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolaemia. Am J Cardiol 2001; 88(5): 504-8.
 38. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. Clin Ther 2007; 29(2): 253-60.
 39. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. Am Heart J 2008; 155(3): 584-8. Epub 2008 Jan 18.
 40. Nichols SJ, Tuzcu ME, Sipahi I, et al. Statins, High-density lipoprotein cholesterol and regression of coronary atherosclerosis. JAMA 2007; 297: 499-509.
 41. Califf R, Lokhnygina Y, Cannon CP, et al. An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. Am J Cardiol 2010; in press.

Поступила 02/08-2010

Информационное письмо Российского медицинского общества по артериальной гипертензии

Экспертный совет «Перспективы применения нового препарата Престанс»

Information Letter by the Russian Medical Society of Arterial Hypertension (RMSAH)

Expert Committee “Therapeutic potential of the new medication Prestance”

Открывая заседание совета экспертов, президент Российского медицинского общества по артериальной (РМОАГ), проф. И.Е. Чазова отметила, что артериальная гипертензия (АГ) относится к чрезвычайно важным проблемам здравоохранения большинства стран мира. Как и во многих других государствах, > 40 % взрослого населения Российской Федерации (РФ) страдают АГ, однако лечение и особенно адекватный контроль артериального давления (АД) остаются явно недостаточными.

Как повысить эффективность лечения или управление АГ? Какие препараты лучше контролируют АД? Какая позиция в современных условиях отводится комбинированной терапии в лечении АГ? Каковы перспективы применения нового фиксированного комбинированного препарата ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприла аргинина и антагониста кальция амлодипина бесилата, зарегистрированного в РФ под названием Престанс?

Эти и другие вопросы обсуждались на очередной встрече экспертов РМОАГ, которая состоялась 26 августа 2010г в Подмоскowie с участием 50 специалистов, большинство из которых являются руководителями региональных отделений общества.

Проф. О.Д. Остроумова выступила с докладом “Фиксированные комбинации — настоящее и будущее в лечении АГ”. Несовершенство ведения больных АГ обычно ассоциируются с недостаточным лечением из-за неправильного выбора препарата или дозы, отсутствия синергизма действия при использовании комбинации препаратов и проблем, связанных с приверженностью лечению. Показано, что комбинации препаратов всегда имеют преимущества в сравнении с монотерапией в снижении АД.

Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) может решить все эти проблемы, и поэтому их применение рекомендуется авторитетными экспертами в плане оптимизации лечения АГ. В последнее время было показано, что некоторые комбинации препаратов не только имеют преимущества в осу-

ществлении контроля АД, но и улучшают прогноз у лиц с установленной АГ, которая сочетается с другими заболеваниями или нет. Поскольку у врача имеется огромный выбор различных комбинаций АГП (таблица 1), то основная проблема состоит в выборе наилучшей фиксированной комбинации с наибольшими доказательствами для оптимального лечения больных АГ.

С докладом “Престанс: от механизма действия к клиническим показаниям: АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС)” выступил проф. С.В. Недогода. Как улучшить контроль АД и повысить эффективность лечения больных АГ? Предпочтение до последнего времени, и вполне заслужено, отдавалось комбинации ИАПФ с диуретиками (Д). Вместе с тем, клиническая практика и результаты нескольких клинических исследований дают веские аргументы в пользу комбинации ИАПФ и антагониста кальция (АК) амлодипина. Эти препараты широко используются врачами в монотерапии на протяжении длительного времени. Они также часто используются в клинической практике в свободной комбинации при лечении больных АГ и ИБС, особенно после завершения двух крупных международных исследований — ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease).

Представитель группы липофильных ИАПФ аргининовая соль периндоприла является не только эффективным АГП по результатам нескольких исследований, но и имеет органопротективные и благоприятные метаболические свойства. К их числу следует отнести уникальный сосудопротективный профиль, кардио-, нефро-, церебропротекцию и максимальное отношение конечного эффекта к наибольшему, что обеспечивает надежный контроль за АД в течение 24 ч после однократного приема препарата.

Благоприятное влияние на прогноз — сердечно-сосудистые эффекты ингибирования АПФ с помощью периндоприла, были установлены в 6 крупномасштабных, международных, клинических исследованиях. PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study),

EUROPA, PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction), ASCOT, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease), PEP-CHF (The Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure), в которые были включены суммарно 50824 больных АГ, ИБС, цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2). В рамках исследования EUROPA изучалось действие периндоприла на эндотелий-зависимую дилатацию периферических артерий и некоторые маркеры воспаления и тромбообразования. Благоприятное действие периндоприла помимо снижения АД было связано с влиянием на состояние сосудистого эндотелия, нарушение функции которого присутствует у больных ИБС.

Амлодипин относится к АК группы дигидропиридинов длительного действия и вызывает выраженную дилатацию коронарных и периферических артерий. Препарат препятствует трансмембранному току ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, причем обладая большей селективностью к гладкомышечным клеткам сосудов, чем сердечным клеткам, он снижает периферическое сосудистое сопротивление без влияния на проводящую систему или сократительную способность миокарда.

В целом ряде клинических исследований было показано, что амлодипин эффективно контролирует АД и относится к числу наиболее изученных АК в различных клинических ситуациях. Наряду с оценкой АД-снижающих эффектов активно изучались сосудопротективные и антиатеросклеротические свойства этого АК. Были проведены два исследования: PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism), CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) с применением методов, визуализирующих сосудистую стенку. В них у больных ИБС оценивалось влияние амлодипина на развитие атеросклероза. С точки зрения снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшения прогноза при АГ (основная цель в лечении этого заболевания) этот препарат продемонстрировал большой протективный потенциал в таких сравнительных исследованиях как ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), ASCOT, ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension).

По результатам этих и других контролируемых исследований эксперты Европейского общества АГ/Европейского общества кардиологов внесли в рекомендации наличие атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных

АГ в качестве одного из показаний для первоочередного назначения АК. Доказанные антиишемические и антиатеросклеротические свойства амлодипина позволяют его рекомендовать для контроля АД у больных АГ в сочетании с ИБС.

“Анализ доказательной базы по Престансу” представил проф. Ю.А. Карпов. Недавно в арсенале АГП появилась фиксированная комбинация ИАПФ Престариума А и АК амлодипина (Престанс; доступные дозы 5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг и 10/10 мг). Комбинация ИАПФ и АК — это прежде всего выраженный антигипертензивный эффект, что крайне полезно в ситуации недостаточного контроля АД. Уже сейчас есть результаты двух крупных исследований в реальной клинической практике, в которых получен опыт применения Престанса. Первое крупное исследование STRONG (SafeTy & efficacy analysis of coveRsyd amlodipine in uncOntrolled and Newly diaGnosed hypertension), в котором изучалось антигипертензивное действие фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных неконтролируемой АГ, выявило значительное снижение АД. В другом исследовании также были показаны благоприятные эффекты Престанса в разных дозах в различных клинических ситуациях. Представляет интерес отдельный анализ эффективности Престанса у больных с неэффективной ранее комбинированной терапией (субанализ исследования STRONG). Основные данные этих исследований представлены в таблице 2.

Усиление АД-снижающего действия при использовании этой комбинации сопровождается уменьшением частоты возникновения нежелательных реакций, в частности отеков голеней, характерных для дигидропиридиновых АК. Имеются данные о том, что кашель, ассоциированный с приемом ИАПФ, также ослабляется АК, включая амлодипин.

Большое практическое значение для понимания позиции Престанса в лечении больных АГ будут иметь результаты начинающегося осенью 2010г. первого Российского исследования ПРОРЫВ (Престанс в лечении неконтролируемой артериальной гипертонии — реальный шанс в улучшении контроля артериального давления). Цель программы — продемонстрировать эффективность и безопасность фиксированной комбинации Престанс у различных групп больных неконтролируемой АГ в достижении контроля АД. В программу предполагается включить > 4000 больных в разных регионах РФ. Представляет интерес алгоритм выбора дозы Престанса в зависимости от проводившейся ранее терапии (таблица 3), что может иметь практическое значение.

Особенностью программы является наличие 3 субисследований, в которых будут изучены осо-

Таблица 1

Рекомендации РМОАГ/ВНОК по АГ 2010: преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций АГП

ИАПФ + ТД	ИАПФ + АК	БРА + ТД	БРА + АК
ХСН	ИБС	ХСН	ИБС
Диабетическая и недиабетическая нефропатия	ГЛЖ	Диабетическая и недиабетическая нефропатия	ГЛЖ
МАУ	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	МАУ	Атеросклероз сонных и коронарных артерий
ГЛЖ	Дислипидемия	ГЛЖ	Дислипидемия
СД	СД	СД	СД
МС	МС	МС	МС
Пожилые	Пожилые	Пожилые	Пожилые
ИСАГ	ИСАГ	ИСАГ	ИСАГ
		Кашель при приеме ИАПФ	Кашель при приеме ИАПФ
АК + ТД	АК + β-АБ	ТД + β-АБ	
ИСАГ	ИБС	ХСН	
Пожилые	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	Перенесенный ИМ	
ИБС	Тахикардия	Тахикардия	
	ИСАГ	Пожилые	
	Пожилые		
	Беременность		

Таблица 2

Престанс: крупномасштабные клинические исследования реальной практики при АГ

Исследования	Кол-во больных, n	Длит-ность, мес.	Исх. АД, мм рт.ст.	Пер./Амл., доза, мг	Достигнутое АД, мм рт.ст.	Контроль АД
STRONG ¹	1250	2	167/101	4/5	125/78	66,1%
SYMBIO ²	2132	3	159/94	5/5	133/81	74,0%
				5/10		
				10/5		
				10/10		
GIRISH et al ³	855	2		4,5		80,5%
	654 монотерапия	-	165/100	-	135/83	82,1%
	201 комбинация	-	167/99	-	133/83	75,6%

Примечание: ¹ Bahl VK, et al. Management of hypertension with the fixed combination of perindipril and amlodipine in daily clinical practice. Results from the STRONG prospective, Observational, Multicenter Study. Cardiovasc Drug 2009; 9(3): 136-42.

² SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure-lowering therapy with fixed combination perindipril/amlodipine. ESH 2010.

³ Girish MP, et al. Blood pressure control of fixed dose, perindipril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. ESH 2010.

бенности влияния и механизм действия Престанса. Будет оцениваться влияние комбинированного препарата на суточный профиль и вариабельность АД у 50 больных с помощью суточного мониторирования АД (СМАД); влияние Престанса на динамику сегмента ST в группе 50 больных АГ и ИБС с зарегистрированными депрессиями сегмента ST > 1 мм при мониторинге ЭКГ с помощью СМ ЭКГ; влияние на уровень центрального (в аорте) АД и скорость пульсовой волны (СПВ) у 50 больных с помощью аппланационной тонометрии с последующим расчетом центрального АД и СПВ.

Докладчик подчеркнул, что использование фиксированных комбинаций упрощает режим лечения и дополнительно решает очень важную

задачу: недавний мета-анализ клинических исследований продемонстрировал увеличение приверженности больных на 25 %, что также способствует улучшению контроля АД.

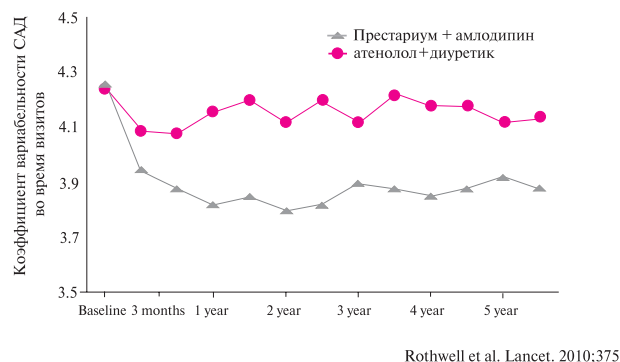
Проф. С.А. Бойцов и проф. Н.Б. Перепеч стали содокладчиками важного сообщения на тему “Возможности Престанса в лечении АГ и ИБС: достижение целевого АД и предупреждение сердечно-сосудистых осложнений”. Основной целью в лечении больных АГ, в т.ч. и в сочетании с ИБС, является максимальное снижение риска развития ССО и увеличения продолжительности жизни. Важный ориентир в достижении этой цели — снижение АД до оптимального уровня <140/90 мм рт.ст. у всех больных, включая пациентов с АГ на фоне ИБС.

Программа ПРОРЫВ: при переводе больного на Престанс в зависимости от тяжести АГ и количества принимаемых препаратов рекомендуется

- Неэффективная монотерапия — назначается Престанс 5/5 мг;
- Неэффективная комбинация 2-х препаратов — назначается Престанс 10/5 мг или 5/10 мг;
- Неэффективная комбинация 3-х препаратов — назначается Престанс 10/10 мг;
- При необходимости присоединяется Арифон ретард (тройная комбинация).

Исследование, результаты которого оказали стимулирующее влияние на процесс создания фиксированной комбинации ИАПФ Престариума А и антагониста кальция амлодипина, — это ASCOT. Проф. С.А.Бойцов остановился на результатах исследования ASCOT и его субисследований. В основном исследовании было показано снижение смертности на фоне комбинации амлодипин/Престариум; в исследовании CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) более выраженное снижение центрального АД; в исследовании ASCOT-ABPM (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Ambulatory Blood-Pressure Monitoring) — улучшение выживаемости за счет большего снижения АД ночью; в исследовании ASCOT — оценка вариабельности АД — комбинация амлодипина и Престариума больше уменьшала вариабельность АД (рисунки 1, 2).

Престанс представляет прекрасную возможность в лечении больных стабильной ИБС. У больных ИБС требуется двойная стратегия лечения, одна из которых улучшение прогноза, другая — устранение симптомов заболевания. Комбинируя два таких препарата, рутинно применяемых при ИБС, с помощью фиксированной комбинации периндоприл аргинин/амлодипин значительно упрощается лечение этих больных.

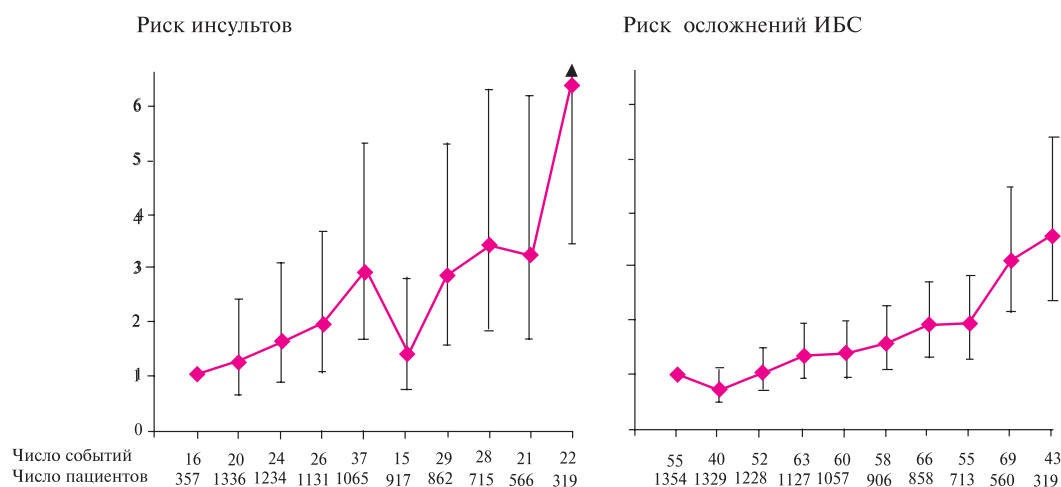


Примечание: САД — систолическое АД.

Рис. 1 Новые данные исследования ASCOT. Престариум + амлодипин в большей степени снижают вариабельность САД.

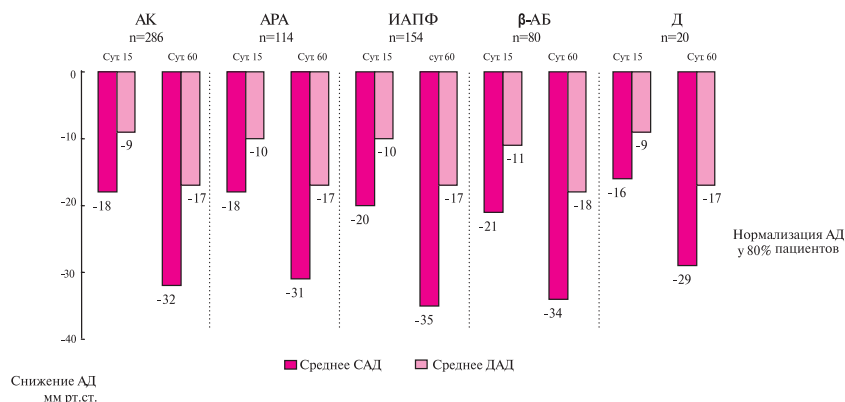
Назначая прием одной таблетки можно решить три терапевтических задачи: осуществлять контроль АД, если необходимо; уменьшить частоту приступов стенокардии и проводить вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий.

Проф. Н.Б. Перепеч отметил, что в лечении больных стабильной ИБС с приступами стенокардии, включая лиц с АГ, важное значение имеет достижение еще одной цели, помимо улучшения прогноза. Это решение проблемы обеспечения хорошего качества жизни, которое достигается



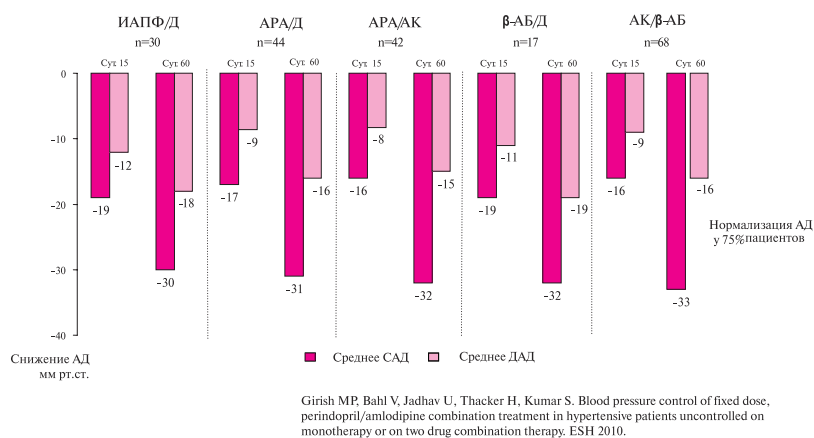
Rothwell et al. Lanc et. 2010;375:895–905.

Рис. 2 Новые данные исследования ASCOT. Повышенная вариабельность САД является сильным предиктором развития инсульта и осложнений ИБС независимо от среднего уровня АД (ОР=3,25; $p<0,0001$).



Girish MP, Bahl V, Jadhav U, Thacker H, Kumar S. Blood pressure control of fixed dose, perindopril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. ESH 2010.

Рис. 3 STRONG: эффективность Престанса в снижении АД у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей монотерапии.



Girish MP, Bahl V, Jadhav U, Thacker H, Kumar S. Blood pressure control of fixed dose, perindopril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. ESH 2010.

Рис. 4 STRONG: эффективность Престанса в снижении АД у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне применения комбинации двух препаратов.

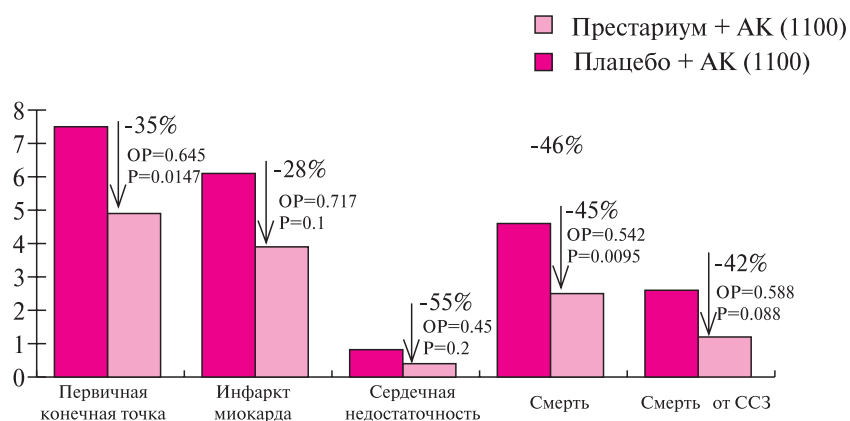


Рис. 5 EUROPA: Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС.

путем назначения антиангинальной терапии и максимальным устранением приступов стенокардии (эпизодов ишемии миокарда). В этой ситуации назначение препарата, обладающего наряду с АД-снижающим действием, дополнительно антиишемическим, увеличивает возможность достижения этих целей (рисунки 3, 4).

Имеются предварительные данные, указывающие на большее снижение риска осложнений в подгруппе больных стабильной ИБС в исследовании EUROPA на фоне ИАПФ, получавших периндоприл в комбинации с АК по сравнению с монотерапией периндоприлом или АК. Эти данные являются дополнительным

подтверждением синергичного действия периндоприла и АК у больных стабильной ИБС (рисунок 5).

В заключение проф. Карпов отметил, что результаты клинических исследований свиде-

тельствуют о перспективе широкого применения Престанса в первую очередь у больных недостаточно контролируемой АГ и высоким сердечно-сосудистым риском или сопутствующими заболеваниями (ИБС и др.).

Эксперты общества: Аксенова А.В., Амбатьелло Л.Г., Ахмеджанов Н.М., Бойцов С.А. (вице-президент), Галявич А.С., Гринишина Ю.В., Демидов А.А., Жияев Е.В., Калинина А.М., Карпов Ю.А. (вице-президент), Козиолова Н.А., Комиссаренко И.А., Леонова М.В., Литвин А.Ю., Максимов Н.И., Морозова Т.Е., Небиеридзе Д.В., Недбайкин А.М., Недогода С.В., Остроумова О.Д. (вице-президент), Ощепкова Е.В., Перепеч Н.Б., Петричко Т.А., Потешкина Н.Г., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Фурменко Г.И., Хадзегова А.Б., Чазова И.Е. (президент), Чернявская Т.К., Чукаева И.И., Шальнова С.А.

Поступила 27/09-2010



АСПИРИН КАРДИО®
СПЕЦИАЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ АСПИРИН

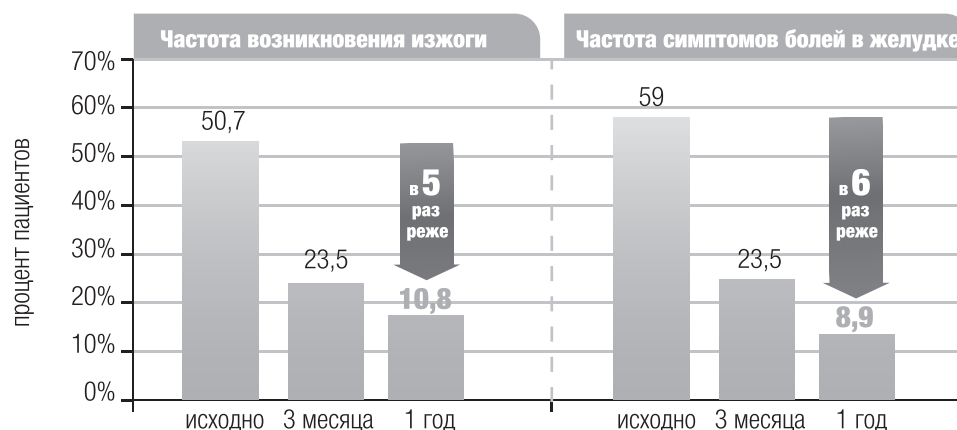


ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио) 	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	При длительной терапии: на 72% достоверно снижает количество жалоб на изжогу, на 81% уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения ¹
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск ulcerогенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть в 40 раз больше ² Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы ³
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска ⁴



АСПИРИН® КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК¹



1. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003; 92: 501-21. 2. Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998;11:205-16. 3. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993;15(2):314-20. 4. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002;36(1):163-6.

