

Российское кардиологическое общество

Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

www.roscardio.ru

№ 4, 2015

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

КСЕНАЛТЕН®

Орлистат

Для уменьшения
и поддержания массы тела



- ✓ Физиологическое похудение без стресса и удержание достигнутого результата
- ✓ Формирование правильного пищевого поведения
- ✓ Снижение уровня холестерина в крови
- ✓ Снижение риска развития сопутствующих заболеваний
- ✓ На 40% доступнее оригинального препарата

Форма выпуска: капсулы 120 мг №21; №42; №84

Орлистат с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату по доступной цене

Российское кардиологическое общество

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в SCOPUS
Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 1,819
импакт-фактор (2014) 0,866

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: www.rosocardio.ru

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

Информация о подписке: www.rosocardio.ru

Подписка через Интернет, архивные номера:
www.akc.ru/rucont/itm/242762
www.rucont.ru/efd/242762?cldren=0

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка (International subscription):
"МК-Periodica" partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru, www.periodicals.ru

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

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

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

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 14 4'2015 / Vol.14 4'2015

Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

Заместители главного редактора

Бузиашвили Ю. И. (Москва),

Вёрткин А. Л. (Москва)

Ответственный секретарь

Киселева Н. В. (Москва)

Ответственный редактор номера

Шальнова С. А. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галъевич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Тюрин В. П. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газиантеп, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. Б. (Тбилиси, Грузия)

Редактор

Киселева Н. В. (Москва)

Шеф-редактор

Родионова Ю. В. (Москва)

Выпускающий редактор

Рыжова Е. В. (Москва)

Корректор

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

Ответственный переводчик

Таратухин Е. О. (Москва)

Компьютерная верстка

Андреева В. Ю. (Москва)

Адрес Редакции:

101990, Москва,

Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3

тел./факс: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

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

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow),

Vertkin A. L. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Shalnova S. A. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Weber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Zadionchenko V. C. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Matskeplishvili S. I. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)

Simonova G. I. (Novosibirsk)

Tyurin V. P. (Moscow)

Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. E. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shlyaheto E. V. (St-Petersburg)

Batyraliev T. A. (Gaziantep, Turkey)

Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)

Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)

Chumburidze V. B. (Tbilisi, Georgia)

Senior editor

Kisseleva N. V. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Translator

Taratukhin E. O. (Moscow)

Design, desktop publishing

Andreeva V. Yu. (Moscow)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,

Moscow 101990, Russia

Tel./Fax: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

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

Содержание

Передовая статья

Оганов Р. Г.
Значение эпидемиологических исследований и доказательной медицины для клинической практики

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Никитин В. А., Гостева Е. В., Пышнограева Л. В., Васильева Л. В.
Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином в лечении больных артериальной гипертензией, сочетающейся с хронической обструктивной болезнью легких

Руксин В. В., Гришин О. В., Яценкова С. В., Онучин М. В.
Возможности применения дженерика моксонидина при повышении артериального давления

Ишемическая болезнь сердца

Мухтаренко С. Ю., Мураталиев Т. М., Неклюдова Ю. Н., Звенцова В. К., Окунова А. А.
Аффективные расстройства и качество жизни у больных коронарной болезнью сердца при различных методах лечения

Танцырева И. В., Волкова Э. Г., Левашов С. Ю., Шамурова Ю. Ю.
Моделирование 10-летней выживаемости мужчин 60 лет и старше с ишемической болезнью сердца

Тарловская Е. И., Нечаева Г. И., Мальчикова С. В., Семенкин А. А.
Прогнозирование влияния оригинального и генерического розувастатина на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца

Ожирение

Корнеева Е. В.
Профилактическое влияние орлистата на кардиоваскулярные риски у молодых пациентов с ожирением

Коморбидность

Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д., Имаева А. Э., Лукьянов М. М., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В., Ильин В. А., Либис Р. А., Минаков А. В., Невзорова В. А., Недогода С. В., Романчук С. А., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Шляхто Е. В., Бойцов С. А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ
Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска

Contents

Editorial

Oganov R. G.
Importance of the epidemiologic studies and evidence-based medicine for clinical practice

Original articles

Arterial hypertension

Nikitin V. A., Gosteva E. V., Pyshnograeva L. V., Vasilyeva L. V.
Combination therapy with bisoprolol and amlodipine in treatment of arterial hypertension patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ruksin V. V., Grishin O. V., Yashchenkova S. V., Onuchin M. B.
The use of generic moxonidine in systemic blood pressure elevation

Ischemic heart disease

Mukhtarenko S. Yu., Murataliev T. M., Neklyudova Yu. N., Zventsova V. K., Okunova A. A.
Affect disorders and life quality in coronary heart disease patients under different treatment approaches

Tancyreva I. V., Volkova E. G., Levashov S. Yu., Shamurova Yu. Yu.
Modeling of the 10-year survival of men 60 years and older, with ischemic heart disease

Tarlovskaya E. I., Nechaeva G. I., Malchikova S. V., Semekin A. A.
Prediction of the influence of original and generic rosuvastatin on direct medical costs of secondary prevention in patients with chronic types of ischemic heart disease

Obesity

Korneeva E. V.
Preventive action of orlistat on cardiovascular risks in young obesity patients

Comorbidity

Shalnova S. A., Oganov R. G., Deev A. D., Imaeva A. E., Lukyanov M. M., Artamonova G. V., Gatagonova T. M., Grinshtein Yu. I., Duplyakov D. V., Efanov A. Yu., Zhernakova Yu. V., Ilyin V. A., Libis R. A., Minakov A. V., Nevzorova V. A., Nedogoda S. V., Romanchuk S. A., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A. on behalf of the ESSE-RF study work team
Comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association

Хроническая сердечная недостаточность

Душина А. Г., Либис Р. А.

Новые возможности в лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Эпидемиология и профилактика

Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В., Ильин В. А., Конради А. О., Либис Р. А., Минаков А. В., Невзорова В. А., Недогода С. В., Оганов Р. Г., Романчук С. А., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Шляхто Е. В., Бойцов С. А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ)

Ротарь О. П., Дубинина Е. А., Орлов А. В., Либис Р. А., Исаева Е. Н., Басырова И. Р., Дупляков Д. В., Гудкова С. А., Солнцев В. Н., Алехин А. Н., Баранова Е. И., Конради А. О., Шляхто Е. В.

Эмоциональный статус и стиль питания: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге, Самаре и Оренбурге

Мнение по проблеме

Козиолова Н. А., Полянская Е. А.

Проблемы выбора антитромботической терапии у больных с клапанной фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией

Лопатин Ю. М., Лопатина Е. Ю.

Фармакоэкономические аспекты применения эплеренона при хронической сердечной недостаточности

Обзоры

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска.

Часть 1. Микробиота кишечника, возраст и пол

Димов А. С.

Теоретические аспекты (дефекты) профилактического направления в медицине (кардиологии) и их прикладное значение: критика и предложения

Самородская И. В., Болотова Е. В., Бойцов С. А.

Актуальные вопросы классификации ожирения

Chronic heart failure

Dushina A. G., Libis R. A.

New opportunities in treatment of chronic heart failure with normal ejection fraction

Epidemiology and prevention

Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Deev A. D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M., Grinshtein Yu. I., Duplyakov D. V., Efanov A. Yu., Zhernakova Yu. V., Ilyin V. A., Konradi A. O., Libis R. A., Minakov A. V., Nevzorova V. A., Nedogoda S. V., Oganov R. G., Romanchuk S. A., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A. on behalf of the ESSE-RF study workteam

Social and economic gradients of behavioral risk factors in Russian population (by the ESSE-RF study)

Rotar O. P., Dubinina E. A., Orlov A. V., Libis R. A., Isaeva E. N., Basyrova I. R., Duplyakov D. V., Gudkova S. A., Solntsev V. N., Alyokhin A. N., Baranova E. I., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.

Emotional status and food preference style: the results of the epidemiological study ESSE-RF in Saint-Petersburg, Samara and Orenburg

Opinion on a problem

Koziolova N. A., Polyanskaya E. A.

The selection problems of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation with comorbidities

Lopatin Yu. M., Lopatina E. Yu.

Pharmacoeconomic aspects of eplerenone usage in chronic heart failure

Reviews

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Boytsov S. A.

Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 1. Gut microbiota, age and sex

Dimov A. S.

Theoretical aspects (defects) of the prevention direction in medicine (cardiology) and their applied significance: critics and suggestions

Samorodskaya I. V., Bolotova E. V., Boytsov S. A.

Current issues of obesity classification

Значение эпидемиологических исследований и доказательной медицины для клинической практики

Оганов Р. Г.

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

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 4–7
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-4-7>

Поступила 15/06-2015
Принята к публикации 18/06-2015

Importance of the epidemiologic studies and evidence-based medicine for clinical practice

Oganov R. G.

FSBI “State Scientific-Prevention Center of the Prevention Medicine” of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 4–7
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-4-7>

Сегодня можно часто услышать выражение “Мы живем в век доказательной медицины”. Это действительно так, поэтому всем, кто связан с лечением и профилактикой заболеваний, необходимо знать основные принципы доказательной медицины и, главное, как их использовать на благо пациентов. При этом следует отметить, что доказательная медицина, клиническая фармакология и эпидемиология неинфекционных заболеваний тесно между собой связаны, и многие положения являются общими.

Доказательная медицина развивалась, в т.ч. на основе эпидемиологических исследований. Многие ее термины и методы взяты из эпидемиологии инфекционных и особенно неинфекционных заболеваний. Проведение эпидемиологических исследований — это практически постановка диагноза на популяционном уровне. Их значение не ограничивается изучением распространенности заболеваний и их осложнений, а позволяет: выявлять факторы (факторы риска), способствующие и препятствующие возникновению и распространению заболеваний; оценивать количественный вклад этих факторов в развитие заболеваний и их дальнейшее течение; стратифицировать популяцию по степени риска и определять прогноз; разрабатывать стратегии целенаправленной профилактики; мониторировать уровень факторов риска и по их динамике оценивать эффективность проводимых профилактических программ, не дожидаясь изменения

заболеваемости или смертности (“жестких” конечных точек); планировать клинические исследования; формулировать, проверять гипотезы.

Именно во многом, благодаря эпидемиологическим исследованиям было доказано значение курения, дислипидемии, особенностей питания, физической активности и других факторов в развитии эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний, и разработаны рекомендации по оценке прогноза, первичной и вторичной профилактике этих заболеваний как на популяционном, так и индивидуальном уровнях.

Необходимо иметь в виду, что использование различных факторов (социальные, генетические, поведенческие) для оценки риска позволит определить степень риска, однако реализуется этот риск или нет, когда и у кого конкретно в популяции, в настоящее время предсказать невозможно.

Недостаточное знание основ эпидемиологических исследований приводит к тому, что нередко их отождествляют с массовыми обследованиями. Однако далеко не все массовые обследования являются эпидемиологическими исследованиями, также как не все эпидемиологические исследования должны быть массовыми. Все определяет методология проведения исследования. Необходимо выделить следующие минимальные требования к эпидемиологическим исследованиям:

— если выборка участников не сплошная, то она должна быть случайной и репрезентивной

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 623-93-84

e-mail: oganov@gnicpm.ru

[Оганов Р. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с., руководитель отдела профилактики коморбидных состояний].

по основным характеристикам той популяции, которую хотим изучать;

— отклик обследуемой популяции должен быть высоким, хотя бы не менее 70%, потому что первыми на приглашение к обследованию чаще приходят лица, уже имеющие симптомы заболевания, что может привести к неправильному заключению о ситуации среди всей популяции;

— методы обследования должны быть заранее четко определены и стандартизированы, особенно если в исследовании принимают участие различные группы врачей;

— анализ полученных результатов следует проводить по единой, заранее определенной методологии, лучше в одном центре и независимыми экспертами.

К сожалению, даже эти минимальные требования часто не выполняются при проведении исследований, претендующих на эпидемиологические, что связано во многом с недостаточным обучением основам эпидемиологии неинфекционных заболеваний на всех уровнях медицинского образования.

Эпидемиологические исследования могут стать основанием для выполнения клинических исследований, однако они не могут служить гарантией того, что используемое лечение будет эффективным. Примером могут служить такие факторы риска, роль которых в развитии сердечно-сосудистых заболеваний доказана в эпидемиологических исследованиях: окислительный стресс, гипергомоцистеинемия, воспаление, инфекции, дефицит половых гормонов, низкий холестерин липопротеидов высокой плотности, в то же время клинические исследования по коррекции этих факторов риска, несмотря на снижение их уровня, не дали достоверных положительных результатов, а в некоторых случаях привели к парадоксальным эффектам как гормонально-заместительная терапия у женщин.

Доказательная медицина, а точнее медицина, основанная на доказательствах, не рассматривается как новая наука, а скорее является новой технологией сбора, анализа и интерпретации научной информации для выбора оптимальных методов диагностики, лечения и профилактики, прежде всего в клинической практике. Однако это не исключает использование принципов доказательной медицины в других областях медицины, включая общественное здоровье и организацию здравоохранения, принимая во внимание возможные ограничения.

Переход от, так называемой, медицины “импрессионистской”, основанной на мнении и впечатлении, к “доказательной” медицине, основанной на доказательствах, обусловлен объективными причинами:

• Значительное увеличение объема и доступа к научной информации. Сегодня в области

кардиологии издаются десятки журналов на русском и иностранных языках. Огромное количество статей, посвященных сердечно-сосудистым проблемам, печатаются в журналах, не имеющих прямого отношения к кардиологии. Освоить этот огромный поток информации, иногда противоречивый, невозможно даже специалистам узкого профиля, не говоря уже о врачах практического здравоохранения. Более того, быстро растущая доступность интернета, открывает безграничные возможности к доступу информации независимо от того, где человек проживает. Все это создает необходимость в своевременном объективном анализе, обобщении имеющейся информации и представлении ее в доступном виде для большинства врачей и научных работников. При этом возникает необходимость для врачей в приобретении знаний и умений в поиске и критической объективной оценке имеющейся научной информации.

• Быстрый рост расходов на здравоохранение, в связи с появлением новых, как правило, дорогих методов диагностики, лечения, профилактики и производства лекарственных препаратов. Возникают нехватка средств и необходимость в выборе наиболее эффективных и экономически доступных методов лечения и лекарственных препаратов. Появление дженериков, лоббирование фармацевтических компаний сильно осложняют ситуацию. Возникает потребность оценивать не стоимость таблетки, а стоимость эффекта, т.е. достижение желаемого результата; например, целевого уровня артериального давления или холестерина.

Основой доказательной медицины являются клинические исследования, результаты которых служат материалом для систематизированных обзоров, мета-анализов и разработки на их базе клинических рекомендаций (руководств) для широкого практического применения. Наибольшую доказательную силу имеют рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые (или сравнительные с общепризнанным стандартом) клинические исследования.

Признавая несомненную ценность клинических исследований в поиске эффективных и безопасных методов лечения и профилактики, не следует забывать об их ограничениях. Наиболее значимыми из них являются:

— отбор пациентов с определенными показаниями и противопоказаниями. Чаще отбираются лица с высоким риском, т.к. это позволяет быстрее получить достоверные результаты. Однако экстраполяция этих результатов на лиц с другим уровнем риска вызывает сомнения;

— лечебные программы в исследованиях часто отличаются от таковых в реальной клинической практике;

— приверженность больных лечению в исследованиях обычно выше, чем в реальной практике;

— рандомизированные, контролируемые, клинические исследования продолжаются ограниченное время (3-5 лет), а лечить кардиологического больного приходится всю его жизнь. Поэтому дополнительные эффекты как негативные, так и положительные, могут появиться после окончания исследования.

В дополнение к выше сказанному следует помнить, что все крупные клинические исследования финансируются фармацевтическими компаниями. Поэтому если при оценке эффективности лекарств будут учитываться только их результаты, то со временем клиническая медицина будет основываться не на патофизиологии, эпидемиологии и клиническом опыте врачей, а на результатах тех исследований, которые выбрала фармацевтическая индустрия, исходя во многом из собственных финансовых интересов. Это нисколько не умаляет позитивную роль фарминдустрии в разработке и выборе эффективных методов лечения. Без ее участия появление доказательной медицины вряд ли было бы сегодня возможным, но конфликт интересов все-таки существует, и его надо учитывать.

Результаты разных клинических исследований обычно обобщаются в обзорах, что позволяет быстро получить представление об интересующем вопросе. Наиболее объективную информацию дают, так называемые, систематизированные обзоры (systematic review), которые практически являются научными исследованиями; материалом для них служат результаты клинических исследований. Основным требованием, определяющим объективность и качество этих обзоров, является анализ всех качественных, оригинальных исследований с положительными и отрицательными результатами, посвященных изучаемой проблеме. Количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех изученных исследований, проводится с помощью мета-анализа.

Мета-анализ — это статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований. Информативность мета-анализа зависит от качества систематизированного обзора, на основании которого он проводится.

Как следует относиться к результатам мета-анализа:

- выполненный на основе качественного систематизированного обзора, дает достаточно надежную оценку эффективности вмешательства или возможность сформулировать вопросы для дальнейшего изучения;

- не гарантирован от ошибок, зависит от качества изучавшихся клинических исследований, поэ-

тому не является основанием для принятия окончательного решения;

- позволяет получить ответ лишь на четко сформулированный вопрос;

- отрицательный результат не означает, что данное вмешательство вообще бесполезно. Оно может оказаться эффективным при лечении других групп больных.

Результаты клинических исследований и мета-анализов используются при написании клинических рекомендаций (руководств).

Клинические рекомендации (руководства) — это систематически разрабатываемые положения, цель которых представить все существующие доказательства по определенной проблеме, чтобы помочь врачу оценить пользу и риск предполагаемых методов диагностики и лечения. Клинические рекомендации разрабатываются профессиональными медицинскими организациями (обществами, ассоциациями) и предназначаются, в первую очередь, для врачей, а также и для организаторов здравоохранения.

Клинические рекомендации нередко путают со стандартами медицинской помощи. По этому поводу четко высказалась министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова “Хочу сказать, что стандарты — это не документы, по которым лечат врачи, это медико-экономические документы для организаторов здравоохранения, которые позволяют обосновать финансовую насыщенность системы и прийти к бездефицитной финансово-экономической системе охраны здоровья граждан”.

Доказательная сила рекомендаций оценивается в соответствии с классом (I, IIa, IIb, III) и уровнем доказательств (A, B, C). Самый высокий уровень рекомендаций — I, A.

Необходимо напомнить, что клинические рекомендации относятся к “среднестатистическому” пациенту, а врач лечит индивидуального больного. Поэтому не следует переоценивать значение руководств и недооценивать знания и клинический опыт врача.

Клинические рекомендации не имеют формальной, юридической силы, а являются инструментом, помогающим врачам сделать оптимальный, терапевтический выбор. Однако они могут использоваться при решении вопросов о правильности лечения, в т. ч. и в суде.

Задача врачей и исследователей, готовящих рекомендации, объективно представить все, имеющее надежную доказательную базу, методы диагностики и лечения. Согласовать клинические рекомендации с экономическими, кадровыми и другими особенностями конкретной системы здравоохранения — задача руководителей органов здравоохранения и правительства.

Рекомендации дополняют, а не заменяют клиническое мышление и опыт. Они должны воспри-

ниматься как общее руководство, а решение об оптимальном лечении конкретного больного, в конечном счете, принимает лечащий врач, учитывая все особенности этого пациента.

Использование принципов доказательной медицины предполагают сочетание индивидуального клинического опыта врача и оптимальных объективных доказательств, полученных путем систе-

матизированного анализа клинических исследований.

Каждый лечащий врач, организатор здравоохранения, специалист в области общественного здоровья должен знать основные принципы доказательной медицины, что, несомненно, повысит эффективность его повседневной работы на благо здоровья населения.

Литература

1. Vlassov VM. Epidemiology. Moscow. "Geotar-Media" 2004; 464 p. Russian (Власов В. М. Эпидемиология. Москва. "Гэотар-Медиа" 2004; 464 с).
2. Greenhalgh T. The basics for evidence-based medicine. Translation from English, Third edition. Moscow. "Geotar-Media" 2008; 288 p. Russian (Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Перевод с английского, 3-е издание. Москва. "Гэотар-Медиа" 2008; 288 с).
3. Bases for evidence-based medicine. Ed. R. G. Oganov. M. Silicea-Poligraph 2010; 136 p. Russian (Основы доказательной медицины (под ред. Р. Г. Оганова). М. Силиция-Полиграф 2010; 136 с).
4. General epidemiology with bases for evidence-based medicine (Eds. V. I. Pokrovsky, N. I. Briko). M. Geotar-Media 2010; 400 p. Russian (Общая эпидемиология с основами доказательной медицины (под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико). М. Гэотар-Медиа 2010; 400 с).

Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином в лечении больных артериальной гипертензией, сочетающейся с хронической обструктивной болезнью легких

Никитин В. А.¹, Гостева Е. В.^{1,2}, Пышнограева Л. В.², Васильева Л. В.¹

¹ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Воронеж, Россия; ²Городская клиническая больница № 20. Воронеж, Россия

Цель. Оценить эффективность применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Проведено исследование 38 больных АГ 1-2 степени с ХОБЛ 2 степени в стадии ремиссии. В качестве антигипертензивного препарата использовалась комбинация бисопролол + амлодипин. Исходно и после 12 нед. терапии больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), оценивали функцию внешнего дыхания.

Результаты. Через 12 нед. терапии продолжили прием препарата 34 (89,5%) пациента. Терапия обеспечивала достижение целевых значений АД у 32 (84,2%) человек при средней дозе 7,5/10 мг/сут. Анализ СМАД демонстрирует стабильность антигипертензивного действия и значимое улучшение показателей при длительном применении бисопролола + амлодипин. На фоне лечения отмечена тенденция

к нормализации диастолической функции сердца. При оценке показателей функции внешнего дыхания до и через 12 нед. терапии статистически значимых различий не получено, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния комбинированного препарата на бронхиальную проходимость.

Заключение. Полученные результаты подтверждают целесообразность использования комбинированной терапии у больных АГ с сопутствующей ХОБЛ.

Ключевые слова: бисопролол, амлодипин, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 8–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-8-12>

Поступила 02/03-2015

Принята к публикации 03/06-2015

Combination therapy with bisoprolol and amlodipine in treatment of arterial hypertension patients with chronic obstructive pulmonary disease

Nikitin V. A.¹, Gosteva E. V.^{1,2}, Pyshnograeva L. V.², Vasilyeva L. V.¹

¹SBEI HPE Voronezh State Medical Academy of the Healthcare Ministry. Voronezh, Russia; ²City Clinical Hospital №20. Voronezh, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of fixed combination of bisoprolol and amlodipine in arterial hypertension (AH) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. The study of 38 patients performed with AH of 1-2 grades and COPD of the 2nd grade of severity, in remission. As antihypertensive drug the combination of bisoprolol and amlodipine was used. At the baseline and in 12 weeks of therapy the patients underwent 24-hour blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography (EchoCG), spirometry.

Results. In 12 weeks of therapy 34 (89,5%) patients continued taking the drug. Therapy led to target BP values in 32 (84,2%) of patients with average daily dosage 7,5/10 mg. ABPM analysis demonstrates the stability of antihypertensive effect and significant improvement of the

parameters in long-term usage of bisoprolol+amlodipine. At the background of treatment there was tendency for normalization of diastolic heart function. In evaluation of spirometry tests before and after 12 weeks of therapy there were no any significant differences in values that means absence of negative influence of combination drug on bronchial conduction.

Conclusion. The results confirm the significance of combination therapy usage in AH with COPD.

Key words: bisoprolol, amlodipine, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 8–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-8-12>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АДср — среднее АД, Вар — вариабельность, ВУП — время утреннего подъема, ДАД — диастолическое АД, ЖЕЛ (VC) — жизненная емкость легких, ИВ — индекс времени, МОС25, МОС50, МОС75 (MEF25, MEF50, MEF75) — максимальная объемная скорость при выдохе 25%, 50%, 75% форсированной жизненной емкости легких, ОФВ1 (FEV1) — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ1/ЖЕЛ (FEV1/VC) — индекс Тиффно, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПОС (PEF) — пиковая объемная скорость выдоха, РКО — Российское кардиологическое общество, САД — систолическое АД, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование АД, СНС — степень ночного снижения АД, СУП — скорость утреннего подъема, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ (FVC) — форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — β-адреноблокаторы, Va — фракция систолы предсердий, Ve — фракция быстрого наполнения левого желудочка.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 3485797

e-mail: yanavrn@yandex.ru,

[Никитин В. А. — ассистент, Гостева Е. В. — ¹доцент, ²врач функциональной диагностики городской клинической больницы № 20, Пышнограева Л. В. — заместитель главного врача по медицинской части, врач-кардиолог, Васильева Л. В. — заведующая кафедрой].

Патологии сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем являются самыми распространенными заболеваниями в настоящее время. Сердечно-сосудистая и респираторная патологии имеют общие факторы риска, патогенетические особенности развития и прогрессирования заболевания, оказывающие влияние на выбор тактики лечения больных.

По статистическим данным [1] у 61,8% больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) определяется патология сердечно-сосудистой системы, при этом частота артериальной гипертензии (АГ) колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8% до 76,3%, в среднем составляя 34,3%. Распространенность сочетания ХОБЛ у больных АГ составляет 28% [2]. Лечение таких больных остается трудной задачей, т.к. сочетание этих заболеваний приводит к значительному отягощению каждого из них [3-6].

Наиболее перспективными средствами для коррекции сосудистого повреждения, возникающего на фоне гипоксии, хронического воспаления, предупреждения поражения органов-мишеней, нарушений гемодинамики являются комбинированные препараты [5, 6].

Известно, что применение β -адреноблокаторов (β -АБ) у больных с бронхообструктивными заболеваниями ограничено их неблагоприятным влиянием на параметры функции внешнего дыхания (ФВД). Селективные β -АБ не оказывают клинически значимого влияния на параметры ФВД [7, 8]. Именно селективность β -АБ в отношении β_1 -адренорецепторов определяет низкую частоту побочных эффектов препаратов этого класса.

Бисопролол — современный β -АБ с высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов, контролирует уровень АД в течение 24 ч, нормализует вариабельность артериального давления (АД), улучшает эндотелиальную функцию, не оказывает отрицательного действия на углеводный и липидный обмены, не вызывает и не ухудшает бронхообструкцию [9].

Препаратами выбора в лечении у пациентов АГ в сочетании с ХОБЛ считают антагонисты кальция (АК) [10], т.к. они способны не только расширять артерии большого круга, но и оказывать дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения, обладают свойствами бронходилататоров [10]. Их вазодилатирующий эффект способствует коррекции нарушений легочной гемодинамики, и уменьшению дисфункции правых отделов сердца [11]. Амлодипин — наиболее изученный в контролируемых клинических испытаниях представитель данного класса антигипертензивных средств.

Фиксированный комбинированный препарат сочетает высокоселективный β -АБ — бисопролол, и пролонгированный дигидропиридиновый АК —

амлодипин, и рекомендован для применения Российским кардиологическим обществом (РКО) (2010) [12].

Цель исследования — оценить эффективность этого комбинированного препарата у больных АГ с сопутствующей ХОБЛ.

Материал и методы

В исследование были включены 38 пациентов; 26 мужчин, 12 женщин с диагнозом АГ 1-2 степеней, риском сердечно-сосудистых осложнений 2-3 с сопутствующей ХОБЛ 1-2 степени вне обострения. Средний возраст пациентов — $57,6 \pm 6,5$ лет. Длительность ХОБЛ и АГ — от 6 до 17 лет (в среднем $8,5 \pm 1,4$ года). Критерии исключения: тяжелые обострения ХОБЛ, дыхательная недостаточность III степени, пациенты с тяжелой формой данного заболевания, а также со схожими заболеваниями — бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью, злокачественными новообразованиями; хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функциональных классов по NYHA, тяжелыми неконтролируемыми сопутствующими заболеваниями и их осложнениями.

Диагноз ХОБЛ был выставлен на основании данных клинической картины (кашель, одышка, продукция мокроты), анамнеза заболевания, результатов физикального, лабораторных, функциональных методов обследования (ОФВ₁/ЖЕЛ < 70%, постбронходилатационное значение ОФВ₁ < 80% от должного) в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра (МКБ-10) (1992) и “Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких” (2011). Диагноз АГ в соответствии с “Рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии” (РКО, 2010).

Больные с сочетанием АГ и ХОБЛ для коррекции повышенных цифр АД до включения в исследование получали в виде монотерапии АК (n=9), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (n=14), диуретики (n=4), комбинированную антигипертензивную терапию двумя препаратами без β -АБ (n=6); ни у одного из них не был достигнут целевой уровень АД.

Клиническое АД (АД_{кл}) определяли в соответствии с рекомендациями РКО. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось автоматическим монитором BPLab (Россия) с интервалами регистрации АД через каждые 15 мин днем и 30 мин ночью. Нормальные значения АД соответствовали в период бодрствования < 135/85 мм рт.ст., в период сна < 120/70 мм рт.ст. [12]. При СМАД оценивали усредненные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), среднего АД (АД_{ср}), частоты сердечных сокращений (ЧСС) в разные периоды суток. “Нагрузку давлением” оценивали по индексу времени (ИВ) — процент значений АД, превышающих днем 140/90 мм рт.ст., в период сна 120/70 мм рт.ст.; вариабельность (Var) АД как стандартное отклонение от средних величин, для САД в дневное и ночное время 15 мм рт.ст., для ДАД — 14 мм рт.ст. днем и 12 мм рт.ст. ночью [12].

Степень выраженности двухфазного ритма оценивали по степени ночного снижения АД (СНС) или суточному индексу (СИ), который рассчитывали как разницу между среднедневными и среденочными показателями, выраженному в процентах к среднедневным показателям.

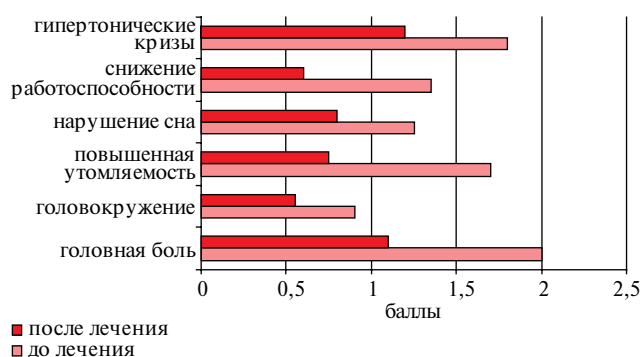


Рис. 1 Изменение показателей качества жизни после лечения комбинированным препаратом.

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне антигипертензивной терапии комбинацией бисопролола и амлодипина ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	На фоне лечения 12 нед
Среднее САД сут., мм рт.ст.	145,2±16,5	130,8±13,1*
Среднее ДАД сут., мм рт.ст.	85,7±6,9	76,4±5,8*
Вар САД сут., мм рт.ст.	18,7±4,5	15,6±2,3*
Вар ДАД сут., мм рт.ст.	15,8±3,4	12,6±2,1*
ИБ САД сут., %	57,6±9,5	33,0±7,1*
ИБ ДАД сут., %	37,1±5,2	19,8±3,8*
Среднее САД день, мм рт.ст.	149,6±15,9	135,1±12,6*
Среднее ДАД день, мм рт.ст.	90,4±6,2	80,9±6,0*
Вар САД день, мм рт.ст.	18,0±3,3	14,6±2,3*
Вар ДАД день, мм рт.ст.	15,2±3,3	11,3±2,5*
ИБ САД день, %	53,9±4,5	29,4±3,1*
ИБ ДАД день, %	39,4±3,5	20,8±4,2*
Среднее САД ночь, мм рт.ст.	132,1±17,3	123,2±14,8
Среднее ДАД ночь, мм рт.ст.	73,9±8,9	69,5±1,8
Вар САД ночь, мм рт.ст.	13,8±6,5	13,1±3,4
Вар ДАД ночь, мм рт.ст.	10,1±4,8	9,3±3,6
ИБ САД ночь, %	60,2±8,8	35,4±9,1*
ИБ ДАД ночь, %	25,7±3,2	15,6±3,3*
ЧСС, уд./мин	77,9±4,2	66,8±8,5*
ПАД, мм рт.ст., сут.	85,6±6,7	72,4±5,7*

Примечание: * — достоверность различия при $p < 0,05$.

В зависимости от СНС и типов суточных кривых АД выделяли группы больных: dipper, non-dipper, over-dipper, night-peaker [13]. Величину утреннего подъема (ВУП) АД рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч, скорость утреннего подъема (СУП) АД — как отношение величины утреннего подъема к времени роста АД. ПАД расценивали как повышенное при значениях >60 мм рт.ст. [14].

Критерием эффективности терапии по АДкл считали достижение целевых уровней АД: САД <140 , ДАД <90 мм рт.ст.; по данным СМАД — САД и ДАД 135/85 мм рт.ст. для дневного и 120/70 мм рт.ст. для ночного времени, соответственно [12].

Качество жизни оценивали методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов от 1 до 4 баллов.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили на эхосканере Vivid-3 (GE). Определяли показатели систолической и диастолической функции сердца [15]. Скорость и характер внутрисердечного кровотока, степень нарушения диастолической функции левого желудочка оценивали методом доплер-ЭхоКГ [15].

Для выявления степени нарушения бронхиальной проходимости исследовалась ФВД компьютерной флоуметрией — ATRDS-Pneumo ver. 4.3-9406-No-ArcS6-In3 с построением графика «петля поток — объем» и расчетом объемных и скоростных показателей. Показатели оценивали по системе должных величин. Определяли: жизненную емкость легких — ЖЕЛ (VC); форсированную жизненную емкость легких — ФЖЕЛ (FVC); объем форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ1 (FEV1); индекс Тиффно — ОФВ1/ЖЕЛ (FEV1/VC); пиковую объемную скорость выдоха — ПОС (PEF); максимальную объемную скорость при выдохе 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ — МОС25, МОС50, МОС75 (MEF25, MEF50, MEF 75). За норму приняты: VC $>79,8\%$ должной, FVC $>77,9\%$ должной, FEV1 $>78,7\%$ должной, FEV1/VC $>85,0\%$, PEF $>73,0\%$, MEF25 $>68,5\%$, MEF50 $>61,7\%$, MEF75 $>55,0\%$ должной.

Выбор лекарственного препарата был обусловлен повышенной исходной ЧСС в покое ($77,9 \pm 4,2$ уд./мин) и неэффективностью предшествующей монотерапии.

Результаты и обсуждение

Комбинированный препарат назначали с начальной дозы 5/5 мг/сут. до максимальной 10/10 мг/сут. Титрование дозы проводили на 2, 4, 8 нед. до достижения целевых значений АДкл. Длительность исследования составила 12 нед. При недостаточном антигипертензивном эффекте добавляли периндоприл 5-10 мг/сут.

Через 8 нед. продолжали прием препарата 34 (89,5%) пациента. Комбинированная терапия обеспечивала достижение целевых значений АД у 32 (84,2%) человек при средней дозе 7,5/10 мг/сут. За период 8 нед. из исследования выбыли 4 пациента. Причиной была низкая приверженность лечению, обусловленная недостаточной эффективностью или плохой переносимостью терапии.

При клиническом измерении АД и ЧСС после коррекции дозы до 7,5/10 мг/сут. в целом по группе САД снизилось у 89,3%, ДАД — у 85,8%, ЧСС — у 98,1% больных.

При применении комбинированной терапии уменьшалась выраженность признаков, снижающих качество жизни (рисунк 1).

При корреляционном анализе выявлена достоверная взаимосвязь параметров суточного профиля АД и некоторых клинических симптомов ХОБЛ. Установлена отрицательная корреляционная зависимость между СНС САД и ДАД и частотой обострения ХОБЛ ($r = -0,36$), и положительная корреляционная связь между Вар САД ($r = 0,31$), ДАД ($r = 0,34$) и частой обострения ХОБЛ.

Суточный профиль АД оценивали с помощью СМАД (таблица 1).

На 12 нед. среднесуточное САД снизилось на 14,4 мм рт.ст. ($p<0,05$), САД в дневные и ночные часы на 14,5 ($p<0,05$) и 8,9 мм рт.ст., соответственно. Отмечено также статистически значимое снижение ДАД: среднесуточного на 9,3 мм рт.ст. ($p<0,05$), среднедневного на 9,5 ($p<0,05$), средненочного на 4,4 мм рт.ст. ($p>0,05$). ЧСС достоверно снизилась с $77,9\pm 4,2$ до $66,8\pm 8,5$ уд./мин, что составило 16,8% от исходной.

Через 12 нед. терапии отмечалось статистически достоверное ($p<0,05$) снижение среднесуточного (24,6% и 17,3%), среднедневного (24,5% и 18,6%) и средненочного (24,8% и 10,1%) ИВ САД и ИВ ДАД, соответственно; статистически значимую динамику имели показатели Вар САД и ДАД у лиц с повышенными ее значениями, что отражает стабилизацию гемодинамических параметров.

Анализ исходного значения ПАД ($85,6\pm 6,7$ мм рт.ст.) в целом по группе свидетельствует об умеренном повышении этого показателя. Достоверное снижение (13,2 мм рт.ст., что составляет 15,4% от исходного) ПАД является положительным результатом лечения. На фоне лечения отмечено снижение САД со $132,1\pm 17,3$ до $125,2\pm 12,8$ мм рт.ст. на 4 нед. и до $123,2\pm 14,80$ мм рт.ст. на 12 нед.; ДАД — с $73,9\pm 8,9$ до $70,2\pm 5,1$ мм рт.ст. через 4 нед. и до $69,5\pm 1,8$ мм рт.ст. на 12 нед. наблюдений, снижение СУП ДАД и САД (уменьшалась на 31,8% и 21,7%, соответственно), ВУП САД и ДАД в среднем на 37%.

В процессе лечения отмечалась нормализация суточного профиля АД (рисунок 2). Количество “dipper” увеличилось с 31% до 58%, уменьшилось количество “non-dipper” с 62% до 40%, “night-peaker” с 7% до 2%.

Анализ СМАД демонстрирует стабильность антигипертензивного действия и значимое улучшение показателей при длительном применении комбинации бисопролола и амлодипина. Возможно, это связано с отсутствием феномена “ускользания” эффекта на фоне фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. Выявлено нарастающее со временем уменьшение АД в ночные часы, что обуславливало нормализацию циркадного ритма АД и, соответственно, увеличение числа пациентов с суточным профилем “dipper”. Прогностически неблагоприятным фактором сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ рассматривается ранний утренний подъем АД, поэтому выявленное в ходе исследования изменение показателей утренней динамики САД и ДАД следует расценивать как положительный факт лечения. Особое внимание в последнее время уделяется сохранению нормальной и снижению повышенной Вар АД. Применение комбинации бисопролол + амлодипин способствовало нормализации Вар САД и ДАД у больных АГ в сочетании с ХОБЛ за отдельные периоды суток.

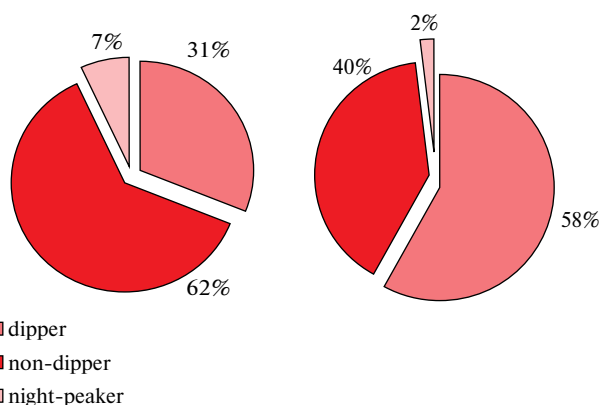


Рис. 2 Суточный профиль АД до и после 16 нед. лечения.

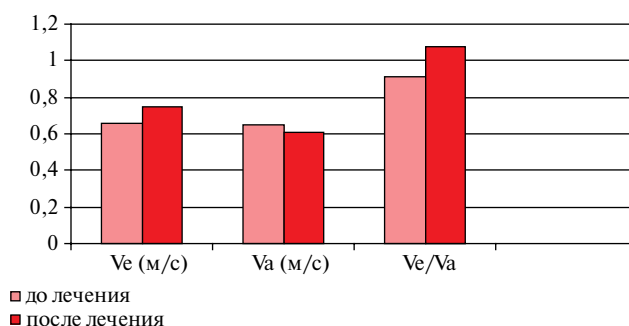


Рис. 3 Динамика показателей диастолической функции сердца.

Таблица 2

Показатели ФВД у больных АГ с ХОБЛ до лечения и после лечения

Показатели ФВД (%)	До лечения	После 16 нед. терапии
ЖЕЛ	72,74 (72,46; 77,24)	74,60 (69,84; 78,23)
ФЖЕЛ	66,14 (63,45; 68,65)	67,14 (64,32; 68,70)
ОФВ ₁	62,60 (58,13; 71,44)	64,33 (60,28; 79,44)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	64,28 (62,26; 68,65)	66,28 (59,04; 68,38)
ПОС	60,46 (57,48; 62,16)	62,18 (59,54; 73,48)
МОС ₂₅	58,64 (51,38; 62,54)	61,91 (58,35; 65,16)
МОС ₅₀	44,88 (41,33; 48,26)	45,99 (40,24; 51,18)
МОС ₇₅	46,59 (42,84; 52,48)	48,15 (41,35; 53,84)

При ЭхоКГ исследовании до лечения у 27 (71%) пациентов отмечено нарушение раннего диастолического наполнения, увеличение кровотока во время предсердной систолы, уменьшение отношения Ve/Va и увеличение времени изоволюмического расслабления. У всех пациентов с диастолической дисфункцией выше были показатели САДкл

(150,1±2,9 мм рт.ст.), ДАДкл (92,7±1,8 мм рт.ст.) и более длительный анамнез ХОБЛ по сравнению со значением по группе. На фоне комбинированного лечения достоверно увеличивалась фракция быстрого наполнения (V_e) на 13,6% и уменьшалось время изоволюмического расслабления на 11,4%, при этом отмечена тенденция к уменьшению скорости пика А на 6,6% и, соответственно, увеличивалось соотношение V_e/V_a на 18,7% (рисунок 3).

Диастолическая дисфункция может предшествовать развитию гипертрофии левого желудочка, обуславливая прогресс недостаточности кровообращения даже при нормальной систолической функции [11]. Поэтому выбор антигипертензивного средства, позитивно влияющего на диастолическую дисфункцию левого желудочка, является фактором профилактики сердечной недостаточности. Как установлено, комбинированный препарат способствовал регрессу ремоделирования сердца, заклю-

чающемуся в нормализации диастолической функции, причем эффект коррелировал с длительностью применения препарата.

В процессе лечения больным дважды проводилось исследование ФВД. Статистически значимых изменений после 12 нед. терапии не выявлено. Результаты представлены в таблице 2.

Величина прироста ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора сальбутамола составила в группах от 9,34% максимально до 7,68% минимально.

Таким образом, анализ изменений показателей ФВД у больных АГ и ХОБЛ при применении комбинированной терапии не выявил достоверной динамики значений по сравнению с исходными данными.

Таким образом, полученные результаты подтверждают целесообразность использования комбинированной терапии бисопрололом и амлодипином у больных АГ + ХОБЛ.

Литература

1. Caroli NA, Rebrov AP. Endothelial dysfunction and its clinical significance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical medicine* 2005; (9):10-6. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина* 2005; (9):10-6).
2. Mannino, Thorn D. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD *EurRespir J* 2008; 32 (4): 962-9.
3. Avdeev SN. Intensive therapy in pulmonology. Monograph/Ed. by S. N. Avdeev. Series of monographs Russian respiratory society/ Ed. by A. G. Chuchalin so 1, Chapter 6. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ed-in the Atmosphere of 2014: 153-82. Russian (Авдеев С.Н. Интенсивная терапия в пульмонологии. Монография/Под ред. С. Н. Авдеева. Серия монографий Российского респираторного общества/ под ред. А. Г. Чучалина т.1, глава 6. Обострение хронической обструктивной болезни легких. Изд-во Атмосфера 2014: 153-82).
4. Chazova IE, Ratova LG, Galavich AC, et al. Antihypertensive efficacy of calcium antagonists in patients with arterioles hypertension, depending on the risk of cardiovascular complications. *Systemic hypertension* 2008; 4: 29-32. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Галавич А.С. и др. Антигипертензивная эффективность антагонистов кальция у больных с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. *Системные гипертензии* 2008; 4: 29-32).
5. Caroli NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the place of cardiovascular disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2009; 4: 9-16. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 9-16).
6. Avdeev SN. Chronic obstructive lung disease as a systemic disease. *Pulmonology* 2007; 2: 104-16. Russian (Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь как системное заболевание. *Пульмонология* 2007; 2: 104-16).
7. Karpov YuA. Arterial hypertension in patients with concomitant conditions and diseases: how to choose the optimal treatment. *RMJ* 2008; 16(21): 1445-57. Russian (Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение. *РМЖ* 2008; 16(21): 1445-57).
8. Latysheva EA, Gendlin GE, Storchakov GI, et al. Anti-Hypertensive therapy in patients with combined hypertension and bronchial asthma. *Hypertension* 2009; 15(1): 71-7. Russian (Латышева Е.А., Гендлин Г.Е., Сторжаков Г.И. и др. Гипотензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы. *Артериальная гипертензия* 2009; 15(1): 71-7).
9. Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of singl oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 143-7.
10. Adasheva TC, Zadionchenko BC, Pavlov SV. Organoprotective and pleiotropic effects of amlodipine in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart: a Journal for practitioners* 2010; 3: 165-71. Russian (Адашева Т.В., Задюнченко В.С., Павлов С.В. Органопротективные и плейотропные эффекты амлодипина у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2010; 3: 165-71).
11. Ostroumova OD, Fomina BM, Polozova TA. Combination therapy of arterial hypertension: the best approach. *Consilium medicum* 2013; 15 (5): 9-14. Russian (Остроумова О.Д., Фомина В.М., Полосова Т.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: оптимальный подход. *Consilium medicum* 2013; 15 (5): 9-14).
12. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Systemic hypertension* 2010; 3: 3-25. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 3-25).
13. Rogosa AN, Nicholsky VP, Oshchepkova EV. Ambulatory blood pressure monitoring. Methodological issues, Ed. by G. G. Arabidze and O. Y. Atkov. M. 1997. Russian (Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование АД. Методические вопросы. Под ред. Г.Г. Арабидзе и О.Ю. Атькова. М. 1997).
14. Recommendations for treatment of hypertension ESH/ESC 2013 *Russ J Cardiol*, 2014; 1(105): 7-94. Russian (Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 1(105): 7-94).
15. Recommendations for quantification of the structure and function of the heart chambers. *Russ J Cardiol* 2012; 3(95): 1-28, Suppl. 1. Russian (Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал* 2012; 3(95): 1-28, Приложение 1).

Возможности применения дженерика моксонидина при повышении артериального давления

Руксин В. В.¹, Гришин О. В.², Яценкова С. В.³, Онучин М. В.³

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова. Санкт-Петербург, Россия; ²Поликлиника № 17. Санкт-Петербург, Россия; ³Поликлиника № 8. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить возможность применения дженерика моксонидина Тензотран для оказания неотложной медицинской помощи при повышении артериального давления (АД), не угрожающего жизни; оценить эффективность, безопасность и время наступления достаточного терапевтического эффекта препарата.

Материалы и методы. Исследование проведено на догоспитальном этапе с участием 53 пациентов с повышением АД, не угрожающим жизни. В I группу вошли пациенты с клиническими признаками гиперсимпатикотонии, во II — пациенты без признаков повышения симпатической активности.

Дженерик моксонидина назначали сублингвально однократно в дозе 0,4 мг. Определяли наличие клинических признаков высокой симпатической активности, АД, частоту сердечных сокращений, локализацию и степень выраженности головной боли, частоту нежелательных явлений.

Результаты. При оказании неотложной медицинской помощи Тензотран эффективно снижает АД и устраняет головную боль

у пациентов с признаками повышения симпатической активности. Нежелательные явления после применения Тензотран не выражены и встречаются редко.

Заключение. Подтвержденные эффективность и безопасность позволяют рекомендовать дженерик моксонидина Тензотран для оказания неотложной медицинской помощи при повышении АД, не угрожающего жизни, в амбулаторно-поликлинической практике.

Ключевые слова: повышение артериального давления, головная боль, неотложная медицинская помощь, моксонидин, Тензотран.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 13–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-13-17>

Поступила 22/07-2015

Принята к публикации 03/08-2015

The use of generic moxonidine in systemic blood pressure elevation

Ruksin V. V.¹, Grishin O. V.², Yashchenkova S. V.³, Onuchin M. B.³

¹North-Western State Medical University n.a. I. M. Mechnikov. Saint-Petersburg, Russia; ²Polyclinics №17. Saint-Petersburg, Russia; ³Polyclinics №8. Saint-Petersburg, Russia

Aim. To evaluate the opportunities of the Tenzotran generic moxonidine for urgent care in non-life-threatening blood pressure (BP) increase; to check the efficacy, safety and duration of sufficient effect onset.

Material and methods. The study is performed in pre-hospital stage with participation of 53 patients with BP increase, non-life-threatening. The 1st group consisted of the patients with clinical signs of hyper sympathetic activity, the 2nd — patients with the signs mentioned.

Moxonidine generic was prescribed sublingually once in dosage 0,4 mg. Then the signs were collected for increased sympathetic activity, BP, heart rate, localization and severity of headache, adverse events.

Results. In emergency care Tenzotran effectively decreases blood pressure and relieves headache in patients with the signs of increased sympathetic tone. Adverse events after Tenzotran use are not severe and are rare.

Conclusion. Confirmed effectiveness and safety make it possible to recommend moxonidine generic Tenzotran for emergent care in BP increase that is non-life-threatening, in outpatient care.

Key words: blood pressure increase, headache, emergency care, moxonidine, Tenzotran.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 13–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-13-17>

АГсимп. + — артериальная гипертония с признаками гиперсимпатикотонии, АГсимп. - — артериальная гипертония без признаков повышения симпатической активности, АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

В 2009г стало известно, что агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин эффективен, безопасен и может полностью заменить таблетированную лекарственную форму клонидина при оказании неотложной медицинской помощи в случаях повы-

шения артериального давления (АД) [1, 2]. В 2011г эффективность и безопасность моксонидина при неосложненных гипертензивных кризах были подтверждены в российском многоцентровом исследовании [3].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (911) 247-93-54

e-mail: ruksin@mail.ru

[Руксин В. В.* — д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи, Гришин О. В. — к.м.н., заведующий отделением скорой медицинской помощи поликлиники № 17, Яценкова С. В. — главный врач поликлиники № 8, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Невского района, Онучин М. В. — врач отделения скорой помощи поликлиники №8].

Помимо оригинального моксонидина, с которым проводились эти исследования, в РФ зарегистрировано несколько дженериков. Очевидно, что возможные различия в действии препаратов, имеющих одно международное непатентованное название, могут иметь значение не только для плановой терапии, но и, особенно, для оказания неотложного медицинского пособия. Поэтому для оказания скорой медицинской помощи предпочтительно применение тех лекарственных средств, действие которых изучалось именно при неотложных состояниях.

Цель исследования — оценить возможность однократного применения дженерика моксонидина Тензотрана (компания Актавис) для оказания неотложной медицинской помощи при повышении АД, не угрожающего жизни, эффективность, безопасность и время наступления полного терапевтического эффекта при однократном сублингвальном назначении препарата.

Материал и методы

Исследование проводили на догоспитальном этапе. Участвовали пациенты, обратившиеся за неотложной медицинской помощью в связи с повышением АД.

Не включали пациентов с неотложными состояниями, угрожающими жизни, имеющих противопоказания к моксонидину, и пациентов, которые приняли любые антигипертензивные препараты перед посещением врача.

Дженерик моксонидина Тензотран в дозе 0,4 мг назначали сублингвально однократно в размельченном виде.

Всего в исследовании приняли участие 53 пациента, которые были разделены на две группы. В I группу вошли пациенты с клиническими признаками гиперсимпатикотонии (АГсимп.+), во II — пациенты без признаков повышения симпатической активности (АГсимп.-). Характеристика пациентов в группах представлена в таблице 1.

Группы были сопоставимы по представленным показателям. Большая часть пациентов имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ) 2 или 3 степени и ишемическую болезнь сердца. Всем больным проводили традиционное клиническое обследование до оказания неотложной медицинской помощи и в процессе лечения.

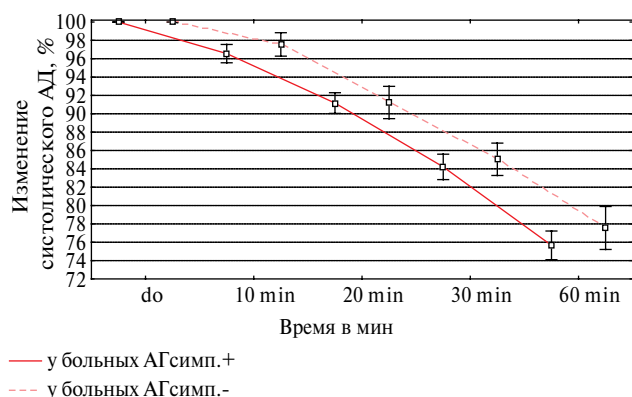


Рис. 1 Изменение систолического артериального давления, %.

Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали электрокардиограмму, АД измеряли методом Короткова (каждый раз измерения проводили трижды, учитывали минимальные значения). Эффективным и безопасным считали снижение АД не менее чем на 15%, но не более чем на 25% от исходной величины, при условии полного исчезновения или значительного уменьшения жалоб [4, 5].

Повышение симпатической активности диагностировали по таким клиническим признакам “вегетативной бури”, как возбуждение, гиперемия лица, сердцебиение, преимущественное повышение систолического АД с большой пульсовой разницей, увеличение ЧСС >85 уд./мин.

Оценивали выраженность головной боли по визуальной аналоговой шкале (visual analog scale) [6].

Статистическая обработка. При статистической обработке использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows 8.0.550. Проверка эмпирического закона распределения переменных показала согласие с теоретическим законом нормального распределения по Shapiro–Wilks ($p > 0,05$), поэтому для описания числовых характеристик и количественных признаков применяли среднее арифметическое и среднюю квадратическую ошибку. В качестве порогового уровня статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изменение основных показателей гемодинамики после приема Тензотрана представлены в таблице 2.

Тензотран достоверно снижает систолическое и диастолическое АД и ЧСС уже через 30 мин после сублингвального приема, но максимальная антигипертензивная активность препарата развивалась в интервале 30–60 мин у пациентов с признаками гиперсимпатикотонии. После 60 мин дальнейшее снижение АД не имело статистической значимости.

На рисунках 1 и 2 представлена зависимость снижения АД при сублингвальном применении Тензотрана от времени и наличия признаков гиперсимпатикотонии. Антигипертензивный эффект Тензотрана наиболее выражен у пациентов с признаками гиперсимпатикотонии, при этом достаточ-

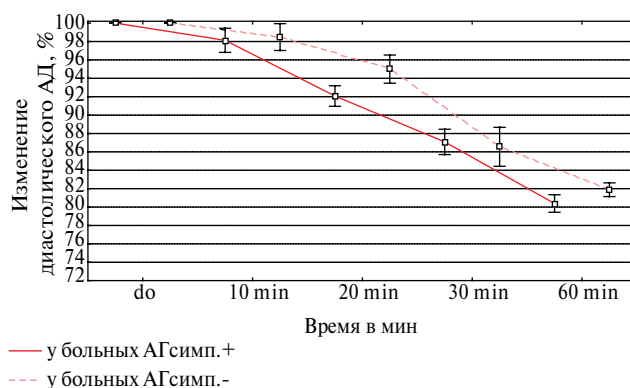


Рис. 2 Изменение диастолического артериального давления, %.

Тензотран Решение многих проблем!

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ИЗБЫТОЧНЫЙ
ВЕС

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ

САХАРНЫЙ
ДИАБЕТ

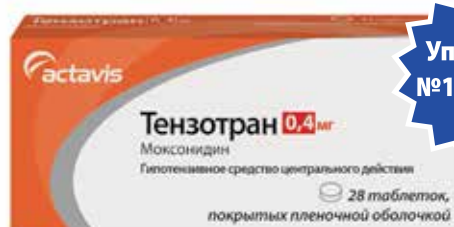


Оптимальный выбор для комбинированной терапии больных артериальной гипертензией с избыточным весом:¹

-  улучшает контроль артериального давления¹
-  снижает инсулинорезистентность¹
-  снижает риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений²



Упаковка
№14 и №28



Упаковка
№14 и №28

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Признаки повышения симпатической активности		p
	АГсмп.+ (n=29)	АГсмп.- (n=24)	
Длительность АГ, годы	20,7±1,9 (16,7-24,8)	23,2±1,9 (19,2-27,2)	p>0,05
Возраст, годы	66,9±2,5 (61,9-72,1)	68,5±2,1 (64,1-72,9)	p>0,05
Женщин	22 (75,9%)	18 (75%)	p>0,05
АГ 2 степени	21 (72,4%)	19 (79,2%)	p>0,05
АГ 3 степени	8 (27,6%)	5 (20,8%)	p>0,05
Ишемическая болезнь сердца	26 (89,7%)	21 (87,5%)	p>0,05

Таблица 2

Изменения основных показателей гемодинамики

Показатель		Время после приема Тензотрана			p<0,05
		до	30 мин	60 мин	
		1	2	3	
Систолическое АД, мм рт.ст.	АГсмп.+ (n=29)	198,6±2,7 (193,2-204,2)	167,2±2,6 (161,9-172,5)	150,7±2,2 (146,2-155,3)	1-2; 1-3; 2-3
	АГсмп.- (n=24)	199,2±2,4 (194,2-204,2)	169,6±2,1 (165,2-173,9)	155,3±1,8 (151,4-159,1)	1-2; 1-3; 2-3
Диастолическое АД, мм рт.ст.	АГсмп.+ (n=29)	110,3±1,9 (106,5-114,2)	95,9±1,3 (93,2-98,5)	87±1,2 (84,6-89,5)	1-2; 1-3; 2-3
	АГсмп.- (n=24)	113,3±1,9 (109,3-117,4)	97,5±1,3 (94,7-100,2)	91,5±1,9 (87,4-95,6)	1-2; 1-3; 2-3
ЧСС в 1 минуту, уд./мин	АГсмп.+ (n=29)	94,3±1,4 (91,4-97,2)	87,4±1,1 (85,1-89,7)	82,1±1,1 (79,8-84,4)	1-2; 1-3; 2-3
	АГсмп.- (n=24)	81,3±0,9 (79,4-83,2)	78,2±0,8 (76,6-79,7)	75,7±0,8 (74-77,3)	1-2; 1-3; 2-3

Таблица 3

Эффективность Тензотрана в зависимости от наличия признаков гиперсимпатикотонии

Время после приема Тензотрана, мин	Эффективность, %		p<0,05
	АГсмп.+ (n=29)	АГсмп.- (n=24)	
30	65,5	58,3	нд
60	89,7	58,3	1-2

Таблица 4

Уменьшение головной боли после приема Тензотрана

Группа	Тяжесть боли (в см по визуальной аналоговой шкале)		p<0,05
	до приема	через 60 мин	
	1	2	
АГсмп.+ (n=29)	4,6±0,1 (4,3-4,9)	0,2±0,09 (0,02-0,4)	1-2
АГсмп.- (n=24)	4,7±0,2 (4,3-5,1)	0,3±0,1 (0,02-0,51)	1-2

ное снижение АД происходит в промежутке между 30 и 60 мин, когда систолическое и диастолическое АД снижались на 15-25%, иными словами, эффективно и безопасно. Постепенное развитие антигипер-

пертензивного эффекта может способствовать повышению безопасности применения Тензотрана при оказании неотложной медицинской помощи. Эффективность Тензотрана в зависимости от наличия клинических проявлений гиперсимпатикотонии представлена в таблице 3.

Все 53 пациента, включенные в исследование, предъявляли жалобы на головную боль. В 44 (83%) случаях боль была тупая, в 9 (17%) — острая. Боль с преимущественной локализацией в затылочной области отмечена в 32 (60,4%), теменно-височной — в 13 (24,5%), лобно-теменной — в 6 (11,3%), была тотальной — в 2 (3,8%) случаях. Нормализация АД после приема Тензотрана сопровождалась улучшением самочувствия больных. Через 60 мин после назначения Тензотрана головная боль прошла полностью у 37 (70%) из 53 пациентов. Потребность в применении анальгетиков имела место только у 12 (22,6%) пациентов из 53. Уменьшение степени выраженности головной боли в см по визуальной аналоговой шкале после назначения Тензотрана представлены в таблице 4. Отмечается высокая эффективность Тензотрана у пациентов с головной болью, связанной с повышением АД.

В таблице 5 представлены нежелательные явления, отмеченные после однократного сублингвального

ного приема Тензотрана. Нежелательные явления при применении Тензотрана встречаются редко. Важно еще раз подчеркнуть, что случаев чрезмерного снижения АД не наблюдалось. Повторных обращений в службу скорой медицинской помощи в течение ближайших суток не отмечено.

Эффективность и безопасность позволяют использовать Тензотран для оказания неотложной медицинской помощи при повышении АД, не угрожающего жизни, в амбулаторно-поликлинической практике.

Пациентам, у которых препарат оказался эффективным при повышении АД, Тензотран может быть рекомендован врачом для оказания самопомощи в аналогичной клинической ситуации.

Заключение

Дженерик моксонидина Тензотран эффективен для оказания неотложной медицинской помощи при повышении АД у пациентов с клиническими проявлениями гиперсимпатикотонии.

Литература

1. Ruksin VV, Grishin OV, Sokolov YuV, et al. Emergency state peculiarities due to the elevation of the blood pressure, and differential prehospital therapies. Emergency medical care 2009; 10 (2): 11-21. Russian (Руксин В.В., Гришин О.В., Соколов Ю.В. и др. Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи. Скорая медицинская помощь 2009; 10 (2): 11-21).
2. Ruksin VV, Grishin OV, Kuznetsov AV, et al. Comparison of the efficacy and safety of clonidine and moxonidine for emergency care. Emergency medical care 2009; 10 (4): 13-20. Russian (Руксин В.В., Гришин О.В., Кузнецов А.В. и др. Сравнение эффективности и безопасности клонидина и моксонидина для оказания неотложной помощи. Скорая медицинская помощь 2009; 10 (4): 13-20).
3. Tereshchenko SN, Gaponova NI, Abdrakhmanov VR, et al. Randomized comparative study of the moxonidine effectiveness in patients with uncomplicated hypertensive crisis (AVES). Arterial'naya gipertenziya 2011; 7(4): 316-24. Russian (Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. и др. Рандомизированное

Таблица 5

Нежелательные явления при приеме Тензотрана (n=53)

Нежелательные явления	Число случаев
Усиление головной боли	1 (1,9%)
Ощущение жара	2 (3,8%)
Сонливость	3 (5,7%)
Сухость во рту	9 (16,9%)

После однократного сублингвального применения 0,4 мг Тензотрана плавное снижение АД нарастает к 60 мин, достаточный терапевтический эффект Тензотрана развивается в промежутке между 30 и 60 мин.

Снижение АД при назначении Тензотрана у 70% пациентов сопровождалось полным прекращением головной боли.

Нежелательные явления при однократном сублингвальном применении Тензотрана встречались редко и были выражены умеренно.

4. Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Guidelines on diagnostics and management of arterial hypertension of Russian Medical Society of Arterial Hypertension and All-Russian Society of Cardiology. System Hypertension 2010; 3: 5-27. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии 2010; 3: 5-27).
5. Battegay E, Lip G, Bakris G. Hypertensive emergencies and urgencies: Uncontrolled severe hypertension. Hypertension-Principles and Practice 2005; 651-69.
6. MacNab I. Negative disc exploration: an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty-eight patients. J Bone Joint Surg 1971; 53: 891-903.

Аффективные расстройства и качество жизни у больных коронарной болезнью сердца при различных методах лечения

Мухтаренко С. Ю., Мураталиев Т. М., Неклюдова Ю. Н., Звенцова В. К., Окунова А. А.
Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова. Бишкек,
Кыргызская Республика

Цель. Изучить частоту выявления симптомов тревожно-депрессивного спектра и качество жизни (КЖ) у больных коронарной болезнью сердца (КБС) при различных методах лечения: медикаментозной терапии (МТ) и реваскуляризации миокарда (РМ): чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) и коронарном шунтировании (КШ).

Материал и методы. Обследованы 106 больных с различными формами КБС, подтвержденной данными селективной коронароангиографии (КАГ): 54 (50,94%) больных получили МТ, 52 (49,06%) пациентам была выполнена РМ. Всех включенных в исследование пациентов анкетировали с применением скринингового опросника Московского НИИ психиатрии. Для диагностики тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), шкалу депрессии Бека (BDI), тест Спилбергера для диагностики реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности, для оценки КЖ — Модифицированный Сизтлский опросник для больных стенокардией (МСОС). При статистической обработке материала использовали программы MS Excel и STATISTICA 6,0.

Результаты. По данным скринингового опросника в общей группе обследованных 106 больных КБС симптомы тревожно-депрессивного расстройства (ТДР) отмечались у 81 (76,48%), отсутствовали

ли — у 25 (23,52%) пациентов. Более высокие показатели значений шкалы депрессии HADS отмечались в группе МТ ($7,13 \pm 3,58$) vs РМ ($5,73 \pm 3,58$) ($p < 0,05$), и BDI в группе МТ ($16,28 \pm 10,55$) vs РМ ($12,0 \pm 7,51$) ($p < 0,01$). Показатель КЖ по МСОС был достоверно выше в группе больных РМ — $27,37 \pm 4,44$, по сравнению с группой МТ — $24,2 \pm 5,63$ ($p < 0,001$). Легкая степень депрессии по BDI отмечалась чаще в группе больных МТ по сравнению с группой РМ — 46,29% vs 23,08% ($p < 0,01$).

Заключение. По данным психометрических тестов выявлена более высокая степень выраженности симптомов ТДР в группе больных МТ по сравнению с группой РМ. Показатель КЖ по МСОС в группе больных, которым была проведена РМ (ЧКВ или КШ), был достоверно выше по сравнению с группой МТ.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, тревога, депрессия, качество жизни, медикаментозная терапия, реваскуляризация миокарда.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 18–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-18-21>

Поступила 10/11-2014

Принята к публикации 01/04-2015

Affect disorders and life quality in coronary heart disease patients under different treatment approaches

Mukhtarenko S. Yu., Murataliev T. M., Neklyudova Yu. N., Zventsova V. K., Okunova A. A.
National Center of Cardiology and Therapy n.a. M. Mirrakhimov. Bishkek, Kyrgyz Republic

Aim. To study the prevalence of anxiety-depression symptoms and life quality (LQ) in coronary arteries disease patients (CHD) under a variety of treatment strategies: conservative therapy (CT) and revascularization (MR) — percutaneous intervention (PCI) and coronary bypass (CBG).

Material and methods. Totally 106 patients studied with various types of CHD, confirmed with selective coronary arteriography (CAG): 54 (50,91%) of patients underwent CT, 52 (49,06%) underwent MR. All included patients were questioned with the Score by Moscow SRI of Psychiatry. For anxiety and depression disorders we used in-hospital score of anxiety and depression (HADS), Beck depression scale (BDI), Spielberger test for diagnostics of reactive (RA) and personal (PA) anxieties, and for LQ — the Modified Seattle Questionnaire for Angina patients (MSQA). Statistics was done with MS Excel and STATISTICA 6,0 software.

Results. By the data of screening questionnaire, in the whole selection of 106 patients with CHD the signs of anxiety-depression disorder (ADD)

were marked in 81 (76,48%), were absent in 25 (23,52%) of patients. Higher values of depression by HADS were in the group of CT ($7,13 \pm 3,58$) vs MR ($5,73 \pm 3,58$) ($p < 0,05$), and BDI in the group of CT ($16,28 \pm 10,55$) vs MR ($12,0 \pm 7,51$) ($p < 0,01$). LQ parameter by MSQA was significantly higher in MR group — $27,37 \pm 4,44$, comparing to CT group — $24,2 \pm 5,63$ ($p < 0,001$). Mild level of depression by DBI was marked more frequently in CT group comparing to MR group — 46,29% vs 23,08% ($p < 0,01$).

Conclusion. By the data of psychometric tests there is higher level of ADD in the group of CT comparing to MR. LQ value by MSQA in the group of MR (PCI or CBG) was significantly higher in the group of CT.

Key words: coronary heart disease, anxiety, depression, life quality, conservative therapy, myocardial revascularization.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 18–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-18-21>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +996 (312) 68-56-95

e-mail: muhtarenko@yandex.ru

[Мухтаренко С. Ю.* — к.м.н., с.н.с. отделения КБС, врач психотерапевт, Мураталиев Т.М. — д.м.н., зав. отделением КБС, профессор кафедры терапевтических дисциплин №2 Кыргызско-Российского Славянского университета, Неклюдова Ю.Н. — н.с. отделения КБС, врач кардиолог, Звенцова В.К. — к.м.н, с.н.с. отделения КБС, врач кардиолог, Окунова А.А. — к.м.н., н.с. отделения КБС, врач кардиолог].

КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, КЖ — качество жизни, КШ — коронарное шунтирование, ЛТ — личностная тревожность, МТ — медикаментозная терапия, РМ — реваскуляризация миокарда, РТ — реактивная тревожность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТДР — тревожно-депрессивное расстройство, ФР — факторы риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BDI — шкала оценки депрессии Бека (An Inventory for Measuring Depression), HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), MCOC — Модифицированный Сизетлский опросник для больных стенокардией (Seattle modified Angina Questionnaire).

Введение

В последние годы большое внимание уделяется реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности коронарной болезнью сердца (КБС) [1]. Воздействие на модифицируемые факторы риска (ФР) и улучшение качества жизни (КЖ) — важный аспект кардиореабилитации [2, 3]. В настоящее время не вызывает сомнения факт, что в развитии ССЗ и, в частности КБС, наряду с традиционными ФР играют роль психосоциальные и психологические факторы [4]. Поэтому в последние годы вполне обосновано усиление интереса исследователей к проблеме взаимодействия психосоциальных ФР и ССЗ [5] и, в частности тревоги и депрессии [1]. Социальная значимость диагностики депрессии у больных КБС обусловлена тем, что в ряде исследований была продемонстрирована связь между степенью ее выраженности, заболеваемостью и влиянием на прогноз течения болезни [4, 6]. Следует отметить некоторые трудности в диагностике депрессии у коронарных больных в связи с личностными особенностями: алекситимией, “закрытостью”, гипернормативностью, а также феноменом стигматизации. Такие больные в ряде случаев отказываются от проведения реваскуляризации миокарда (РМ) и получают только медикаментозную терапию (МТ), что влияет на КЖ, и способствует ухудшению прогноза заболевания. Особое внимание следует уделять диагностике депрессии у больных с многососудистым поражением коронарного русла [7].

Цель — изучить частоту выявления симптомов спектра тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) и КЖ у больных КБС при различных методах лечения: МТ и РМ — чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) и коронарном шунтировании (КШ).

Материал и методы

Обследованы 106 больных с различными формами КБС, подтвержденной данными селективной коронароангиографии (КАГ): средний возраст $53,5 \pm 8,9$ лет, из них 97 (91,5%) мужчин, 9 (8,5%) женщин. 54 (50,94%) больных получили МТ, и 52 (49,06%) пациентам была выполнена РМ. ЧКВ было проведено 30 (57,7%) больным, КШ — 22 (42,3%). В исследование включали пациентов, которые проходили стационарное лечение в отделении КБС или наблюдались в поликлинике Национального Центра кардиологии и терапии. Исследование с использованием психометрических тестов проводилось спустя 6 мес. после выполнения КАГ или РМ. Всех включенных в исследование пациентов анкетировали с применением скринингового опросника Московского НИИ психиатрии Росздрава [8]. Для диагностики тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression

Scale) [9], шкалу депрессии Бека BDI (An Inventory for Measuring Depression) [10], тест Спилберга для диагностики реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности [11], для оценки КЖ — Модифицированный Сизетлский опросник для больных стенокардией MCOC (Seattle modified Angina Questionnaire) [12], ориентированный на оценку стабильности или тяжести течения стенокардии, удовлетворенности результатами лечения и получения информации от медицинского персонала о заболевании, восприятия болезни. В исследование не включали больных с выраженным органическим поражением мозга и выраженными нарушениями ритма сердца. Все больные понимали текст предложенных психометрических тестов, и самостоятельно заполняли бланки методик (тесты не адаптированы в кыргызскоязычной популяции).

Статистическую обработку материала проводили с использованием программ MS Excel и STATISTIKA 6,0. Данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения среднего (SD). Степень достоверности различий оценивали с использованием критерия t Стьюдента. Различия в показателях между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Клиническая и социально-демографическая характеристика больных по группам представлена в таблицах 1 и 2.

Группы больных, включенных в исследование, по основным клинико-лабораторным, гемодинами-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	Группы больных		Досто- верность
	МТ (n=54)	РМ (n=52)	
Возраст, годы	$54,0 \pm 9,1$	$53,0 \pm 8,7$	нд
Мужчины, n (%)	51 (94,4)	46 (88,5)	нд
Женщины, n (%)	3 (5,6)	6 (11,5)	нд
Стабильная стенокардия II-III ФК, n (%)	30 (55,6)	27 (52,0)	нд
Нестабильная стенокардия, n (%)	24 (44,4)	25 (48,0)	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	17 (31,5)	21 (40,4)	нд
ФВ ЛЖ, %	$51,8 \pm 11,7$	$54,9 \pm 9,1$	нд
Общий холестерин, ммоль/л	$4,9 \pm 1,03$	$5,04 \pm 1,15$	нд
Сахар крови, ммоль/л	$5,4 \pm 1,83$	$5,6 \pm 2,0$	нд
Медикаментозная терапия:			
антиагреганты, n (%)	52 (96,3)	51 (98,1)	нд
β-адреноблокаторы, n (%)	43 (79,6)	45 (86,5)	нд
нитраты, n (%)	28 (51,8)	25 (48,0)	нд
статины, n (%)	49 (90,7)	49 (94,2)	нд

Примечание: ФК — функциональный класс, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, нд — различия между группами не достоверны.

ческим и социально-демографическим характеристикам достоверно не различались. Не было достоверных различий и в приеме антитромбоцитарных препаратов, статинов, β -адреноблокаторов и нитратов. Данные по семейному положению интерпретировали как общий психосоциальный ФР развития и течения КБС в обеих группах [13]. Общеизвестным фактом является и то, что лица с высшим образованием более привержены к выполнению врачебных рекомендаций, в т.ч. по выполнению РМ.

По данным скринингового опросника в общей группе обследованных 106 больных КБС симптомы ТДР отмечались у 81 (76,48%), отсутствовали — у 25 (23,52%) пациентов ($p < 0,0001$). 14 (13,21%) пациентов оценили свое состояние здоровья в период обследования как “хорошее”, 76 (71,70%) — “удовлетворительное”, 16 (15,09%) — “плохое”.

Данные скринингового опросника в группах больных МТ и РМ представлены в таблице 3.

В группе больных РМ процентное соотношение наличия и отсутствия симптомов ТДР отлича-

лось от группы МТ: частота распространения симптомов ТДР была ниже в группе больных РМ по сравнению с группой МТ. Процентное соотношение данных самооценки было практически одинаковым в обеих сравниваемых группах.

У всех обследованных 106 больных КБС общий балл по шкале тревоги HADS составил $8,02 \pm 4,68$, что соответствовало умеренно выраженной тревоге, общий балл по шкале депрессии данной методики ($6,44 \pm 3,65$) указывал на отсутствие симптомов депрессии. Суммарный балл по шкале BDI $14,18 \pm 9,43$ соответствовал легкой степени депрессии. Показатель РТ теста Спилбергера $44,71 \pm 10,99$ свидетельствовал об умеренной тревожности, ЛТ $47,11 \pm 10,94$ указывал на выраженную степень тревожности. Показатель КЖ по MCOC составил $25,75 \pm 5,32$ балла.

Результаты сравнения показателей используемых психометрических тестов и значения КЖ по MCOC в группах МТ и РМ представлены в таблице 4.

Более высокие показатели значений используемых психометрических шкал HADS и BDI, теста Спилбергера отмечались в группе МТ по сравнению с группой РМ, что указывало на более выраженную степень спектра ТДР в группе больных МТ, причем различие между показателями депрессии по шкале HADS и депрессии по шкале BDI было статистически значимым. Показатель КЖ по MCOC был достоверно выше в группе больных РМ.

Данные по степени выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS в группах МТ и РМ представлены в таблице 5.

В обеих сравниваемых группах отмечается практически одинаковое процентное выражение отсутствия симптомов тревоги по шкале HADS. Умеренно выраженная тревога встречалась чаще в группе больных РМ, что согласуется с литературными данными [14, 15] о диагностируемых симптомах расстройства адаптации (с выраженным тревожным компонентом)

Таблица 2
Социально-демографическая характеристика больных

Показатели	Группы больных		Досто- верность р
	МТ (n=54)	РМ (n=52)	
Семейное положение:			
в браке, n (%)	8 (88,9)	45 (86,6)	Нд
вдовцы, n (%)	2 (3,7)	5 (9,6)	$p < 0,0006$
в разводе, n (%)	4 (7,4)	2 (3,8)	$p < 0,002$
Образование:			
незаконченное среднее, n (%)	4 (7,4)	3 (5,8)	Нд
среднее, n (%)	24 (44,4)	12 (23,1)	$p < 0,02$
незаконченное высшее, n (%)	1 (1,9)	2 (3,8)	$p < 0,02$
высшее, n (%)	25 (46,3)	35 (67,3)	$p < 0,03$
Профессиональная занятость:			
работающие, n (%)	17 (31,6)	13 (25,0)	Нд
инвалиды, n (%)	20 (37,0)	17 (32,7)	Нд
временно неработающие, n (%)	5 (9,2)	4 (7,7)	Нд
пенсионеры, n (%)	12 (22,2)	18 (34,6)	Нд

Таблица 3
Данные скринингового опросника по диагностике симптомов спектра ТДР и самооценке состояния здоровья в группах больных МТ и РМ

Группы	Скрининг		Данные самооценки		
	наличие симптомов ТДР	отсутствие симптомов ТДР	“хорошее”	“удовлетворительное”	“плохое”
МТ, n=54	44 (81,48%)	10 (18,52%)	7 (12,96%)	38 (70,37%)	9 (16,67%)
РМ, n=52	37 (71,15%)	15 (28,85%)	7 (13,46%)	38 (73,08%)	7 (13,46%)

Таблица 4
Результаты сравнения показателей шкал HADS, BDI, теста Спилбергера и КЖ по MCOC в группах больных МТ и РМ

Группы	HADS		BDI	Тест Спилбергера		КЖ по MCOC
	Т	Д		РТ	ЛТ	
МТ, n=54	$8,76 \pm 4,56$	$7,13 \pm 3,58^*$	$16,28 \pm 10,55^{\dagger}$	$45,85 \pm 12,17$	$48,02 \pm 9,96$	$24,2 \pm 5,63^{\S}$
РМ, n=52	$7,25 \pm 4,71$	$5,73 \pm 3,58^*$	$12,0 \pm 7,51^{\dagger}$	$43,52 \pm 9,49$	$46,17 \pm 11,8$	$27,37 \pm 4,44^{\S}$

Примечание: достоверность различий между группами МТ и РМ: * — $p < 0,05$; † — $p < 0,01$; § — $p < 0,001$. Т — тревога, Д — депрессия.

Таблица 5

Степень выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS в группах больных МТ и РМ

Группы	HADS					
	Тревога			депрессия		
	отсутствие 0-7	умеренная 8-10	выраженная 11 и ≥	отсутствие 0-7	умеренная 8-10	выраженная 11 и ≥
МТ, n=54	24 (44,45%)	12 (22,22%)	18 (33,33%)	31 (57,41%)*	12 (22,22%)	11 (20,37%)
РМ, n=52	25 (48,08%)	18 (34,61%)	9 (17,31%)	40 (76,92%)*	7 (13,46%)	5 (9,62%)

Примечание: достоверность различий между группами МТ и РМ: * — $p < 0,03$.

Таблица 6

Степень выраженности депрессии по шкале BDI в группах больных МТ и РМ

Группы	Степень выраженности депрессии по BDI				
	отсутствие 0-9	легкая 10-15	умеренная 16-19	выраженная 20-29	тяжелая 30-63
МТ, n=54	10 (18,52%)	25 (46,29%)*	4 (7,41%)	11 (20,37%)	4 (7,41%)
РМ, n=52	25 (48,08%)	12 (23,08%)*	4 (7,69%)	11 (21,15%)	0 (0%)

Примечание: достоверность различий между группами МТ и РМ: * — $p < 0,01$.

после КШ. Показатель тревоги по шкале HADS в группе больных РМ также согласуется с показателем РТ теста Спилберга в этой группе больных КБС (таблица 4). Отсутствие симптомов депрессии по шкале HADS отмечалось достоверно чаще в группе РМ, наличие умеренно выраженной и выраженной депрессии — чаще в группе МТ.

Данные по степени выраженности депрессии по шкале BDI в группах МТ и РМ представлены в таблице 6.

Отсутствие симптомов депрессии по шкале BDI отмечалось значительно чаще в группе РМ по сравнению с группой МТ, а наличие легкой депрессии — в группе больных МТ (различие достоверно). Частота распространения умеренной и выраженной депрессии в обеих сравниваемых группах МТ и РМ была

практически одинаковой. Симптомы тяжелой депрессии отмечались только в группе МТ.

Заключение

По данным психометрических тестов выявлена более высокая степень выраженности симптомов спектра ТДР в группе больных МТ по сравнению с группой РМ.

Показатель КЖ по МСОС в группе больных, которым была выполнена РМ (ЧКВ или КШ) был достоверно выше по сравнению с группой МТ.

При планировании лечебных и реабилитационных мероприятий необходимо учитывать личностные особенности больных КБС, которые могут оказывать определенное влияние на формирование выбора метода лечения: МТ или РМ.

Литература

- European Guidelines on cardiovascular disease prevention clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012; 33: 1635-701.
- Yusuf S, Hawkin S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937-52.
- Doletsky AA, Svet AV, Chaplygin AV. Psychological rehabilitation of cardiac patients. Cardiology and Cardiovascular Surgery 2011; 1: 31-6. Russian (Долецкий А.А., Свет А.В., Чаплыгин А.В. Психологическая реабилитация кардиологических больных. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2011; 1: 31-6).
- Rozanski A, Blumenthal JA, Karina W, et al. The Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Psychosocial Risk Factors in Cardiac Practice. JASS 2005; 45(5): 637-51.
- Dickens C, McGowan L, Persival P, et al. Depression is a risk factor for mortality after myocardial infarction: fact or artifact? JACC 2007; 49: 1834-40.
- Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2014; 129: 1350-69.
- Chernoff EI, Averin EE. Depression and cytokine activation in patients with coronary heart disease with multivessel coronary disease. Bulletin of neurology, psychiatry, neurosurgery, 2010; 6:4-8. Russian (Чернова Е.И., Аверин Е.Е. Депрессия и цитокиновая активация у больных ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарного русла. Вестник неврологии, психиатрии, нейрохирургии 2010; 6:4-8).
- Vasiuk JA, Lebedev AV, Dovzhenko TV, et al. Affective disorders in acute myocardial infarction and their possible correction tiapentine. Ter arch 2010; 10:28-33. Russian (Васюк Ю.А., Лебедев А.В., Довженко Т.В. и др. Аффективные расстройства при остром инфаркте миокарда и возможности их коррекции тиапентином. Тер архив 2010; 10: 28-33).
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983; 67: 361-70.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An Inventory for Measuring Depression. Arch Gen Psychiatr 1961; 4: 561-71.
- Hanin YL. Quick Guide to the application of the scale of reactive and personal anxiety ChD Spielberger. L.: LNIITEK 1976; 18. Russian (Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. Л.: ЛНИИТЕК 1976; 18).
- Zallesskaya YV, Noruzbaeva AN, Mirakhimov EM. Assessment of quality of life in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia, trained in special education programs. Central Asian Medical Journal 2002; 2(8): 189-93. Russian (Залеская Ю.В., Норузбаева А.Н., Миррахимов Э.М. Оценка качества жизни у пациентов с коронарной болезнью сердца и гиперлипидемией, прошедших обучение по специальной образовательной программе. Центрально-Азиатский медицинский журнал 2002; 2(8): 189-93).
- Oganov RG, Maslennikova GY. Strategies for prevention of cardiovascular diseases in the Russian Federation. Clinical Medicine 2012; 3: 4-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Клиническая медицина 2012; 3: 4-7).
- Roohafza H, Sadeghi M, Khani A, et al. Psychological state in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery or percutaneous coronary intervention and their spouses. J Nurs Pract. 2014 Apr 22. doi: 10.1111/jjn.12234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24750214>.
- Pogosova GV. Current approaches to diagnosis and treatment of depressive spectrum disorders in general practice. Methodical manual for doctors. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; Suppl: 3-24. Russian (Погосова Г.В. Современные подходы к диагностике и лечению расстройств депрессивного спектра в общей медицинской практике. Методическое пособие для врачей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; Приложение: 3-24).

Моделирование 10-летней выживаемости мужчин 60 лет и старше с ишемической болезнью сердца

Танцырева И. В., Волкова Э. Г., Левашов С. Ю., Шамурова Ю. Ю.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Челябинск, Россия

Цель. Создать модель 10-летней выживаемости у мужчин ≥ 60 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), включающую определение прогностической значимости традиционных факторов риска, показателей электрического ремоделирования миокарда и ряда других факторов, сопряженных с фатальными событиями и выживаемостью в зависимости от возраста.

Материал и методы. Когорту наблюдения составили 167 мужчин с ИБС в возрасте ≥ 60 лет (средний возраст $76,3 \pm 0,5$). Всем лицам в когорте проведено комплексное клинико-функциональное обследование сердечно-сосудистой системы, изучены показатели электрической активности миокарда — величина показателя скорости активации желудочков, показатели гетерогенности реполяризации, а также стадии выраженности электрического ремоделирования миокарда. За всеми исследуемыми вели проспективное наблюдение в течение 10 лет с анализом течения заболевания и мониторингом фатальных событий. Анализ выживаемости проводился на основе построения таблиц времен жизни с определением доли умерших, доли выживших, кумулятивной доли выживших (функции выживания), плотности вероятности смерти, функции мгновенного риска.

Результаты. Сердечно-сосудистая смертность, коэффициенты смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний, кумулятивная доля выживших, плотность вероятности смерти и функция мгновенного риска в различных возрастных группах (I группа 60-74 года и II группа ≥ 75 лет) существенно не отличались. Физическая активность и уровень холестерина липопротеинов высокой плотности $>0,6$ ммоль/л ассоциируются с увеличением выживаемости как в I возрастной группе, так и во II. Наличие арте-

риальной гипертонии в когорте мужчин с ИБС в I группе являлось предиктором фатальных исходов, и увеличивало смертность — отношение шансов (ОШ) 2,469 ($p < 0,04$). Во II возрастной группе фактором, увеличивающим смертность, являлся функциональный класс хронической сердечной недостаточности — ОШ 3,672 ($p < 0,009$). Электрическое ремоделирование миокарда у мужчин ≥ 60 лет с ИБС достоверно ассоциируется с прогнозом. К предикторам фатальных исходов среди лиц в I возрастной группы были отнесены уровень скорости активации желудочков <39 с⁻¹, ОШ 2,266 ($p < 0,044$), для лиц II возрастной группы — показатель неравномерности скорости активации желудочков — ОШ 13,632 ($p < 0,04$).

Заключение. 10-летнее проспективное наблюдение за когортой мужчин ≥ 60 лет с ИБС позволило создать модель выживаемости, позволяющую прогнозировать фатальные события, установить значимые для прогноза факторы и конкретизировать вклад отдельных факторов в развитие фатальных исходов для различных возрастных групп в рамках этой возрастной когорты.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, мужчины, пожилой возраст, факторы риска, электрическое ремоделирование сердца, прогноз выживаемости.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 22–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-22-28>

Поступила 12/01-2015

Принята к публикации 09/06-2015

Modeling of the 10-year survival of men 60 years and older, with ischemic heart disease

Tancyreva I. V., Volkova E. G., Levashov S. Yu., Shamurova Yu. Yu.

SBEI HPE "South-Ural State Medical University" of the Healthcare Ministry of Russian Federation. Chelyabinsk, Russia

Aim. To invent 10-year survival model of the men ≥ 60 y.o. with ischemic heart disease (IHD), including prognostic significance of the traditional risk factors, electric remodeling parameters of myocardium and other factors comorbid with the fatal events and survival depending on the age.

Material and methods. Study cohort consisted of 167 men with IHD at the age ≥ 60 y.o. (mean age $76,3 \pm 0,5$). All persons in the cohort underwent complex clinical and functional assessment of cardiovascular system, the parameters of electrical activity of myocardium studied — value of the ventricles activation velocity, repolarization heterogeneity, and stages of electrical remodeling severity. All participants were followed-up during 10 years with the analysis of the disease course and fatal events monitoring. Survival analysis was done on the base of tables

of lifetimes completion with the part of died, survived, of cumulative part of survived (survival function), density of the death probability, function of momentary risk.

Results. In the cohort of men ≥ 60 y.o. with IHD cardiovascular death, mortality coefficients from all cases and from cardiovascular diseases, cumulative part of the survived, density of the probability of death and the function of momentary risk in different age groups (I group 60-74 years and II group ≥ 75 years) did not differ significantly. Physical activity and high density cholesterol level $>0,6$ mmol/L are associated with the increase of survival rate in the 1st age group, as in the 2nd. Presence of arterial hypertension in IHD cohort of men was a predictor of fatal outcomes and increased mortality — odds ratio (OR) 2,469 ($p < 0,04$). In the 2nd age group the main factor increasing mortality was the functional

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (351) 232-73-71, факс: +7 (351) 232-74-82

e-mail: tancyrevaiv@mail.ru; kanc@chelsma.ru

[Танцырева И. В. — д.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии, Волкова Э. Г. — д.м.н., профессор, председатель Челябинской областной организации кардиологов и функциональных диагностов, Левашов С. Ю. — д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФДПО, Шамурова Ю. Ю. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и клинической фармакологии].

class of the heart failure — OR 3,672 ($p < 0,009$). Electrical remodeling of myocardium in men older than 60 y. with IHD does not significantly associate with prognosis. As the predictors of fatal outcomes among the persons of the 1st age group were the velocity of ventricles activation (VVA) $< 39 \text{ s}^{-1}$, OR 2,266 ($p < 0,044$), for the persons of the 2nd age group — value of heterogeneity of VVA — OR 13,632 ($p < 0,04$).

Conclusion. 10-year prospective follow-up of the men cohort ≥ 60 y.o. with IHD made it possible to create a model of survival, which makes it to

predict fatal events, to establish significant for prognosis factors and focus on the specific factors of fatal outcomes for various age groups inside this age cohort.

Key words: ischemic heart disease, men, older age, risk factors, electrical remodeling, survival prognosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 22–28
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-22-28>

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КВД — кумулятивная доля выживших, НФА — низкая физическая активность, ОШ — отношение шансов, ПВС — плотность вероятности смерти, САД — систолическое артериальное давление, САЖ — скорость активации желудочков, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смертность, ФК — функциональный класс, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭРМ — электрическое ремоделирование миокарда.

Несмотря на достижения современной медицины в вопросе снижения смертности, в т.ч. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания продолжают оставаться в числе ведущих причин сокращения численности населения развитых стран [1]. В России показатели смертности от ССЗ (ССС) особенно высоки среди мужчин старших возрастных групп и превышают аналогичные показатели в Европейских странах в $\geq 2,5$ раза [2]. В то же время задача стабильного снижения смертности от ССЗ рассматривается в настоящее время как главное условие роста продолжительности жизни россиян [3].

Известно, что до 60% смертности от ССЗ зависит от распространенности факторов риска (ФР), к которым, прежде всего, относятся артериальная гипертензия (АГ), нарушения липидного и углеводного обменов, нездоровый образ жизни [4]. В то же время влияние ФР на формирование смертности в различных популяциях может существенно отличаться. В популяции пожилых и “старых” (≥ 80 лет) людей встречается парадоксальная закономерность, когда наличие ФР снижает вероятность смерти или не изменяет ее [5]. При этом в группах лиц пожилого возраста, уже имеющих ССЗ, влияние на смертность определяется не только наличием ФР, но и их качественными и количественными характеристиками. Имеются данные о различном вкладе ФР в дифференциацию причин фатальных исходов [6].

При прогнозировании эпидемиологической ситуации у пожилых лиц с ИБС нельзя не учитывать тот факт, что вклад традиционных ФР реализуется в условиях имеющихся структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов-мишеней и, прежде всего, сердца. Эти нарушения многократно увеличивают риск неблагоприятных событий [4, 6, 7]. При оценке состояния сердечно-сосудистой системы большая роль отводится определению электрической активности сердца как одной из фундаментальных триггерных характеристик его структурно-функционального состояния. При изучении электрической активности сердца в последние годы исследователи фокусируют вни-

мание на проблеме электрического ремоделирования миокарда (ЭРМ) [8–10]. В основе ЭРМ лежат изменения ряда наиболее важных электрофизиологических феноменов [10]. В клинической практике эти феномены получают отражение при дифференцированной электрокардиографии (ЭКГ) скорость активации, реполяризации, дисперсия и гетерогенность, [8, 11] и при оценке данных ЭКГ высокого разрешения [12].

Цель исследования — создать модель 10-летней выживаемости у мужчин ≥ 60 лет с ИБС, включающую определение прогностической значимости традиционных ФР, показателей ЭРМ и ряда других факторов, сопряженных с фатальными событиями и выживаемостью в зависимости от возраста.

Материал и методы

Когорту наблюдения составили 167 мужчин в возрасте ≥ 60 лет (средний возраст $76,3 \pm 0,5$) с ИБС, включенные в исследование последовательно в течение 7 мес. одного года. Когорта была разделена на две группы с учетом возраста: I ($n=75$) — мужчины в возрасте 60–74 лет (средний возраст $70,5 \pm 0,42$) и II группа ($n=92$) — в возрасте 75–92 года (средний возраст $81,1 \pm 0,41$). В изучаемую когорту не включали пациентов, прошедших реваскуляризацию и реконструктивные операции на коронарных артериях.

Изучали частоту ФР — АГ, курение, низкая физическая активность (НФА), избыточная масса тела, сахарный диабет (СД), оценивали клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы: ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиоскопия, холтеровское мониторирование ЭКГ, биохимическое обследование — липидограмма, аполипопротеиды, гемостазиограмма, С-реактивный белок (СРБ). Показатели ЭРМ изучались по данным скоростных характеристик электрической активности желудочков (САЖ) сердца [8, 9, 11], что включало определение величины САЖ, ее локальных значений, показателя неоднородности САЖ, анализ фазы реполяризации (длительность, дисперсность). При этом по совокупности выше обозначенных параметров, устанавливали три стадии ЭРМ [8]. Наименее выраженные изменения соответствовали первой стадии, наиболее выраженные третьей.

За всеми обследуемыми было осуществлено 10-летнее проспективное наблюдение с мониторингом течения заболевания, фатальных событий. Анализ выживаемости обследованных лиц проводился на основе построения

Таблица 1

Характеристика обследованных мужчин по изучаемым параметрам в различных возрастных группах

Показатель	Возрастная группа		
	I возрастная группа (60-74 лет)	II возрастная группа (≥ 75 лет)	Вся когорта
Число больных, n	75	92	167
Возраст, $M \pm m$	70,5 $\pm$ 0,42*	81,1 $\pm$ 0,41	76,3 $\pm$ 0,5
Стенокардия n (%)	48 (64,0)	53 (57,6)	101 (60,5)
ФК стенокардии, $M \pm m$	2,67 $\pm$ 0,07	2,68 $\pm$ 0,08	2,66 $\pm$ 0,056
ИМ в анамнезе, n (%)	24(32,0)	24 (30,4)	48 (28,7)
ФК ХСН по NYHA, $M \pm m$	2,01 $\pm$ 0,09	1,95 $\pm$ 0,11	1,97 $\pm$ 0,07
Фракция выброса, %	49,88 $\pm$ 1,3	47,96 $\pm$ 1,42	48,87 $\pm$ 0,96
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (10,6)	20 (21,7)	28 (16,8)
Блокады ножек пучка Гиса, n (%)	16 (21,3)	30 (32,6)	46 (27,5)
ФР			
АГ, n (%)	53 (70,6)	70 (76,1)	123 (73,6)
Общий холестерин, моль/л	5,6 $\pm$ 0,167	5,3 $\pm$ 0,138	5,44 $\pm$ 0,107
ХС ЛВП, ммоль/л	0,47 $\pm$ 0,016	0,44 $\pm$ 0,012	0,457 $\pm$ 0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	4,7 $\pm$ 0,0163	4,45 $\pm$ 0,135	4,56 $\pm$ 0,104
СД, n (%)	6 (8,0)	8 (8,6)	14 (8,4)
Курение, n (%)	18 (24,0)	28 (30,4)	46 (27,5)
Е, $M \pm m$	26,1 $\pm$ 0,44	24,9 $\pm$ 0,34	25,4 $\pm$ 0,27
НФА, n (%)	43 (57,3)	54 (58,7)	97 (58,1)
Показатели ЭРМ			
Скорость активации, c^{-1}	41,7 $\pm$ 0,54	39,6 $\pm$ 0,65*	40,7 $\pm$ 0,43
I стадия, %	9,33 $\pm$ 3,38	2,17 $\pm$ 1,52*	5,39 $\pm$ 1,75
II стадия, %	82,6 $\pm$ 4,26	73,91 $\pm$ 4,6	78,44 $\pm$ 3,19
III стадия, %	8,0 $\pm$ 2,78	23,91 $\pm$ 4,47*	16,17 $\pm$ 2,86

Примечание: * — достоверность различия между I и II возрастными группами ($p < 0,01$). ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, Е — индекс массы тела.

Таблица 2

Коэффициенты смертности на 1 тыс. человеко-лет наблюдения

	Возрастная группа		
	I возрастная группа	II возрастная группа	Вся когорта
все причины	105,5	112,8	109,1
ССС	77,7	85,6	81,6
Хроническая ИБС	29,6	42,8	36,2
ОИМ	16,6	9,7	13,1
ОНМК	18,5	17,5	18
ЦВЗ	9,2	15,5	12,4

Примечание: ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания. ОИМ — острый ИМ, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

таблиц времен жизни с определением доли умерших, доли выживших, кумулятивной доли выживших (КДВ), плотности вероятности смерти (ПВС), функции мгновенного риска. Использовалась модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

Клинико-лабораторные показатели, функционального состояния сердечно-сосудистой системы и ФР обследованных мужчин представлены в таблице 1.

Исследуемая когорта мужчин характеризовалась высокой распространенностью ФР. При этом

статистически значимых различий в частоте ФР между сравниваемыми возрастными группами выявлено не было. В целом обследованные независимо от возраста характеризовались низким уровнем величины САЖ ($< 44 c^{-1}$) [8]. У лиц II возрастной группы, относительно более молодых, установлено достоверное снижение величин показателей САЖ ($p < 0,01$), а также увеличение доли третьей стадии ЭРМ — 8,0 $\pm$ 2,78% и 23,91 $\pm$ 4,47% ($p < 0,01$). В течение 10-летнего периода наблюдения общая смертность в когорте составила 68,8% ($n=115$), при этом ССС равнялась 75,6% ($n=87$) в общей структуре. Структура ССС была следующая: хроническая

Таблица 3

Таблица времен жизни когорты наблюдения (n=167)

Число выживших	Число умерших	Доля выживших (%)	Доля умерших (%)	Кумулятивная доля выживших (%)	m	P	m	F	m	M	m
167	6	0,036	0,964	1,000	0,000	0,039	0,013	0,033	0,013	6,212	0,653
161	13	0,081	0,919	0,964	0,014	0,088	0,019	0,076	0,021	5,404	0,641
148	25	0,169	0,831	0,886	0,025	0,117	0,025	0,166	0,033	5,062	0,751
123	17	0,138	0,862	0,737	0,034	0,078	0,021	0,134	0,032	5,389	0,616
106	16	0,151	0,849	0,635	0,037	0,117	0,020	0,147	0,037	5,417	0,715
90	11	0,122	0,878	0,539	0,039	0,068	0,017	0,117	0,035	4,444	0,000
79	9	0,114	0,886	0,473	0,039	0,049	0,016	0,109	0,036	3,333	0,000
70	10	0,143	0,857	0,419	0,038	0,059	0,017	0,138	0,044	2,222	0,000
60	8	0,133	0,867	0,359	0,037	0,029	0,015	0,129	0,045	1,111	0,000
52		0,990	0,010	0,311	0,036						

Примечание: P — плотность вероятности смерти, F — функция мгновенного риска смерти, M — медиана ожидаемого времени жизни, m — стандартная ошибка.

Таблица 4

Кумулятивная доля выживших и плотность вероятности смерти за 10-летний период

Годы наблюдения	КДВ	ПВС		
		I возрастная группа	II возрастная группа	
1	0,973	0,957	0,024	0,039
2	0,920	0,859	0,048	0,088
3	0,747	0,728	0,156	0,117
4	0,627	0,641	0,108	0,078
5	0,573	0,511	0,048	0,117
6	0,520	0,435	0,048	0,068
7	0,467	0,380	0,048	0,049
8	0,413	0,315	0,048	0,059
9	0,347	0,283	0,060	0,029
10	0,347	0,283	0,060	0,029

ИБС — 44,8% (n=39); инфаркт миокарда (ИМ) — 16,1% (n=14); острое нарушение мозгового кровообращения — 21,8% (n=19); хроническая церебральная ишемия — 14,9% (n=13). Доля ССС в общей структуре в I и II возрастных группах существенно не изменялась — 73,6% и 75,8% (p>0,05). Коэффициенты смертности на 1 тыс. человеко-лет наблюдения в возрастных группах также достоверно не отличались (p>0,05) (таблица 2).

Анализ выживаемости исследуемой когорты с построением таблиц времен жизни представлен в таблице 3. КДВ прогрессивно снижалась в течение 10-летнего наблюдения, и к концу периода наблюдения составила 0,311. При сравнении КДВ в различных по возрасту группах (по данным гистограммы эмпирических значений функции выживаемости) статистически значимых различий получено не было (p>0,005) (таблица 4). Функция выживаемости является оценкой вероятности того, что пациент “переживет” определенный условно обозначенный интервал времени. В работе установлено, что основная временная тенденция (тренд)

и вероятность “умереть” в последующий период времени у мужчин обследованной когорты как в группе лиц I группы, так и среди лиц II группы увеличивается на 3, 5 и 8 годы наблюдения (таблица 4). ПВС оказалась максимальной на 3 год наблюдения среди лиц I группы (0,156±0,039) и на 5 год наблюдения у лиц II группы (0,117±0,032).

Проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия ФР в группах наблюдения. 10-летняя выживаемость при наличии АГ составила во II группе 30,0% и 16,1% в I группе, а без АГ — 48,1% и 41,9%, соответственно (p<0,05). При наличии НФА выживаемость составила — 25,6% и 18,9%, у физически активных лиц — 46,9% и 39,5%, (p<0,05). У пациентов с пониженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) (критерий разграничения 0,6 ммоль/л) 10-летняя выживаемость составила 29,2% и 26,5%; а с уровнем ХС ЛВП >0,6 ммоль/л — 70,0% и 41,7% (p<0,05). Достоверно увеличивали выживаемость в обеих возрастных группах физическая активность и уровень ХС ЛВП >0,6 ммоль/л, а также нормаль-

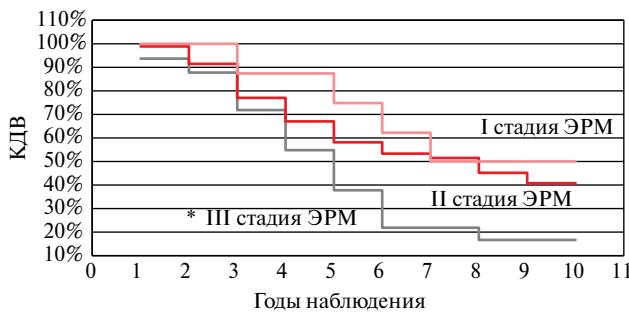


Рис. 1 КДВ за 10-летний период исследуемой когорты (n=167) с различными стадиями ЭРМ.

Примечание: * — достоверность различий между I и III, II и III стадиями ЭРМ ($p < 0,05$).

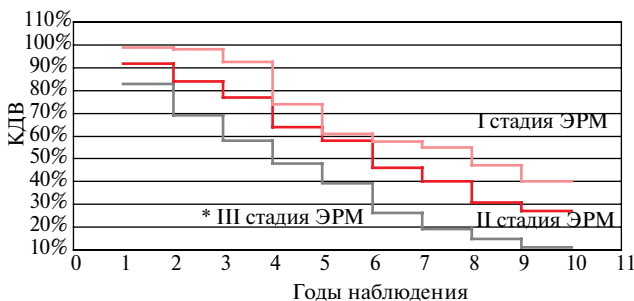


Рис. 2 КДВ за 10-летний период исследуемой когорты I возрастной группы с различными стадиями ЭРМ.

Примечание: * — достоверность различий между I и III, II и III стадиями ЭРМ ($p < 0,05$).

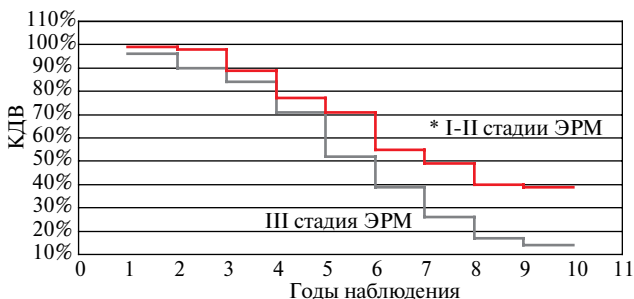


Рис. 3 КДВ за 10-летний период исследуемой когорты II возрастной группы с различными стадиями ЭРМ.

Примечание: * — достоверность различий между I и III, II и III стадиями ЭРМ ($p < 0,05$).

ные уровни артериального давления (АД) в старшей возрастной группе (группа II).

Анализ выживаемости в группах с различными стадиями ЭРМ в течение каждого года изучаемого 10-летнего периода (рисунок 1) показал, что по мере увеличения стадии ЭРМ прогрессивно снижается КДВ, как в целом в когорте, так и в каждой возрастной группе ($p < 0,005$). КДВ при первой стадии ЭРМ в когорте снизилась в 2 раза — от 100,0% до 50,0%, в то время как при третьей стадии — в 5,6 раза —

от 94,0% до 16,7%. В I возрастной группе КДВ при первой стадии ЭРМ снизилась в 3,9 раза — от 91,7% до 23,7%, при третьей стадии ЭРМ в 14,6 раза — от 83,3% до 5,7%, соответственно, (рисунок 2). В возрасте >75 лет снижение этого показателя за 10 лет составило 2,6 раза при первой стадии — от 99,1% до 37,8% и 8,3 раза — от 96,7% до 11,7% при третьей стадии ЭРМ (рисунок 3).

Для определения основных прогностических факторов в оценке фатального сердечно-сосудистого риска проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса с включением в анализ 28 различных параметров: возраст, особенности клинической картины, традиционные ФР, показатели ЭРМ: величина и уровень неоднородности САЖ, дисперсия реполяризации и др. В результате в I возрастной группе составляющими модели стали АГ (ОШ 2,469, $p < 0,04$) и снижение показателя САЖ $< 34,9 \text{ с}^{-1}$ (ОШ 2,266, $p < 0,044$). У лиц II возрастной группы статистически значимыми для прогноза фатального исхода стали два показателя: показатель неоднородности САЖ $> 50\%$ (ОШ 13,632, $p < 0,04$) и функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) (ОШ 3,672, $p < 0,009$).

Обсуждение

На основе проведенного 10-летнего, проспективного наблюдения за когортой мужчин пожилого и старческого возраста с ИБС установлено, что среди них показатель смертности достигает высоких уровней, и составляет 68,8%. При этом 75,6% общей смертности приходится на долю ССС. Всего за 10-летний период наблюдения умерли 115 человек (0,688 когорты). Такой объем данных позволил, используя основные инструменты анализа выживаемости, провести моделирование ситуации, достоверно установить кумулятивную долю выживших, определить темпы смертности, периоды и интервалы наибольшего риска развития фатальных осложнений, а также установить факторы, воздействующие на увеличение или уменьшение шансов выжить, определить предикторную значимость этих факторов.

При сравнении изученных параметров в сформированных группах (различие по возрасту > 10 лет и статистически значимое) установлено, что доля ССС составила в “младшей” группе 73,6%, в “старшей” 75,8% ($p > 0,05$). Коэффициенты смертности на 1 тыс. человеко-лет от всех причин, в т.ч. от ССЗ, КДВ, ПВС за 10 лет наблюдения также достоверно не отличались в обеих возрастных группах при сравнении ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что I и II группы мужчин были сопоставимы по наличию традиционных ФР, клиническим проявлениям ИБС, коморбидным состояниям.

При многофакторном регрессионном анализе фактор возраста не вошел как значимый фактор

в модель пропорциональных рисков Кокса. В настоящее время риск возраста рассматривается как базовый риск. Современные рекомендации [4, 6] предлагают использовать возраст в качестве риск-фактора ССС преимущественно у молодых людей. У пожилых лиц наличие ФР ССЗ многократно увеличивает суммарный риск фатальных исходов, влияя тем самым на прогноз в большей степени, чем фактор возраста. В данной работе, вероятно, этим объясняется отсутствие достоверной прогностической значимости влияние фактора возраста на смертность.

В исследовании получены факты о положительном влиянии на выживаемость высокого уровня ХС ЛВП (при сравнении показателей относительно выбранного разграничительного критерия) и физической активности. Эти данные согласуются с результатами исследований о влиянии ХС ЛВП как независимой переменной на оценку риска во всех возрастных группах, в т.ч. у пожилых, в которых была установлена ассоциативная связь между высоким уровнем ХС ЛВП и низким риском ССС, низким уровнем ХС ЛВП и высоким сердечно-сосудистым риском [13].

Положительную роль физической активности у лиц с ССЗ, кроме известных данных о влиянии ФР, объясняют также синдромом пре-кондиционирования миокарда, когда преходящая кратковременная ишемия во время нагрузок увеличивает толерантность миокарда к последующему более длительному ишемическому воздействию [14].

В настоящей работе для определения предикторной значимости различных факторов для фатальных событий в анализ были включены 28 различных факторов с последующим пошаговым исключением факторов, не имеющих статистической значимости. В результате для I возрастной группы только уровень АД $>140/90$ мм рт.ст. и уровень САЖ $<34,9$ с⁻¹ вошли в модель пропорциональных рисков Кокса, и оказались значимыми предикторами ССС. Для II возрастной группы такими достоверными прогностическими факторами стали ФК ХСН и показатель неоднородности САЖ $>50\%$.

В настоящее время влияние АГ на развитие сердечно-сосудистых событий и обусловленной ими смертности в общей популяции хорошо известно. В исследовании INTERHEART по изучению влияния модифицированных факторов на развитие ИМ в 52 странах: авторы представленной работы имели честь участвовать и представлять Россию в данном проекте, показано, что ~25% всех случаев ИМ обусловлено АГ [15]. В то же время увеличение смертности также ассоциируется с повышенным уровнем АД (САД >140 мм рт.ст.) в группах высокого и очень высокого риска (лица пожилого и старческого возраста с ИБС). Не оставляет сомнения связь АГ с развитием и прогрессированием ХСН [6].

Результаты представленного исследования согласуются с этими положениями. В “младшей” группе уровень АД $>140/90$ мм рт.ст. увеличивает риск смертности более чем в 2 раза (ОШ 2,469, $p<0,04$). В “старшей” группе значимость приобретают уже осложнения АГ — ХСН. Увеличение ФК ХСН становится высоко значимым для прогноза ССС (ОШ 3,672, $p<0,009$).

По данным литературы вклад ФР в развитие эпидемиологической ситуации для мужчин пожилого и старческого возраста с ИБС, реализуется в условиях изменения (повреждения) органов-мишеней и прежде всего, сердца. Основными повреждающими факторами в этих условиях является атеросклероз (как основной морфологический субстрат ИБС) и ишемия миокарда [7]. Известно, что повреждение органа начинается на клеточном и молекулярном уровнях. В свою очередь клеточная реакция кардиомиоцитов на ишемию определяется уровнем трансмембранного потенциал, его скоростными характеристиками [10]. Чем значительнее степень повреждения клеток, тем выраженной процессы ЭРМ: снижение скорости активации, реполяризации, нарастание дисперсии, гетерогенности [8, 10, 11].

Полученные данные о достоверной связи стадии ЭРМ с выживаемостью: по мере увеличения стадии ЭРМ отмечается снижение выживаемости в обеих возрастных группах, развивают представление об адаптационных возможностях сердечно-сосудистой системы у мужчин пожилого и старческого возрастов с ИБС. При этом снижение САЖ $<34,9$ с⁻¹ в I возрастной группе увеличивает вероятность смерти в 2,26 раза ($p<0,044$), а во II группе показатель неоднородности САЖ $>50\%$, свидетельствующий о выраженной электрической нестабильности миокарда, увеличивает вероятность смерти в >13 раз (ОШ 13,632, $p<0,04$).

Таким образом, в процессе 10-летнего проспективного наблюдения за когортой мужчин ≥ 60 лет с ИБС предпринята попытка прогнозирования эпидемиологической ситуации в данной когорте, одной из самых уязвимых в плане риска смертельных исходов. В рамках исследования проведен анализ результатов многовариантного взаимодействия большого количества ФР, в т.ч. традиционных ФР ССЗ, показателей ЭРМ и ряда других факторов. Установлены значимые ФР фатальных исходов для различных возрастных групп в исследуемой когорте.

Заключение

Анализ данных, полученных за 10-летний период проспективного наблюдения в когорте мужчин ≥ 60 лет с ИБС показал, что общая смертность составляет 68,8%, а ССС — 75,6% в ее структуре. При этом доля ССС, коэффициенты смертности

от всех причин и от ССЗ, ПВС и функция мгновенного риска в различных по возрасту группах существенно не отличаются.

Выживаемость за 10-летний период в целом в когорте составляет 0,311. Различия в КДВ выживших за этот период в различных по возрасту группах статистически не значимы. Функция выживаемости в группах 60-74 года и >75 лет имеет одинаковую направленность, увеличиваясь на третий, пятый и восьмой годы наблюдения.

Физическая активность и уровень ХС ЛВП >0,6 ммоль/л ассоциируется с увеличением выживаемости в возрастных группах ($p<0,05$). В возрасте ≥ 75 лет уровень АД <140/90 мм рт.ст. также достоверно увеличивает выживаемость.

Наличие АГ в когорте мужчин с ИБС в возрасте 60-74 года является предиктором фатальных исходов, и увеличивает смертность (ОШ 2,469, $p<0,04$). В возрасте ≥ 75 лет фактором, увеличивающим смертность, является ФК ХСН, чем выше уровень ФК ХСН, тем выше уровень смертности (ОШ 3,672, $p<0,009$).

ЭРМ у мужчин ≥ 60 лет с ИБС достоверно ассоциируется с прогнозом. Чем выше стадия ЭРМ, тем выше смертность и меньше выживаемость как в группе лиц 60-74 года, так у лиц >75 лет. Предиктором фатальных исходов среди лиц 60-74 года является уровень САЖ <34,9 с⁻¹ (ОШ 2,266, $p<0,044$), для лиц ≥ 75 лет показатель неравномерности САЖ >50% (ОШ 13,632, $p<0,04$).

Литература

- Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study. *Russ J Cardiol* 2012; 5 (97): 6-11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". Российский кардиологический журнал 2012; 5(97): 6-11).
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11(1): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(1): 5-10).
- Grigriev P, Mesle F, Shkolnikov V, et al. The Recent Mortality Decline in Russia: Beginning of the Cardiovascular Revolution? *Population and Development Review* 2014; 40 (1): 107-29.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *Russ J Cardiol* 2012; 4 (96): 84 p. Russian (Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 года) Российский кардиологический журнал 2012; 4 (96): 84 с).
- McAuley P, Myers J, Abella J, et al. Fitness and Survival in Veteran Patients: Another Obesity Paradox? *Am J Med* 2007; 120: 518-24.
- 2013 ESH/ESC 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* 2013; 34: 2159-2219 (2194-2195 — elderly).
- Volpe M, Battistoni A, Tocci G, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30: 1056-64.
- Oganov RG, Volkova EG, Levashov SU, et al. Hypertensive heart. Moscow: Borges 2008; 211p. Russian (Оганов Р.Г., Волкова Э.Г., Левашов С.Ю. и др. Гипертоническое сердце. Москва: Боргес 2008; 211с).
- Tantsyeva IV, Volkova EG. Role of myocardial electric remodeling in the progression of chronic heart failure in elderly and senile men with ischemic heart disease. *Heart failure* 2009; 10, 1 (51): 8-13. Russian (Танцырева И.В., Волкова Э.Г. Роль электрического ремоделирования миокарда в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у мужчин пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца. Сердечная недостаточность 2009; 10, 1 (51): 8-13).
- Bockeria LA, Bockeria OL, Averina II. Electrical remodeling for compensated heart hypertrophy. *Annals of Arrhythmology* 2010; 3: 5-15. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Аверина И.И. Электрическое ремоделирование при компенсаторной гипертрофии сердца. Анналы аритмологии 2010; 3: 5-15).
- Levashov SU. Influence of traditional risk factors and speed of activation of the heart ventricles on the survival of patients with stable angina. *Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2009; 18 (5): 42-6. Russian (Левашов С.Ю. Влияние традиционных факторов риска и скорости активации желудочков сердца на выживаемость больных стабильной стенокардией. Клиническая фармакология и терапия 2009; 18 (5): 42-6).
- Trägårdh E, Schlegel T. High-frequency QRS electrocardiogram. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 2007; 27: 197-204.
- Cooney M, Dudina A, De Bacquer D, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009; 206: 611-6.
- Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 2009; 39: 923-35.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.

Прогнозирование влияния оригинального и генерического розувастатина на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца

Тарловская Е. И.¹, Нечаева Г. И.², Мальчикова С. В.³, Семенкин А. А.²

¹ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. Нижний Новгород, Россия; ²ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. Омск, Россия; ³ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава России. Киров, Россия

Цель. Изучить терапевтическую эквивалентность генерика розувастатина в отношении оригинального препарата и провести модельный фармакоэкономический анализ, оценивающий влияние препаратов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Проведено открытое, проспективное, наблюдательное исследование со сменой препарата, которое включало 38 пациентов с хроническими формами ИБС продолжительностью 6 мес. В течение 3 мес. пациенты получали оригинальный препарат розувастатина Крестор (Астра Зенека) в дозе 10-20 мг, обеспечивающей достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) <1,8 ммоль/л. Затем проведена смена препарата, назначен на 3 месяца генерический препарат розувастатина Розарт (Актавис) в аналогичных дозах. Пациенты обследовались исходно, через 3 и 6 мес. Определялись показатели липидного спектра, С-реактивный протеин, показатели активности аминотрансфераз и креатинкиназы, уровни билирубина, глюкозы, креатинина. Оценка клинической и экономической эффективности оригинального и генерического розувастатина выполнена на основе моделирования. Были рассчитаны прямые медицинские затраты на использование медицинских ресурсов при оказании скорой, амбулаторной и стационарной помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Для прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых событий и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат за определенный период времени при использовании различных

терапевтических стратегий была использована Марковская модель, разработанная Белоусовым Д. Ю. и соавт. (2011).

Результаты. Генерический препарат Розарт не уступает по гиполипидемическому, противовоспалительному эффектам и по критериям безопасности оригинальному препарату Крестор. Краткосрочное (1 год) назначение розувастатина (Розарт и Крестор в одинаковой степени) увеличивает продолжительность жизни на 0,99 лет; среднесрочное (5 лет) применение увеличивает продолжительность жизни на 4,25 лет; долгосрочное (10 лет) увеличивает продолжительность жизни на 6,82 и 6,85 лет, соответственно.

Заключение. Основным итогом модельного фармакоэкономического анализа о влиянии генерического и оригинального розувастатина на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ИБС является заключение, что наиболее затратно-эффективным в достижении цели терапии является генерический розувастатин Розарт.

Ключевые слова: розувастатин, стабильная ишемическая болезнь сердца, терапевтическая эквивалентность, фармакоэкономический анализ.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 29–37
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-29-37>

Поступила 11/08-2015

Принята к публикации 17/08-2015

Prediction of the influence of original and generic rosuvastatin on direct medical costs of secondary prevention in patients with chronic types of ischemic heart disease

Tarlovskaya E. I.¹, Nechaeva G. I.², Malchikova S. V.³, Semenkina A. A.²

¹SBEI HPE Nizhegorodskaya State Medical Academy of the Healthcare Ministry. Nizhny Novgorod, Russia; ²SBEI HPE Omsk State Medical University of the Healthcare Ministry. Omsk, Russia; ³SBEI HPE Kirovskaya State Medical Academy of the Healthcare Ministry. Kirov, Russia

Aim. To study therapeutic equivalence of rosuvastatin generic and original medication and to conduct the pharmacoeconomic analysis to compare the impact of the drug on direct expenses in secondary prevention for the patients with chronic ischemic heart disease (CHD).

Material and methods. The open label, prospective observational study performed with the switch of medication, that included 38 patients with chronic CHD and duration of 6 months. During 3 months the patients received original drug rosuvastatin Crestor 10-20 mg, leading to the target level of low density cholesterol <1,8 mmol/L. Then the switch done, and

generic drug prescribed for 3 months — Rosart (Actavis) in analogous doses. Patients were investigated at the baseline, in 3 and 6 months. Lipid spectrum parameters were measured, C-reactive protein, transaminases and creatinekinase, bilirubin, glucose, creatinine. Evaluation of clinical and economic efficacy of original and generic rosuvastatine was done by modelling. The direct medical expenses were calculated for the usage of medical resources for emergent, outpatient and inpatient care for cardiovascular pathology. For the forecast of cardiovascular events probability and their consequences with associated direct medical

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: etarlovskaya@mail.ru

[Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО, Мальчикова С. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Семенкин А. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО].

expenses by the period of time using various therapeutic strategies we used Markov model developed by Belousov et al. (2011).

Results. Generic drug Rosart does not show minority by hypolipidemic, anti-inflammatory effects and safety criteria comparing to the original Crestor. Short-term (1 year) prescription of rosuvastatin (Rosart and Crestor equally) increases life duration by 0,99 years; middle-term (5 years) by 4,25 years; long-term (10 years) — by 6,82 and 6,85 years, respectively.

Conclusion. The main result of the modelled pharmacoeconomic analysis of the influence of generic and original rosuvastatin on the

direct and indirect medical expenses for secondary prevention in chronic ischemic heart disease is a conclusion that the most effective for expenses in the aim-fulfillment is generic rosuvastatin.

Key words: rosuvastatin, stable ischemic heart disease, therapeutic equivalence, pharmacoeconomic analysis.

Cardiovascular therapy and prevention, 2015; 14(4): 29–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-29-37>

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛС — лекарственное средство, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, CUR — (cost-utility ratio) показатель полезности затрат, GMP — Good Manufacturing Practice (Надлежащая производственная практика), LYG — (life years gained) добавленные годы жизни, NMB — «чистая денежная выгода», QALY — (quality adjusted life years) добавленные годы качественной жизни, wfr — «порог готовности общества платить».

Стратегия профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в настоящее время основана на разделении пациентов на 4 группы кардиоваскулярного риска и на достижение соответствующих риску целевых параметров: артериального давления, окружности талии, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [1]. Для пациентов очень высокого риска в настоящее время целевым уровнем ХС ЛНП является уровень $\leq 1,8$ ммоль/л или снижение исходного уровня $\geq 50\%$ [2, 3]. По мнению экспертов, такая тактика гиполипидемической терапии обеспечит максимальное положительное влияние на прогноз пациента, а именно — снижение риска коронарных событий на 60% и риска ишемического некардиоэмболического инсульта не менее чем на 17% [4]. По данным *post hoc* анализа программы VOYAGER (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), в котором оценивался 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) атеросклеротического генеза среди 29486 пациентов, получавших розувастатин в дозах 5-40 мг, аторвастатин 10-80 мг, симвастатин 10-80 мг, при расчете риска ССО за 10 лет в гипотетических когортах по 100 тыс. пациентов, было показано, что эффективная терапия статинами потенциально способна предотвращать клинически значимое число ССО. Число предотвращаемых ССО зависело от препарата и дозы статина, а также исходной степени риска. Согласно полученным результатам, максимальной эффективностью при этом обладал розувастатин, который в дозах 5-40 мг снижал 10-летний риск ССО на 22-37%, соответственно. Меньшим эффектом обладал аторвастатин, который в больших дозах (10-80 мг) в меньшей степени снижал риск: на 20-33%. Симвастатин в дозах 10-80 мг снижал риск ССО только на 13-26% [5]. Значимость достижения целевого уровня ХС ЛНП была подтверждена результатами исследования IMPROVE-IT (Investigating MRI Parameters with Rebif improved formulation), которое пока-

зало, что при дальнейшем снижении ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л происходит пропорциональное снижение риска ССО и при ХС ЛНП 1,4 ммоль/л оно достоверно ниже, чем при 1,8 ммоль/л [6]. Эти данные ставят еще более сложные задачи перед гиполипидемической терапией и заставляют использовать наиболее эффективные препараты.

Однако в реальной клинической практике далеко не всегда достигаются целевые уровни ключевых параметров. По данным российской части исследования DYSIS (Dyslipidemia International Survey) в РФ у пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л достигается только у 12% (!) больных [7]. Даже в специально запланированных клинических исследованиях не всегда удается достичь целевого уровня ХС ЛНП. Известно, что это зависит от исходного уровня и от применяемого гиполипидемического препарата. В программе VOYAGER мета-анализ результатов 37 исследований, включающий 32258 пациентов показал, что даже при невысоком исходном уровне ХС ЛНП $< 3,36$ ммоль/л далеко не у всех пациентов удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП. Максимально эффективным в этом отношении был розувастатин, который обеспечивал достижение целевого уровня у 47,2-81,1% больных в дозах 10 и 20 мг, соответственно, тогда как аторвастатин в дозах 10-20 мг способствовал достижению целевых уровней только у 28,4-64,7%, а симвастатин в дозах 20-40 мг приводил к достижению целевого уровня только у 10,3-31,3% больных [8].

Таким образом, по данным последних исследований наиболее эффективным в достижении целевого уровня ХС ЛНП и снижении риска ССО является розувастатин.

В реальной действительности в РФ при выборе лекарственного средства (ЛС) приходится учитывать фактор цены. Для того чтобы при снижении стоимости лечения не снижалось его качество, необходима комплексная оценка генерических препаратов, включающая оценку условий производства (наличие сертификации по системе GMP

РОЗАРТ

розувастатин

ЗДОРОВЫЕ сосуды
здоровое СЕРДЦЕ

- Достижение в ОДИН ШАГ целевого уровня ХС ЛНП у 82% больных с гиперхолестеринемией – на стартовой дозе 10 мг¹
- Выраженный липидмодулирующий эффект – снижает ХС ЛНП и, при этом, повышает ХС ЛВП эффективнее других статинов¹
- Широкий ассортимент дозировок и форм выпуска



реклама

1. Jones P.H. et al. // Am J Cardiol 2003;93:152–160.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

РУ № ЛП-002213. RU.ROS.15.08.01

ООО «АКТАВИС» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4, тел.: [495] 644-44-14, www.actavis.ru

(Good Manufacturing Practice — Надлежащая производственная практика)), исследование биоэквивалентности, данные о регистрации в странах с эффективной контрольно-разрешительной системой, наличие исследования терапевтической эквивалентности [9, 10]. Далеко не все генерики терапевтически эквивалентны оригинальным препаратам [11].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эквивалентности генерика розувастатина препарата Розарт (Активис, Исландия) в отношении оригинального препарата Крестор (Астра Зенека, Великобритания) и проведение модельного фармакоэкономического анализа, оценивающего влияние препаратов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы

Гиполипидемическая, противовоспалительная эффективность розувастатинов и их безопасность оценивались в открытом, проспективном, наблюдательном исследовании со сменой препарата, которое включало 38 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией, средний возраст $62,2 \pm 10,2$, мужчин — 29. Выбранный для исследования перекрестный дизайн является наиболее целесообразным для оценки терапевтической эквивалентности [12]. Число пациентов с постинфарктным кардиосклерозом — 10, после коронарного шунтирования — 1, со стентированием — 16, с артериальной гипертензией — 37. Все пациенты обратились с просьбой перевести их с препарата Крестор, который принимали не менее 3 мес., на более доступный розувастатин — Розарт, в связи с изменившимся семейным материальным положением. Все обратившиеся были с достижением целевого уровня ОХС и ХС ЛНП, доза Крестора 10 мг — 21 пациент, 20 мг — 17 пациентов. Пациенты были переведены на прием аналогичных доз препарата Розарт и повторно обследованы через 3 мес.

Оценка клинической и экономической эффективности оригинального и генерического розувастатина выполнена на основе моделирования. При проведении фармакоэкономического анализа был использован применяемый в РФ Отраслевой стандарт “Клинико-экономического исследования” [13]. Были рассчитаны прямые медицинские затраты на использование медицинских ресурсов при оказании скорой, амбулаторной и стационарной помощи больным ССЗ. Для прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых событий и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат за определенный период времени при применении различных терапевтических стратегий была задействована Марковская модель, разработанная Белоусовым Д. Ю. и др. (2011) [14] с использованием публикации SchHARR модели Ward et al., 2007г [15].

Разработанная модель включала четыре состояния:

- стабильная стенокардия;
- нестабильная стенокардия;
- нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт;

- фатальный инфаркт миокарда, фатальный инсульт.

Альтернативные сценарии. В данном анализе были рассмотрены 3 сценария: без терапии, лечение оригинальным розувастатином (Крестор) и генерическим розувастатином (Розарт) с временным горизонтом анализа 1 год (краткосрочный), 3 и 5 лет (среднесрочный) и 10 лет (долгосрочный). Предполагалось, что статины принимались без титрации дозы, переключения или отмены препарата.

Прямые медицинские затраты на лечение складывались из стоимости [16]: ЛС, расходов на содержание пациента в лечебном учреждении (гостиничные услуги) или стоимости оказываемых ему на дому услуг, в т.ч. средним медицинским персоналом; стоимости профессиональных медицинских услуг — плата за врачебные консультации, оплата рабочего времени врачей и медицинских сестер; стоимости лабораторного и инструментального обследования; стоимости медицинских процедур, таких, как хирургические операции, реабилитационные мероприятия, санитарно-противоэпидемические мероприятия; стоимости транспортировки больного санитарным транспортом; стоимости питания больного в стационаре; платы за использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета); платы за коррекцию побочных эффектов ЛС.

Стоимость препаратов сравнения определялась по данным IMS по стоимости статинов Розарт и Крестор по Кировской области на ноябрь 2014г [17]. Прямые затраты на лечение заболеваний и осложнений рассчитывали на основании региональных медико-экономических моделей медицинской помощи и тарифного соглашения по оплате медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию на территории Кировской области на 2014г.

Показатель полезности затрат (CUR — cost-utility ratio) рассчитывали по следующей формуле:

$CUR = DC \div Ut$, где DC — прямые медицинские затраты на лечение; Ut — полезность затрат, выраженная в LYG (life years gained — добавленные годы жизни) и QALY (quality adjusted life years — добавленные годы качественной жизни). Показатель QALY крайне важен, т.к. кроме материальных затрат, он позволяет оценить нематериальные (неосозаемые) затраты, представляющие собой такие факторы, которые нельзя точно количественно измерить — например, боль и страдания, испытываемые пациентом вследствие прохождения им курса лечения. Факторы такого рода измерять количественно крайне трудно и поэтому они обычно остаются за рамками исследования. Единственным исключением являются разработанные в настоящее время методы фармакоэкономического анализа, включающие применение критериев оценки качества жизни, использующиеся при вычислении QALY.

Стоимости медицинских услуг, ЛС, исходов заболеваний и результаты были дисконтированы по ставке дисконта 3,5% в год. Все расчеты были произведены в MS Excel.

Данные фармакоэкономического анализа имеют ряд ограничений [13]:

- не отображают популяцию больных в “реальном мире”;
- нет титрации препаратов, переключения и отмены терапии.

Таблица 1

Динамика изменения липидного спектра в зависимости от варианта терапии

Показатель	Исходные данные	3 мес. терапии Крестором	3 мес. терапии Розартом
ОХС, ммоль/л	6,9±1,6	3,8±1,2* p=0,01	4,1±1,1 p=0,348
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,4	1,2±0,3 p=0,675	1,3±0,2 p=0,760
ХС ЛНП, ммоль/л	3,47±1,0	1,78±0,8* p=0,001	1,83±0,7 p=0,790

Примечание: * — p<0,05, достоверные различия, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови в зависимости от вариантов терапии

Показатель	Исходные данные	3 мес. терапии Крестором	3 мес. терапии Розартом
Общий билирубин, мкмоль/л	19,4±1,2	18,8±1,1 p=0,600	18,9±1,3 p=0,650
Глюкоза, ммоль/л	6,2±0,4	6,1±0,6 p=0,180	6,2±0,5 p=0,235
Креатинин, мкмоль/л	М 119,1±12,4 Ж 78,3±7,9	М 120,2±13,8 p=0,302 Ж 76,5±8,2 p=0,600	М 118,9±11,1 p=0,234 Ж 76,3±5,6 p=0,768
СРБ, мг/л	8,9±3,6	4,3±4,2* p=0,001	4,6±0,51 p=0,346

Примечание: * — p<0,05, достоверные различия.

Таблица 3

Динамика изменений аминотрансфераз и креатинкиназы в зависимости от варианта терапии

Показатель	Исходные данные	3 мес. терапии Крестором	3 мес. терапии Розартом
АсАТ, Ед/л	23,4±7,1	34,8±6,8 p=0,079	30,2±7,0 p=0,348
АлАТ, Ед/л	24,6±8,2	36,2±7,8 p=0,350	33,3±12,8 p=0,308
Креатинкиназа, МЕ/л	76,1±10,2	81,4±8,8 p=0,346	82,9±12,8 p=0,618

Примечание: АсАТ — аспаратаминотрансфераза, АлАТ — аланинаминотрансфераза.

Результаты

Анализ результатов проведенного исследования показал, что при переводе пациентов с оригинального розувастатина (Крестор) на генерический (Розарт) через 3 мес. лечения не наблюдалось статистически достоверных различий в снижении уровня ХС ЛНП (p=0,790), ОХС (p=0,348) и ХС липопротеидов высокой плотности (p=0,760) (таблица 1). Это позволяет считать генерик Розарт терапевтически эквивалентным оригинальному препарату Крестор по критерию гиполипидемической и липид-модулирующей эффективности.

Препараты Крестор и Розарт сравнивали также по влиянию на уровень С-реактивного белка. При приеме препарата Крестор в течение 3 мес. произошло достоверное снижение этого параметра (таблица 2). После перевода пациентов на 3-месячный прием генерического препарата Розарт сохранился достигнутый с помощью Крестора противовоспалительный эффект (таблица 2).

Показатели уровней билирубина, глюкозы, креатинина, активности аминотрансфераз и креатинкиназы как на фоне терапии Крестором, так и Розартом не отличались от исходных данных (таблицы 2, 3). Это позволяет сделать вывод о высокой степени безопасности терапии как оригинальным розувастатином, так и Розартом.

Таким образом, генерический препарат Розарт по данным открытого, проспективного наблюдательного исследования со сменой препарата, которое включало 38 пациентов с ИБС, был эквивалентен оригинальному розувастатину Крестор по гиполипидемической, противовоспалительной эффективности и по критериям безопасности, что позволяет сделать вывод о терапевтической эквивалентности этих ЛС.

В результате проведенного фармакоэкономического анализа было выявлено, что общее число прогнозируемых событий на 1 тыс. пациентов было самым низким среди пациентов, получающих Кре-

Таблица 4

Количество событий в течение 1 года и 10 лет на 1 тыс. пациентов

Событий на 1 тыс. пациентов	Без постоянной статинотерапии		Крестор		Розарт	
	1 год	10 лет	1 год	10 лет	1 год	10 лет
Нестабильная стенокардия	6,00	139,24	4,86	84,47	4,92	91,27
Нефатальный инфаркт миокарда	11,00	511,53	8,91	217,11	9,02	236,81
Нефатальный мозговой инсульт	0	0,07	0	0,04	0	0,04
Фатальные сердечно-сосудистые события	7,00	357,35	5,67	145,71	5,74	159,12
Всего	24,00	1000,00	19,44	447,33	19,68	487,24

Таблица 5

Результаты исходов в расчете на 1 пациента (1, 3, 5, 10 лет терапии)

	Без постоянной статинотерапии		Крестор		Розарт	
	LYG дисконтированные	QALY	LYG дисконтированные	QALY	LYG дисконтированные	QALY
1 год	0,993	0,692	0,994	0,693	0,994	0,693
3 года	2,75	1,9	2,76	1,92	2,76	1,92
5 лет	4,15	2,82	4,25	2,94	4,25	2,94
10 лет	6,02	3,74	6,85	4,96	6,82	4,93

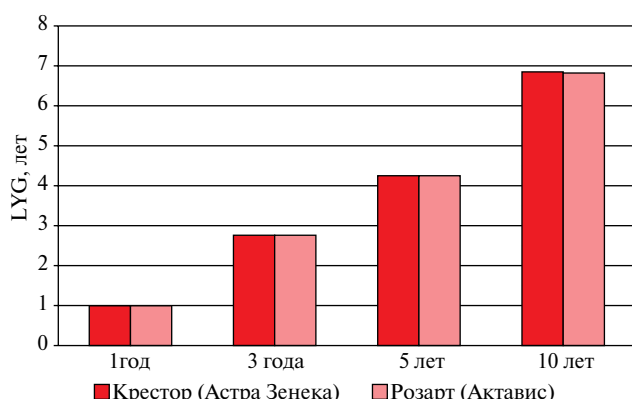


Рис. 1 Полезность затрат, выраженная в количестве LYG через 1, 3, 5 и 10 лет лечения оригинальным и генерическим розувастатинами.

стор (таблица 4). Однако различия не были существенными: в течение 1 года при приеме Крестора должно было произойти 19,44 события на 1 тыс. пациентов, а при приеме Розарта 19,68 событий на 1 тыс. пациентов. За 10 лет лечения 1 тыс. пациентов препаратом Крестор количество сердечно-сосудистых событий уменьшится на 552,67 случаев (на 55,3%), в т. ч. фатальных событий — на 211,6 (на 59,2%), а при лечении Розартом количество сердечно-сосудистых событий снизится на 512,76 случаев (на 51,3%), в т. ч. фатальных — на 198,2 (на 55,5%) в сравнении с пациентами, не получающими систематического лечения препаратами Крестор и Розарт.

Полезность затрат, выраженная в LYG и QALY через 1, 3, 5 лет лечения были одинаковыми у генерического и оригинального розувастатинов (таблица 5, рисунок 1).

В перспективе на 10 лет лечения Крестор и Розарт за счет гиполипидемического эффекта

позволяют добавить пациенту практически одинаковое число лет жизни LYG — 6,85 vs 6,82 и лет QALY — 4,96 vs 4,93.

При расчете прямых медицинских затрат одним из важных компонентов является стоимость ЛС. Необходимо учитывать при анализе, что имеют место разные формы выпуска препаратов (большие и обычные упаковки). Большие упаковки хорошо зарекомендовали себя в отношении повышения приверженности пациентов к гиполипидемической терапии [18] и снижения стоимости лечения.

Прямые медицинские затраты на лечение на одного пациента через 1 год терапии были наименьшими без постоянной терапии статинами (25366,37 руб.), наибольшими — у оригинального розувастатина №28. Через 10 лет наблюдения все изменилось: прямые медицинские затраты были наименьшими у генерического розувастатина Розарт №90 (снижение прямых затрат на 35%), оригинальный розувастатин Крестор №98 снижал прямые затраты на 13%, самые большие прямые затраты имели место в группе без постоянной терапии розувастатином (рисунок 2).

Таким образом, отсутствие терапии розувастатинами у больных ИБС значительно повышает прямые медицинские расходы за 10 лет наблюдения, что тяжелым бременем ложится как на плечи пациентов, так и на государство.

Доступная стоимость терапии Розартом №30, по сравнению с Крестором №28, позволяет сэкономить уже на первом году терапии на прямых затратах на лечение одного пациента с хронической ИБС 20655 руб., т. е. снижает прямые медицинские затраты на 39% эффективнее оригинального розувастатина.

Через 10 лет лечения терапия Розартом по сравнению с Крестором позволяет сэкономить на прямых затратах 140 551 789 руб. при лечении 1 тыс. человек,

Таблица 6

Показатель полезности затрат (CUR) на 1 чел.,
выраженный в стоимости LYG и QALY при длительной (10 лет) терапии, руб.

Показатели	Без постоянной статинотерапии	Крестор №28/98	Розарт №30/90
LYG	89 543,95	73 017,3/64 310,0	53 618,77/51 877,74
QALY	144 132,2	100 840,4/88 815,22	74 174,44/71 765,96

что дает возможность пролечить Розартом №30 дополнительно еще 2713 больных и предупредить, соответственно, еще 1322 сердечно-сосудистых событий, в т.ч. 432 — фатальных.

На рисунке 3 и в таблице 6 показаны дисконтированные показатели CUR на 1 человека, выраженные в стоимости LYG и стоимости добавленных QALY.

Для сравнения экономической эффективности сравниваемых сценариев был использован установленный “порог готовности общества платить” (wtR) — критерий фармакоэкономической целесообразности, рассчитанный как размер трехкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2014г составил 372481,61 руб. [19]. Таким образом, wtR в 2014г в РФ = 1 117 444,83 руб.

Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения статинов при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ИБС — стоимость 1 добавленного года жизни. Интерпретируется порог следующим образом — наименьший CUR, выраженный в рублях, и не превосходящий wtR, имеет лучший фармакоэкономический результат — экономически эффективен; если не превышает 2 wtR, то приемлемый; если от 2 до 3 wtR, то погранично приемлемый; >3 wtR — неприемлемый [20].

Все три сценария не превышают wtR. Однако анализ представленных данных показывает, что добавленный год жизни имеет минимальную стоимость при использовании Розарта №90 — 51 877,74 руб. vs 64 310,0 руб. при использовании Крестора (рисунок 3). Та же закономерность наблюдается при сравнении стоимости QALY: минимальная стоимость при применении Розарта №90 — 71 765,96 руб. vs 88 815,22 руб. при применении Крестора (таблица 5). Таким образом, при промежуточном анализе наиболее выгодной в экономическом плане стратегией продления жизни является терапия Розартом с использованием больших упаковок, содержащих 90 таблеток.

Для окончательной оценки фармакоэкономической целесообразности сравниваемых лечебных сценариев принято рассчитывать “чистую денежную выгоду” (NMB). Тот лечебный сценарий, который “приносит” максимальную NMB является оптимальным как с точки зрения клинической эффективности, так и экономики. Для расчетов используют следующую формулу:

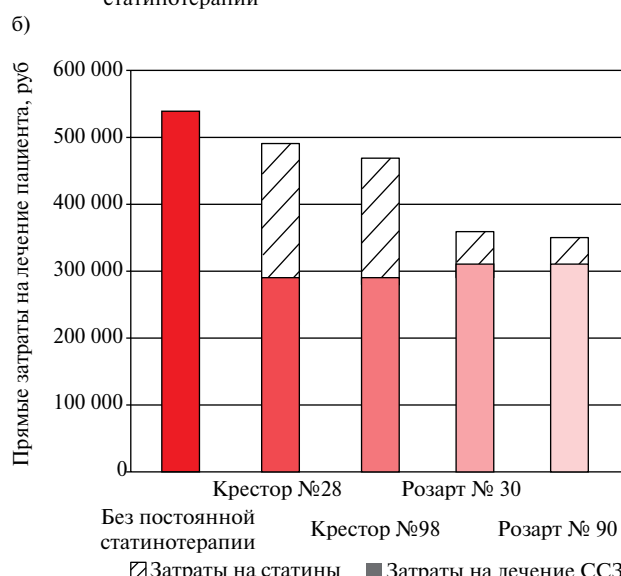
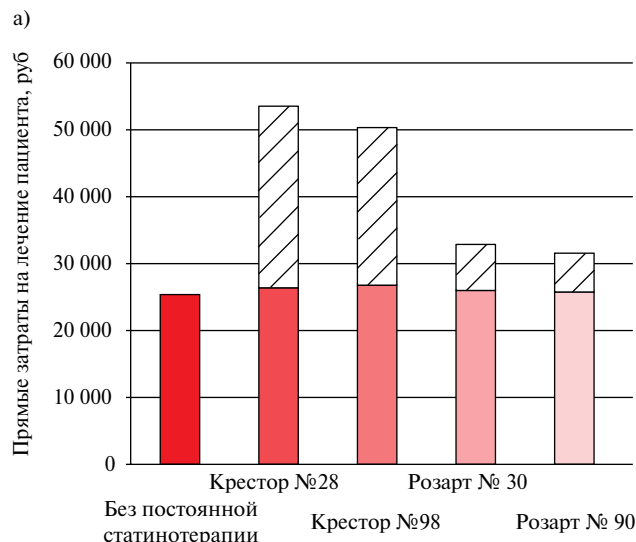


Рис. 2 (а, б) Сравнение прямых затрат на пациента в течение 1 и 10 лет терапии. (а) Прямые затраты на лечение пациента в течении первого года терапии. (б) Прямые затраты на лечение пациента в течении 10 лет терапии.

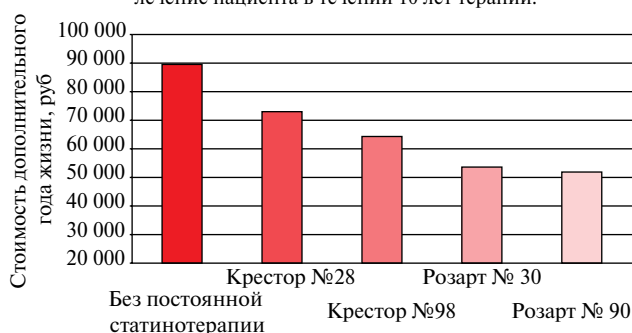


Рис. 3 Стоимость LYG при длительной (10 лет) терапии.

Таблица 7

Расчет NMB на пациента при долгосрочной терапии (10 лет)

Показатели	Без постоянной статинотерапии	Крестор №28/98	Розарт №30/90
QALY, в среднем за 1 год терапии	0,515	0,683	0,680
wtR за 10 лет терапии, руб.	1 117 444,83		
NMB, руб.	36 429,49	263046,3/322691,3	394182,5/406056,3

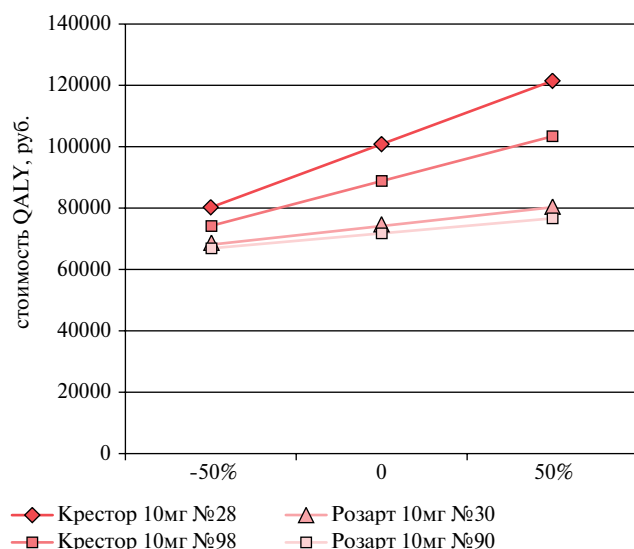


Рис. 4 Стоимость QALY (руб.) при проведении анализа чувствительности.

$NMB = Ut \times wtR - DC$, где NMB — “чистая денежная выгода”; Ut — полезность затрат, выраженная в QALY; wtR — уровень “порога готовности платить”; DC — прямые медицинские затраты (равно CoI — стоимости болезни).

Результаты, полученные при расчете NMB при применении Розарта и Крестора, представлены в таблице 7.

Наибольшее абсолютное значение NMB получено для Розарта №90. В результате анализа готовности общества платить, можно сделать вывод о том, что наиболее фармакоэкономически целесообразной при используемом wtR является стратегия лечения Розартом №90, что необходимо учитывать как в системе медицинского страхования, так и в амбулаторной практике, когда сам пациент платит за ЛС.

На заключительном этапе был выполнен анализ чувствительности модели к варибельности значений основных исходных параметров (стоимость розувастатина). Результаты анализа чувствительности продемонстрировали адекватность построенной модели и стабильность полученных в результате фармакоэкономического анализа данных — при изменении стоимости розувастатина в диапазоне $\pm 50\%$ распределение стоимостей сохраненного года жизни остается прежним — минимальная для Розарта №90 и максимальная для Крестора №28 (рисунок 4).

Обсуждение

Результаты проведенного открытого, проспективного, наблюдательного исследования со сменой препарата показали, что генерический препарат Розарт соответствует по гиполлипидемическому, липид-модулирующему, противовоспалительному эффектам и по критериям безопасности оригинальному препарату Крестор, что позволяет судить о его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.

При модельном фармакоэкономическом анализе было показано, что достижение целевых уровней ХС ЛНП ($\leq 1,8$ ммоль/л) при приеме эффективных статинов Розарта или Крестора позволяет пациенту с ИБС получить LYG и QALY при приеме в течение 1, 3, 5, 10 лет. Причем, при модельном анализе по влиянию на прогноз генерический препарат не уступает оригинальному. Один год приема Розарта и Крестора добавляет пациенту с ИБС 0,994 лет жизни и 0,693 лет качественной жизни. Прием Розарта и Крестора в течение 5 лет добавляет к жизни пациента 4,25 лет и 2,94 качественных лет.

Отсутствие приема статинов пациентами с ИБС значительно повышает прямые медицинские расходы за 10 лет наблюдения как для пациентов, так и для государства.

В максимальной степени сокращает расходы при практически одинаковом влиянии на прогноз с оригинальным препаратом генерик Розарт, особенно при применении в упаковках по 90 таблеток. Снижение расходов с помощью Розарта в сравнении с оригинальным препаратом позволяет сэкономить дополнительные средства для лечения пациентов и дополнительно предотвратить фатальные сердечно-сосудистые катастрофы.

Основным итогом модельного фармакоэкономического анализа, оценивающего влияние Розарта и Крестора на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с хроническими формами ИБС является заключение о том, что наиболее затратно-эффективным в достижении цели терапии является генерический розувастатин Розарт №90.

Длительное применение Розарта позволит снизить экономическое бремя прямых медицинских расходов и для пациентов, и для государства.

Заключение

Открытое, проспективное, наблюдательное исследование со сменой препарата показало, что генерический препарат Розарт не уступает по гипо-

липидемическому, противовоспалительному эффектам и по критериям безопасности оригинальному препарату Крестор.

Краткосрочное (1 год) назначение розувастатина — Розарт и Крестор в одинаковой степени, увеличивает продолжительность жизни на 0,99 лет.

Среднесрочное (5 лет) применение розувастатина — Розарт и Крестор в одинаковой степени, увеличивают продолжительность жизни на 4,25 лет.

Долгосрочное (10 лет) применение розувастатинов — Розарт и Крестор, увеличивают продолжительность жизни на 6,82 и 6,85 лет, соответственно.

Долгосрочное (10 лет) применение розувастатинов — Розарт и Крестор, уменьшает прямые медицинские затраты на лечение, т.е. стоимость ЛС, госпитализации, амбулаторных визитов, вызова скорой медицинской помощи и т.п., причем общие прямые медицинские затраты были наименьшими у Розарта №90: снижение прямых затрат на 35% в сравнении

с отсутствием постоянного приема розувастатина. Самые большие прямые затраты имели место в группе без постоянной статинотерапии.

Все изученные варианты лечения розувастатинами — Розарт №30/90 и Крестор №28/98, не превышают wtR и являются фармакоэкономически обоснованным выбором для вторичной профилактики у пациентов с хроническими формами ИБС в краткосрочной, среднесрочной и долгосрочной перспективах (1, 5, 10 лет).

Наиболее затратно-эффективным в достижении цели терапии является препарат Розарт №90. За счет сочетания доступной стоимости и доказанной терапевтической эффективности Розарт №90 является оптимальным статином как для системы медицинского страхования, так и для пациентов, вынужденных получать лечение за свой счет.

Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Литература

1. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V review. Russ J Cardiol 2012; 4 (96): 1-32, Suppl. 1. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотр. Российский кардиологический журнал 2012; 4 (96): 1-32, приложение 1).
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). ESC. Authors/Task Force Members: Joep Perk (Chairperson) (Sweden)* et al. Eur Heart J 2012; 33: 1635-701.
3. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Neil J. Stone et al. Circulation. published online November 12, 2013.
4. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low-density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326, 28 JUNE: 1423-7.
5. Palmer M, Nicholls SJ, Lundman P, et al. Estimating the reduction in 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk with statin therapy: A VOYAGER meta-analysis. Atherosclerosis, July 2015; 241(1): e21-22.
6. Špinar J, Špinarová L, Vitovec J. IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT)). Vnitř Lek. 2014 Dec;60(12):1095-101.
7. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al on behalf of the DYSIS Study Group. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11 (4): 70-8. Russian (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. от имени исследователей DYSIS. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (4): 70-8).
8. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. To what extent do high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines? Atherosclerosis 2015;241(2):450-4.
9. Tarlovskaya EI. Generic and original drugs: look practitioner. Russian Medical Journal 2008; 5: 333-7. Russian (Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. Русский медицинский журнал 2008; 5: 333-7).
10. Tarlovskaya EI. Generics in clinical practice. Hypertension 2009; 4: 512-5. Russian (Тарловская Е.И. Генерики в реальной клинической практике. Артериальная гипертензия 2009; 4: 512-5).
11. Tarlovskaya EI, Balandina YA, Sapozhnikov IE, Maximchuk NS. Comparative efficacy and safety of lipid-lowering therapy original and generic simvastatin. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2011;7(5): 579-83. Russian (Тарловская Е.И., Баландина Ю.А., Сапожникова И.Е., Максимчук Н.С. Сравнительная эффективность и безопасность гиполлипидемической терапии оригинальным и генерическим симвастатином. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7(5): 579-83).
12. Kutishenko NP, Yakusevich VV, Deev AD, Martsevich SYu. Assessment of the therapeutic equivalence of the brand indapamide and generic indapamide for the treatment of hypertensive patients using a randomized, crossover study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2007; 2(3): 26-30. Russian (Кутишенко Н.П., Якусевич В.В., Деев А.Д., Марцевич С.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида-дженерика у больных артериальной гипертензией с помощью рандомизированного перекрестного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; 2(3): 26-30).
13. Industry Standard "Clinical and economic studies. General Provisions" 91500.14.0001-2002. Appendix to the Order of the Russian N 163 of May 27, 2002.
14. Belousov DY, Afanasiev EV, Beketov AS, Belousov YB. Predicting the effects of statins on direct medical costs for secondary prevention in patients at the high risk for cardiovascular disease. Good clinical practice 2011; 1: 97-115. Russian (Белоусов Д.Ю., Афанасьев Е.В., Бекетов А.С., Белоусов Ю.Б. Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Качественная клиническая практика 2011; 1: 97-115).
15. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. Health Technol Assess 2007; 11 (14): 1-160.
16. Grakovich AA, Brow IV, Reutskaya LA, et al. The procedure for conducting clinicoeconomic studies. Minsk, 2008. <http://int.imshealth.com/fexp.html>. [29.06.2015].
17. Kobalava JD, Villevalde SV. Formation adherence lipid-lowering drugs. <http://www.cardiosite.info/articles/article.aspx?articleid=10431>. [25.04.2015].
18. Federal State Statistics Service//www.gks.ru. [25.04.2015].
19. Yagudin RI, Kulikov Ayu, Litvinenko MM. QALY: History, methodology and future of the method. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology 2010; 1: 7-11. Russian (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: История, методология и будущее метода. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2010; 1: 7-11).

Профилактическое влияние орлистата на кардиоваскулярные риски у молодых пациентов с ожирением

Корнеева Е. В.

БУ ВО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры» на базе БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника №1». Сургут, Россия

Цель. Изучить динамику факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых пациентов с ожирением на фоне приема орлистата (Ксеналтен® 120 мг).

Материал и методы. Проведено проспективное исследование применения орлистата среди 189 женщин и мужчин с ожирением в возрасте 18-44 лет в течение трех лет, из них 107 женщин и 82 мужчин. Группа сравнения (n=65) представлена здоровыми мужчинами и женщинами. Основная группа (n=189) на фоне гипокалорийного питания и аэробных нагрузок принимала орлистат 120 мг 3 раза в сут. во время еды. Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от длительности приема препарата (6, 12, 24 мес.) и от степени ожирения (I, II и III степень). В ходе исследования оценивались антропометрические параметры, показатели липидного, углеводного обменов, артериальное давление, состояние сосудистой стенки: толщина комплекса интима-медиа систолодиастолического соотношения, времени ускорения и индекса ускорения. Все сравнения проводились как двусторонние, с критическим уровнем значимости различий $\leq 0,01$.

Результаты. Наиболее значимые результаты были получены у пациентов с II и III степенью ожирения, принимавших препарат 12 и 24 мес. — снижение окружности талии на 25,9% и 26,4%, нормализация липидного и гликемического профилей, снижение среднего систолического артериального давления и нормализация ночного артериального давления. Снижение массы тела на $23,8 \pm 0,31$ кг среди пациентов основной

группы и на $5,2 \pm 0,02$ кг среди пациентов группы сравнения и улучшение липидного профиля на фоне проводимого лечения способствовало снижению риска развития ишемической болезни сердца. У пациентов через 6 мес. приема орлистата соотношение триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности снизилось на 40,0%, у пациентов, принимавших препарат 12 мес., на 73,1%, у пациентов, принимавших 24 мес. — на 74,1%. Орлистат хорошо переносился пациентами. Большая часть нежелательных явлений в основной группе были легкими и могут быть отнесены к ожидаемым побочным реакциям.

Заключение. Отмечена клинически значимая эффективность препарата орлистата капсулы 120 мг в комплексном лечении ожирения и снижении таких параметров кардиоваскулярных рисков как дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность. Применение препарата помогает сохранить готовность и приверженность пациента лечению ожирения.

Ключевые слова: ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия, артериальная гипертензия, Ксеналтен®.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 38–43
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-38-43>

Поступила 04/06-2015

Принята к публикации 23/06-2015

Preventive action of orlistat on cardiovascular risks in young obesity patients

Korneeva E. V.

BI HE "Surgut State University of KMAD-Yugra" based at BI KMAD-Yugra "Surgut City Clinical Polyclinics №1". Surgut, Russia

Aim. To study the dynamics of cardiovascular risk factors in younger patients with obesity at the background of orlistat reception (Xenalten® 120 mg).

Material and methods. The prospective study is done of the orlistat usage among 189 women and men at the age 18-44 y.o. during 3 years, of those 107 women and 82 men. Comparison group (n=65) consisted of healthy men and women. The main group (n=189) took orlistat 120 mg t.i.d. with a meal, together with hypocaloric diet and aerobic activities. All studied patients were selected into 3 groups according to the duration of the drug intake (6, 12, 24 months) and obesity grade (I, II, III). During the study anthropometric parameters were assessed as the parameters of lipid, carbohydrate metabolism, blood pressure, vessel wall condition: intima-media thickness of systolodiastolic relation, time of acceleration and index of acceleration. All comparisons were double-compared with significance threshold as $\leq 0,01$.

Results. The most significant results were obtained in II and III degree of obesity patients taking the drug for 12 or 24 months — the decrease of waist circumference by 25,9% and 26,4%, lipid and glycemic profiles normalization, decrease of mean systolic arterial pressure and normalization

of nocturnal blood pressure. The decrease of bodyweight by $23,8 \pm 0,31$ kg among the main group and by $5,2 \pm 0,02$ kg among the comparison group, and improvement of lipid profile with the treatment decreased the risk of ischemic heart disease. In patients after 6 months of orlistat intake the relation of triglycerides to high density cholesterol lipids decreased by 40,0%, and taking for 12 months — by 73,1%, for 24 months — 74,1%. Orlistat was well tolerated. Most adverse events in the main group were mild, and can be simply regarded as expected side effects.

Conclusion. The clinically significant effectiveness of orlistat capsule 120 mg is found, for the complex treatment of obesity and for the decrease of cardiovascular risk factors as dyslipidemia, arterial hypertension, insulin resistance. The usage of the drug helps to retain patients ability and adherence to obesity treatment.

Key words: obesity, hypercholesterolemia, hyperglycemia, arterial hypertension, Xenalten®.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 38–43
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-38-43>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

[Корнеева Е. В. — доцент кафедры кардиологии].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС ЛВП — липопротеины высокой плотности, ХС ЛНП — липопротеины низкой плотности, AI — индекс ускорения, AT — время ускорения, S/D — систолидиастолическое соотношение.

Введение

В настоящее время распространенность ожирения быстро растет, достигая при этом эпидемических показателей в мире и являясь одной из наиболее значимых проблем медицины. Ожирение ассоциировано с большим числом кардиометаболических факторов риска и/или заболеваний, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа. При этом у пациента с ожирением присутствует сочетание различных патологических состояний и факторов риска [1]. В настоящее время доказана значимость центрального ожирения в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в отличие от индекса массы тела (ИМТ) во многих этнических группах в странах мира [2]. Прибавка МТ на 5–8 кг увеличивает вероятность развития инфаркта миокарда и смертность от ИБС на 25% [3]. Однако при снижении МТ при модификации факторов риска на 10 кг значительно изменяется артериальное давление (АД) — -10 мм рт.ст., общий холестерин (ОХС) — -10%, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) — -15%, триглицериды (ТГ) — -30%, уровень глюкозы натощак — 50%, повышение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) — +8% [4]. При снижении МТ на 10% (5–10 кг) в течение 6 мес. смертность от сердечно-сосудистых осложнений уменьшается на 9% [3].

Для снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с ожирением необходим комплексный подход, включавший в себя немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. Очевидность коррекции МТ и удержание ее в пределах нормы несомненны. Выработка пищевого поведения, приверженность физической нагрузке являются обязательным компонентом лечения пациентов с ожирением [5]. Нередко возникает необходимость использования в лечении медикаментозных методов ожирения при избыточной массе тела (ИМТ ≥ 30) и/или при ИМТ ≥ 27 , и связанных с ожирением патологических состояний [1].

Одним из препаратов, применяемых для лечения ожирения, является препарат периферического действия орлистат, обладающий ингибирующим действием на желудочно-кишечные липазы. Препарат тормозит расщепление и всасывание ~30% жиров пищи, одновременно уменьшая количество жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, снижая растворимость и последующее всасывание ХС. К положительным моментам приема препарата можно отнести отсутствие системных эффектов, неспособность накапливаться в организме [1].

Цель работы — изучить динамику факторов риска ССЗ у молодых пациентов с ожирением на фоне приема орлистата (Ксеналтен®, ЗАО “ФП “Оболенское”, Россия).

Материал и методы

Обследованы 189 женщин и мужчин с ожирением в возрасте 18–44 лет в течение трех лет на базе БУ “Клинической городской поликлиники №1” г. Сургут. Из них под наблюдением находились 107 женщин (средний возраст — $31,23 \pm 0,85$ лет) и 82 мужчины (средний возраст — $42,2 \pm 0,38$ лет). Группу сравнения представили 34 здоровые женщины и 31 здоровый мужчина (средний возраст — $39,21 \pm 0,46$ лет). Всем пациентам проведено антропометрическое исследование: МТ, ИМТ, окружности талии (ОТ); исследование липидного обмена: ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ; измерение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в дневное время, пульсового АД (ПАД), суточного индекса (СИ); оценка состояния сосудистой стенки: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), систолидиастолического соотношения (S/D), времени ускорения (AT) и индекса ускорения (AI), которые характеризуют скорость распространения пульсовой волны. Оценка состояния углеводного обмена: уровень глюкозы натощак, пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) был проведен всем обследованным за исключением 12 (6,3%) больных с сахарным диабетом, выявленным до начала исследования. В исследовании не участвовали беременные, пациенты со злокачественными заболеваниями и субкомпенсированными и декомпенсированными патологическими состояниями. За время проведения исследования выбыли 17 пациентов, принимавших препарат <3 мес. Причиной отказа приема препарата явились выраженные побочные эффекты, такие как маслянистые выделения из прямой кишки, частые позывы на дефекацию и учащение дефекации у 15 (88,2%), боли в животе у 2 (11,8%).

Разработанные индивидуальные планы лечения включали медикаментозные и немедикаментозные методы терапии [1]. Всем пациентам были даны рекомендации по рациональному питанию — умеренно гипокалорийная диета с ведением дневника питания; рекомендации по физической нагрузке — ежедневная ходьба от 3 до 9 км, индивидуальная аэробная нагрузка до 30 мин в сут. Пациентам с ожирением без АГ гипогликемическую (метформин) и гиполипидемическую (статины) терапию проводили через 2–3 мес. немедикаментозного лечения при отсутствии нормализации уровня глюкозы и липидов в сыворотке крови. Пациентам с ожирением и АГ при высокой и очень высокой степени риска ССЗ были назначены комбинированные антигипертензивные препараты — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и диуретики, в течение всего периода лечения. При отсутствии эффекта в течение 3 мес., рекомендовано применение орлистата рег ос по 1 капсуле 120 мг 3 раза в сут. во время каждого приема пищи или не позднее чем через 1 ч после еды в течение 6–24 мес.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Statistica for Windows v.6.0. Раз-

Таблица 1

Динамика антропометрических показателей у обследованных больных в зависимости от длительности приема Ксеналтена, (М±m)

Параметры	I степень ожирения n=86		II степень ожирения n=72		III степень ожирения n=31	
	Исходно	По окончании приема	Исходно	По окончании приема	Исходно	По окончании приема
Прием до 6 мес.						
	n=47		n=12		n=5	
МТ, кг	97,66±1,56 (82,3-101)	80,90±1,73 (76,3-100)	107,43±2,19 (94,1-115)	89,17±0,95* (88,2-109)	124,6±9,36 (102,5-131)	97,41±5,05* (86,3-124)
ИМТ, кг/см ²	34,12±0,1 (32,5-34,5)	27,69±0,36 (22,3-34,2)	37,18±0,22 (36,2-39,7)	29,19±0,26 (27,1-38,5)	42,05±0,5* (40,1-46,2)	33,38±2,54 (32,6-44,1)
ОТ, см	89,19±1,2 (83,5-94,6)	73,29±0,18 (72,4-85,6)	95,32±1,29 (93,1-104,6)	87,25±0,15 (82,2-90,2)	115,9±11,2 (113,5-144,6)	92,36±0,55 (90,4-122,6)
Прием до 12 мес.						
	n=21		n=32		n=9	
МТ, кг	94,34±1,45 (76,4-98)	76,14±0,76 (73,4-97)	110,51±6,24 (97,3-119)	92,11±5,15 ⁰ (81,2-94)	129,6±10,52 (98,3-129)	99,02±8,11 (89,5-109)
ИМТ, кг/см ²	35,67±0,72 (28,5-41,5)	29,27±0,15 (26,7-43,2)	35,26±0,01* (32,2-37,1)	31,01±0,57 (27,8-35,5)	43,27±3,54 (41,6-48,4)	36,55±4,04 (33,2-38,2)
ОТ, см	83,93±1,05* (76,8-88,9)	77,12±0,05* (69,4-79,1)	97,26±4,05 (92,3-107,2)	88,31±2,51 (84,2-92,6)	123,1±14,5 (120,5-152,6)	91,22±0,45 (89,1-142,2)
Прием до 24 мес.						
	n=18		n=28		n=17	
МТ, кг	99,62±1,66 (86,2-95)	79,05±1,25 (79,6-95)	113,47±8,09 (101,1-139)	97,05±4,47* (95,2-119)	137,6±20,52 (108,2-139)	89,15±4,21* (87,2-100)
ИМТ, кг/см ²	34,07±0,72 (28,5-34,5)	28,12±0,06* (25,7-33,2)	36,56±0,10 (35,2-39,2)	32,24±0,51 (30,6-36,2)	45,04±7,52* (40,2-47,1)	35,35±5,04 (32,1-37,1)
ОТ, см	81,63±0,45* (78,8-89,4)	75,14±0,10 (72,4-88,1)	96,16±2,02 (90,3-109,2)	84,41±5,01 (84,1-95,3)	117,2±5,5 (129,2-143,2)	86,25±5,45 (85,1-126,1)

Примечание: * — p<0,001 — в сравнении между группами.

личия считали достоверными при p<0,01. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Результаты

Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от длительности приема препарата (6, 12, 24 мес.) и от степени ожирения. Динамика антропометрических данных у пациентов с ожирением представлена в таблице 1. В группе сравнения все антропометрические показатели были в норме: МТ — 60,7±2,8 кг; ИМТ — 21,4±1,1 кг/м²; ОТ — 72,3±1,5 см. Через 3 года наблюдения средняя прибавка МТ в группе сравнения составила 1,2±0,2 кг, увеличение ИМТ на 0,6±0,1 кг/м², ОТ на 1,5±0,1 см (p<0,01). Снижение МТ на 14,5-20,6% было выявлено у пациентов с I и II степенью ожирения во всех трех группах. Пациенты с III степенью ожирения снизили МТ на 21,8% при приеме 6 мес., на 23,6% — 12 мес., на 35,1% — 24 мес. Уменьшение среднего значения ОТ на 15,5% отметили пациенты I группы, на 14,4% — II группы, на 16,7% — III группы. При этом у пациентов с III степенью ожирения, принимавших препарат 12 и 24 мес., снижение среднего значения ОТ идентичны — 25,9% и 26,4% (таблица 1).

При оценке липидного профиля у женщин и мужчин группы сравнения не было выявлено отклонений средних показателей от нормальных референсных значений. Исходные значения липидов были идентичны у всех обследованных пациентов с ожирением. У пациентов, принимавших Ксеналтен® в течение 24 мес., выявлены значимые различия в изменении уровня показателей липидного спектра по сравнению с группой пациентов, принимавших препарат 6 мес. (рисунок 1). Уровень ОХС в сыворотке крови у пациентов II группы снизился на 32,0%, у пациентов III группы — на 43,9%, что превышало данный показатель на 13,0% и 24,9% у пациентов I группы, соответственно (p<0,01). Положительная динамика наблюдалась в оценке ТГ: на 35,2%; 54,2%; 51,5%, ХС ЛНП: 15,0%, 29,3%; 45,2%, соответственно. Более выраженные изменения выявлены в увеличении в сыворотке крови ХС ЛВП (70,2% во II и 80,0% в III группе) у пациентов с ожирением, по сравнению с пациентами, принимавших Ксеналтен® 6 мес. (на 7,8%) (рисунок 1).

Снижение МТ и улучшение липидного профиля на фоне проводимого лечения способствовало снижению риска ИБС. У пациентов на фоне приема препарата 6 мес. соотношение ТГ / ХС ЛВП снизи-

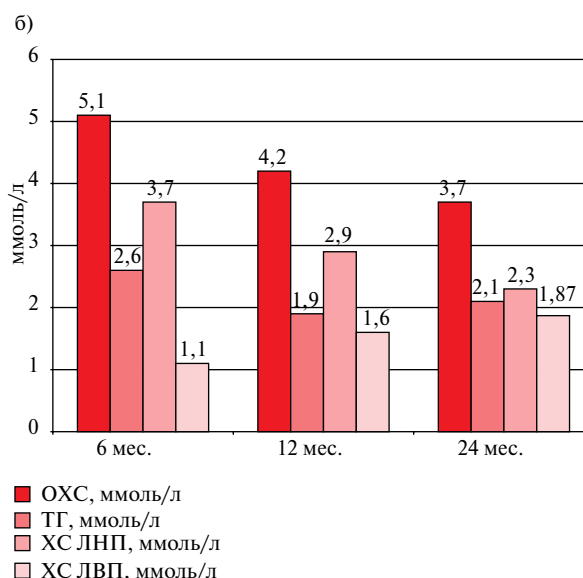
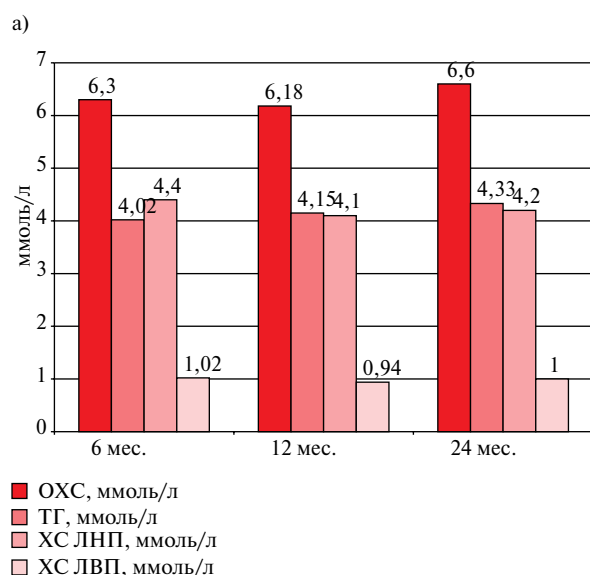


Рис. 1 (а, б) Состояние липидного профиля у обследованных пациентов на фоне приема Ксеналтея (а — исходно, б — по окончании лечения) ($p < 0,01$).

лось на 40,0%, у пациентов, принимавших 12 мес., на 73,1%, у пациентов, принимавших 24 мес. — на 74,1% (рисунок 2).

Среди обследованных пациентов до начала исследования сахарным диабетом 1 типа страдали 12 (6,3%) человек, из них 4 женщины (3,7%) и 8 мужчин (4,2%). Нарушение толерантности к глюкозе было выявлено у 114 (60,3%) пациентов, из них у 52 (48,6%) женщин и у 62 (75,6%) мужчин.

Исходные средние значения глюкозы в сыворотке крови натощак у пациентов с ожирением превышали нормальные показатели на 14,1% в I группе, на 6,8% во II и на 11,3% в III группе пациентов. Гиперинсулинемия была выявлена у пациентов с III степенью ожирения, и превышала референсные значения на 62,1% и 68,7% у пациентов II и III групп. Снижение веса на фоне выполняемых рекомендаций по здоровому образу жизни и медикаментозному лечению коррелировало с нормализацией индекса инсулинорезистентности НОМА-IR на 15,7%, 71,8%, 72,4%, соответственно, у 72 (63,2%) пациентов с ожирением. Более длительный прием Ксеналтея® способствовал значительному снижению индекса НОМА-IR на 56,1% и 56,7% во II и III группах по сравнению с группой I (таблица 2).

При исследовании уровней САД, ДАД, ПАД у мужчин и женщин группы сравнения не было выявлено отклонений от нормальных значений. Среди больных с ожирением АГ до начала исследования страдали 14 (17,0%) мужчин, что в 1,8 раз чаще, чем женщины ($n=10$ — 9,3%). Три (1,6%) пациента отметили перенесенный инфаркт миокарда и 1 (0,5%) пациент — инсульт головного мозга. Возраст пациентов на момент этих заболеваний был 39,4, 40,5, 37,8 и 40,7 лет, соответственно. Средняя величина САД

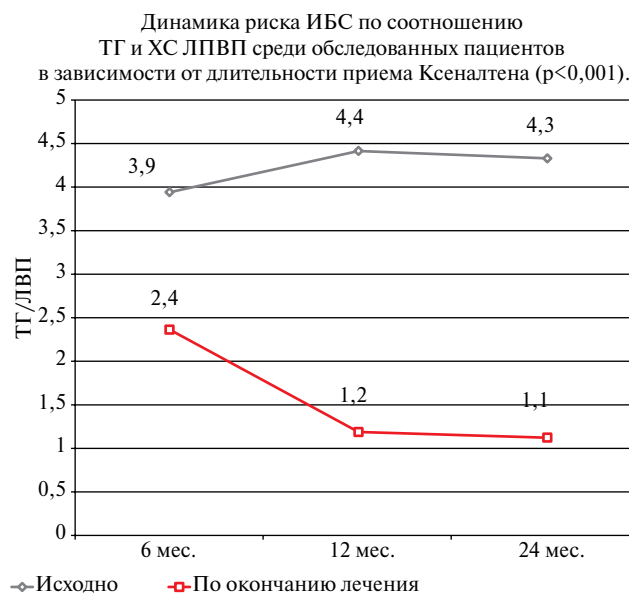


Рис. 2 Динамика соотношения ТГ / ХС ЛВП у обследованных пациентов в зависимости от длительности приема Ксеналтея ($p < 0,001$).

у пациентов всех групп превышала САД у здоровых обследованных людей группы сравнения на 18,0%. За период наблюдения у пациентов I группы среднее значение САД уменьшилось на 7,5%, на 9,3% у пациентов II группы и у пациентов III группы — на 7,7%. Анализ двухфазного цикла АД методом подсчета СИ показал преобладание недостаточного ночного снижения АД (нон-диппер) у 107 (56,6%) пациентов с ожирением. Среди пациентов клинических групп среднее значение СИ по САД было снижено на 51,8%. Снижение СИ по ДАД было на 49,5% ниже от нормальных показателей. У пациентов на фоне проводи-

Таблица 2

Состояние липидного и углеводного обменов
у обследованных пациентов с ожирением на фоне приема Ксеналтена, (M±m)

Параметры	Группа сравнения n=65		Прием 6 мес. n=86		Прием 12 мес. n=72		Прием 24 мес. n=31	
	Исходно	По окончанию лечения	Исходно	По окончанию лечения	Исходно	По окончанию лечения	Исходно	По окончанию лечения
ОХС, ммоль/л	3,08±0,05	3,08±0,01	6,31±0,06	5,13±0,08	6,82±0,05	4,21±0,01	6,63±0,05	3,73±0,02
ХС ЛНП, ммоль/л	2,93±0,04	3,11±0,10	4,42±0,06*	3,70±0,01	4,12±0,01	2,91±0,02	4,22±0,02	2,31±0,03
ХС ЛВП, ммоль/л	1,79±0,04	1,77±0,05	1,02±0,05*	1,10±0,01*	0,94±0,03*	1,61±0,01	1,00±0,03 ⁰	1,87±0,01 ⁰
ТГ, ммоль/л	1,49±0,02	1,98±0,06	4,02±0,04	2,61±0,02	4,52±0,01 ⁰	1,92±0,01	4,15±0,03	2,11±0,01
Глюкоза в плазме крови натощак, ммоль/л	4,4±0,01	4,1±0,02	6,4±0,01*	6,0±0,05	5,9±0,02	4,4±0,05	6,2±0,03	4,8±0,02
Глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	4,9±0,02	5,0±0,02	7,2±0,02 ⁰	6,6±0,01*	8,4±0,05	7,1±0,05	9,7±0,02	5,2±0,01 ⁰
Инсулин, натощак, мкЕД/мл	6,7±0,02	9,2±0,11	10,9±0,05	9,8±0,24	24,3±0,25	9,2±0,11	20,5±0,35	7,3±0,01*
Инсулин, после нагрузки, мкЕД/мл	7,2±0,01	20,5±0,25	16,4±0,42	10,5±0,23	39,8±0,14	20,5±0,25	48,9±0,35	15,3±0,19
НОМА-IR	1,52±0,01	1,10±0,01 ⁰	3,10±0,02	2,61±0,05	6,37±0,05	1,80±0,01 ⁰	5,65±0,02	1,56±0,04

Примечание: ⁰ — p<0,01 — в сравнении между группами, * — p<0,01 — в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3

Показатели АД и состояние сосудистой стенки общей сонной артерии
у пациентов с ожирением, принимавших Ксеналтен, (M±m)

Параметры	Группа сравнения n=65		Прием 6 мес. n=86		Прием 12 мес. n=72		Прием 24 мес. n=31	
	Исходно	По окончанию лече- ния	Исходно	По окончанию лече- ния	Исходно	По окончанию лече- ния	Исходно	По окончанию лече- ния
САД, мм рт.ст.	115±12 10±1,2	117±9,5 12±1,0	145,5±8,5 32±1,0	134,5±12,5 20±1,2	138,4±7,0 23±2,5	125,5±10,5 20±1,2*	138,5±10,0 18±3,0	127,8±12,5 22±2,0
ДАД, мм рт.ст.	77±4,0 12±0,5	78±3,5 11±0,5 ⁰	91±15,5 15±1,5	85±7,5 14±1,0*	91±10,5 14±1,5	79±5,5 11±0,5 ⁰	97±8,0 13±1,0 ⁰	86±5,0 16±1,5
ПАД, мм рт.ст.	44,0±3,5	45,5±4,0	40,4±2,7	48,6±4,2	38,2±2,1	38,5±0,5	41,4±3,4	40,5±4,0
СИ по САД, %	15,65±0,75	15,38±0,95	8,10±1,20 ⁰	12,69±1,22	4,88±0,95	6,69±0,85	7,39±1,10	11,76±0,70
СИ по ДАД, %	13,00±0,75	20,51±0,88	3,53±1,4	9,00±1,2	7,00±0,95	13,92±0,95	9,18±0,80	17,86±1,22
S/D	5,32±0,04	5,42±0,02 ⁰	4,52±0,02	4,67±0,03	4,41±0,01 ⁰	5,08±0,06	4,49±0,06	5,30±0,01*
АТ	78,92±0,05	79,42±0,03	64,65±0,07	68,52±0,06	58,47±0,07	76,42±0,05	62,57±0,04	81,68±0,08
АІ	10,22±0,05	10,80±0,05	16,54±0,02	13,42±0,08	14,25±0,06	12,48±0,05	16,45±0,01*	11,25±0,01 ⁰
ТКИМ, см	0,67±0,15	0,71±0,10	0,82±0,16	0,80±0,15	0,83±0,15	0,80±0,15	0,90±0,15	0,84±0,15

Примечание: ⁰ — p<0,01 — в сравнении между группами, * — p<0,01 — в сравнении с группой сравнения.

мого лечения выявлена тенденция улучшения суточного ритма АД. При этом СИ САД увеличился у пациентов I группы — на 56,7%, II — на 37,1%, у пациентов III группы — на 59,1%. Более выраженные изменения были отмечены при оценке диастолического СИ. Данный показатель увеличился на 60,8%, 49,7% и 48,6% у больных с ожирением соответствующих групп.

Показатели ПАД у женщин и мужчин группы сравнения были в пределах нормы. Выявлены определенные особенности ПАД у пациентов с ожирением, имеющих АГ. У 65 (34,4%) больных отмечены низкие показатели ПАД, что указывало на перегрузку сердца. Высокие показатели ПАД встречались у 55 (30,0%) обследованных больных, что сви-

детельствует о развитии гипоксии тканей на фоне недостаточной работы сердца. На фоне проводимого лечения было отмечено повышение среднего значения ПАД на 2,5±0,03 мм рт.ст.

При анализе соотношения S/D результаты достоверно не различались, но отмечено незначительное снижение этого показателя в клинических группах пациентов с ожирением на 1,5%; 17,1%, 15,6%, соответственно. За время наблюдения у пациентов с ожирением на фоне применения Ксеналтена® 6 мес. отношение S/D возросло на 3,2%, при приеме в течение 12 мес. — на 13,1%, через 24 мес. — на 15,3%.

В группах пациентов с ожирением и сравнения по показателям АТ и АІ общей сонной артерии различия были достоверны (p<0,01, p<0,02). Значение

АТ имело тенденцию к снижению у пациентов с ожирением: в I группе — на 18,1%, во II группе — на 25,9%, в III группе — на 19,1%. Увеличение АТ на 9,3%, 30,7%, 30,5% и снижение АГ на 18,9%, 12,4%, 31,6% у пациентов с ожирением на фоне лечения, соответственно клиническим группам, свидетельствовало об улучшении эластичных свойств сосудистой стенки. При измерении ТКМ различия между группой пациентов с ожирением и группой сравнения были низкодостоверны ($p < 0,14$) и в пределах нормы.

Обсуждение

Необходимость сохранения длительной приверженности рациональному питанию и здоровому образу жизни определяет использование медикаментозного лечения с применением препарата орлистата. Согласно литературных данных снижение МТ на фоне приема орлистата различается. В течение одного года приема МТ снизилась от 3% до 11% [6-9]. В настоящем исследовании больным с ожирением удалось достичь снижения МТ от 14,5% в течение 6 мес. до 35,1% при 2-годичном приеме препарата. Уменьшения среднего значения ОТ были идентичны у пациентов с I и II степенью ожирения, но более выраженным оказалось у пациентов с III степенью, принимавших орлистат 24 мес. (26,4%).

Наиболее значимые результаты были получены при исследовании липидного профиля, что подтверждается литературными данными [10, 11]. Существенное снижение ОХС было получено у пациентов, принимавших длительное время орлистат — от 32% до 43,9%. Уровень ТГ имел тенденцию к нормализации на >54,2%. У пациентов III группы снижение ХС ЛНП значительно коррелировало с повышением ХС ЛВП на 80,0% ($r = 0,72$, $p < 0,001$).

Литература

1. Bondarenko IZ, Butrova SA, Goncharov NP. Treatment of morbid obesity in adult. National clinical guidelines. Obesity and metabolism 2011; 3. Russian (Бондаренко И.З., Бутрова С.А., Гончаров Н.П. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации. Ожирение и метаболизм 2011; 3).
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005; 366(9497):1640-9.
3. Bubnova MG. Cardiovascular the "burden" of obesity and prevention capabilities Xenical. Obesity and Metabolism 2010; 2; 22-7. Russian (Бубнова М.Г. Кардиоваскулярное "бремя" ожирения и профилактические возможности Ксеникала. Ожирение и метаболизм 2010; 2; 22-7).
4. Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R. Pharmacological therapy of obesity. G. Ital Cardiol (Rome) 2008; 9(4 Suppl 1): 83-93.
5. Voznesenskaja TG. The reasons for the ineffectiveness of the treatment of obesity and ways to overcome it. Problemy jendokrinologii 2006; 52(6): 51-4. Russian (Вознесенская Т.Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления. Проблемы эндокринологии 2006; 52(6): 51-4).
6. Grilo CM, Marney A. White Orlistat with behavioral weight loss for obesity with versus without binge eating disorder: Randomized placebo-controlled trial at a community mental health center serving educationally and economically disadvantaged Latino. Behav Res Ther 2013; 51(3): 167-75.
7. Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight updated meta-analysis. British Medical J 2007; 335: 1194-9.
8. Svendsen M., Rissanen A, Richelsen B, et al. Effect of orlistat on eating behavior among participants in a 3-year weight maintenance trial. Obesity (Silver Spring) 2008; 16 (2): 327-33.
9. Ahn SM, Kim H, Ji E, et al. The effect of orlistat on weight reduction in obese and overweight Korean patients. Arch Pharm Res 2014; 37(4): 512-9.
10. Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Katsilambros N, Tentolouris N. The effects of medications used for the management of diabetes and obesity on postprandial lipid metabolism. Curr Diabetes Rev 2008; 4(4): 340-56.
11. Gabriel FS, Samson CE, Abejuela ZR, et al. Postprandial Effect of Orlistat on the Peaking of Lipid Level After Sequential High Fat Meals Int. J Endocrinol Metab 2012 Spring; 10(2): 458-63.
12. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. Arch Intern Med 2000; 160(9): 1321-6.
13. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2003; 5(3): 180-8.
14. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. Cochrane Database Syst Rev 2013 Mar 28; 3.

Нормализация гликемического профиля у пациентов с ожирением, принимавших Ксеналтен® на фоне немедикаментозной коррекции веса, подтверждается результатами проведенного исследования и литературными данными [12, 13].

Результат анализа исследований эффективности приема различных медикаментозных препаратов против ожирения показал способность Ксеналтена® снижать АД у пациентов с ожирением [14]. Полученные результаты у обследованных пациентов подтверждают положительные корреляционные взаимосвязи между снижением МТ, уменьшением ОТ, снижением дневного АД и нормализацией ночного АД.

Заключение

В ходе исследования показана клинически значимая эффективность препарата орлистата (Ксеналтена®, капсулы 120 мг) в комплексном лечении ожирения и снижении таких параметров кардиоваскулярного риска как дислипидемия, АГ, инсулинорезистентность.

Использование орлистата (Ксеналтена®) в медикаментозной терапии ожирения в течение 6, 12, 24 мес. у молодых пациентов с ожирением позволило достичь снижения МТ от 14,5% до 35,1% у 67% молодых пациентов с ожирением.

На фоне приема орлистата (Ксеналтена®) в течение 6, 12, 24 мес. выявлено снижение уровня ОХС от 32% до 43,9%, ТГ на 54,2% и ХС ЛНП на 26,3% и увеличения ХС ЛВП на 75,2%.

Снижение веса на фоне лечения с применением орлистата (Ксеналтена®) способствовало нормализации гликемического профиля у 63,2% пациентов, снижению АД до 15,0% и нормализации ночного АД.

Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска

Шальнова С. А.¹, Оганов Р. Г.¹, Деев А. Д.¹, Имаева А. Э.¹, Лукьянов М. М.¹, Артамонова Г. В.², Гатагонова Т. М.³, Гринштейн Ю. И.⁴, Дупляков Д. В.⁵, Ефанов А. Ю.⁶, Жернакова Ю. В.⁷, Ильин В. А.⁸, Либис Р. А.⁹, Минаков А. В.¹⁰, Невзорова В. А.¹¹, Недогода С. В.¹², Романчук С. А.¹³, Ротарь О. П.¹⁴, Трубачева И. А.¹⁵, Шляхто Е. В.¹⁴, Бойцов С. А.¹ от имени участников исследования ЭССЕ-РФ[#]

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия; ²ФГБУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” СО РАМН. Кемерово, Россия; ³ГОУ ВПО “Северо-Осетинская государственная медицинская академия”. Владикавказ, Северная Осетия-Алания, Россия; ⁴ГБОУ ВПО “Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России. Красноярск, Россия; ⁵ГБУЗ “Самарский областной клинический кардиологический диспансер”. Самара, Россия; ⁶ГБОУ ВПО “Тюменская государственная медицинская академия” Минздрава России. Тюмень, Россия; ⁷ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Москва, Россия; ⁸ФГУН “Институт социально-экономического развития территорий” РАН. Вологда, Россия; ⁹ГБОУ ВПО “Оренбургская государственная медицинская академия” Минздрава России. Оренбург, Россия; ¹⁰ГБОУ ВПО “Воронежская государственная медицинская академия” Минздрава России. Воронеж, Россия; ¹¹ГБОУ ВПО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Владивосток, Россия; ¹²ГБОУ ВПО “Волгоградский государственный медицинский университет” Минздрава России. Волгоград, Россия; ¹³ОБУЗ “Кардиологический диспансер”. Иваново, Россия; ¹⁴ФГБУ “Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова” Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия; ¹⁵ФГБУН “Научно-исследовательский институт кардиологии”. Томск, Россия

Цель. Изучить распространенность ишемической болезни сердца, как одного из частых сердечно-сосудистых заболеваний, в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и заболеваниями печени (ЗП) в популяции взрослого населения (25-64 лет) ряда регионов РФ, их распределение по полу и возрасту и ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР).

Материал и методы. В анализ включены результаты изучения представительных выборок 13 регионов РФ, обследованных по программе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ в 2012-2013гг; всего были обследованы 21923 человека. Обследование включало опрос по стандартной анкете, содержащей информацию о заболеваниях в анамнезе. При статистической обработке использован пакет прикладных программ SAS.

Результаты. У мужчин распространенность ИБС ассоциируется с ростом коморбидности от 0 в возрастной группе 25-34 лет до 77% в возрасте 55-64 лет, практически удваиваясь в каждом десятилетии. У женщин отмечается аналогичная тенденция, но менее выраженная. У мужчин имеют место значимые ассоциации только с АГ, которая в 2,5 раза увеличивает риск развития ИБС, тогда как у женщин наряду с АГ значимыми являются ассоциации с ЗП. Сочетания с СД не влияют на частоту ИБС у мужчин и женщин. В то же время любое сочетание с двумя заболеваниями увеличивает риск наличия ИБС в >3-4 раза. Наиболее неблагоприятно сочетание всех трех болезней, при которых ИБС выявляется в 8,7 раза чаще, чем при их отсутствии. При использовании многомерной логистической регрессии после коррекции на возраст

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (499) 553-69-84

e-mail: SShalnova@gnicpm.ru

[Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ, Оганов Р. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Лукьянов М. М. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Гатагонова Т. М. — д.м.н., профессор, ректор, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет”, Ефанов А. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Жернакова Ю. В. — д.м.н., с.н.с. отдела координации и мониторинга научных программ, Ильин В. А. — д.экон.н., профессор, директор, директор филиала в г. Вологда ГОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный инженерно-экономический университет”, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии, Минаков А. В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом ревматологии и нефрологии ИПО, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, проректор по науке, заведующая кафедрой терапии, ФД и УЗД ФПК и ППС, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, проректор по лечебной работе, Романчук С. А. — к.м.н., главный врач, Ротарь О. П. — заведующая НИЛ “Эпидемиологии АГ”, Трубачева И. А. — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор, от имени участников исследования ЭССЕ-РФ].

и коморбидность у больных ИБС обоего пола были выявлены ассоциации с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) в крови и абдоминальным ожирением. У мужчин дополнительно отмечены положительные ассоциации с курением и отрицательные — с повышенным ХС.

Заключение. Сочетания ИБС с АГ, СД и ЗП в популяции взрослого населения встречаются часто, ассоциируются с общими ФР, увеличиваются с возрастом. Учитывая современные тенденции быстрого старения населения, следует ожидать увеличения распространенности коморбидных состояний, что диктует необходимость адаптации служб здравоохранения к этим изменениям.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коморбидность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания печени, курение, ожирение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 44–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-44-51>

Поступила 08/07-2015

Принята к публикации 03/08-2015

Comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association

Shalnova S. A.¹, Oganov R. G.¹, Deev A. D.¹, Imaeva A. E.¹, Lukyanov M. M.¹, Artamonova G. V.², Gatagonova T. M.³, Grinshtein Yu. I.⁴, Duplyakov D. V.⁵, Efanov A. Yu.⁶, Zhernakova Yu. V.⁷, Ilyin V. A.⁸, Libis R. A.⁹, Minakov A. V.¹⁰, Nevzorova V. A.¹¹, Nedogoda S. V.¹², Romanchuk S. A.¹³, Rotar O. P.¹⁴, Trubacheva I. A.¹⁵, Shlyakhto E. V.¹⁴, Boytsov S. A.¹ on behalf of the ESSE-RF study work team*

¹FSBI "State Scientific-Prevention Center of the Prevention Medicine" of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia; ²FSBI Scientific-Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases SD RAMS. Kemerovo, Russia; ³SEI HPE "North-Osetin State Medical Academy". Vladicaucaz, Northern Osetia-Alania, Russia; ⁴SBEI HPE "Krasnoyarsk State Medical University n.a. Voyno-Yasenetsky" of the Healthcare Ministry. Krasnoyarsk, Russia; ⁵SBHI "Samara Region Clinical Cardiological Dispensary". Samara, Russia; ⁶SBEI HPE "Tyumen State Medical Academy" of the Healthcare Ministry. Tyumen, Russia; ⁷FSBI "Russian Cardiovascular Scientific-Production Complex" of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia; ⁸FSSI "Institute of Social and Economic Territories Development" RAS. Vologda, Russia; ⁹SBEI HPE "Orenburg State Medical Academy" of the Healthcare Ministry. Orenburg, Russia; ¹⁰SBEI HPE "Voronezh State Medical Academy" of the Healthcare Ministry. Voronezh, Russia; ¹¹SBEI HPE "Pacific-Ocean State Medical University" of the Healthcare Ministry. Vladivostok, Russia; ¹²SBEI HPE "Vologograd State Medical University" of the Healthcare Ministry. Vologograd, Russia; ¹³DBHI "Cardiovascular Dispensary". Ivanovo, Russia; ¹⁴FSBI "Almazov North-Western Federal Medical Research Center" of the Healthcare Ministry. Saint-Petersburg, Russia; ¹⁵FSBSI "Scientific-Research Institute of Cardiology". Tomsk, Russia

Aim. To study the prevalence of ischemic heart disease as one of the most common cardiovascular disorders, together with arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM) and liver diseases (LD) in adult (25–64 y.o.) population of selected RF regions, the variance of those with gender and age, and association of cardiovascular risk factors (FR).

Material and methods. Into analysis we included the results of representative selections studies from 13 RF regions, studied according to the program of multicenter study ESSE-RF during the years 2012–2014; totally 21923 patients studied. Investigation included standard questioning, including anamnesis. For statistics we used applied software SAS.

Results. In men the prevalence of IHD is associated with the growth of comorbidity from 0 in the age group 25–34 y. to 77% in the age 55–64 y., almost duplicating every decade. For women there is analogic tendency, less prominent. In men there are significant associations only with AH, which increases the risk of IHD 2.5 times, though in women together with AH the associations are significant for LD. Comorbidities with DM do not influence the prevalence of IHD in men and women. At the same time,

any association with two diseases increases the risk of IHD >304 times. The most negative is the association of all three diseases, with which IHD is 8.7 times more prevalent, than in their absence. Using multidimensional logistic regression after correction for the age and comorbidity in the patients with IHD of both genders, there are associations revealed of high density cholesterol lipoproteids (HDL) in blood and abdominal obesity. In men there are also positive associations with smoking and negative — with increased cholesterol.

Conclusion. Comorbidities of IHD with AH, DM and LD in adult population are common, are associated with the general FR, are increasing with the age. Taking modern tendencies of population ageing, it is plausible to expect an increase of the prevalence of comorbidities, that requires a necessity of the healthcare services to these changes.

Key words: ischemic heart disease, comorbidity, arterial hypertension, diabetes mellitus, liver diseases, smoking, obesity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 44–51
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-44-51>

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ЗП — заболевания печени, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, НФА — низкая физическая активность, ОШ — отношение шансов, ПЖ — продолжительность жизни, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации.

В последние 20 лет в развитых странах мира наблюдается устойчивое снижение смертности и увеличение продолжительности жизни (ПЖ) [1–3]. Такие же тенденции отмечены в России, хотя ПЖ остается значительно ниже, чем в таких странах, как Япония, Норвегия, США и др. В 2013г средняя ПЖ в России составила 76,3 лет у женщин и 65,4 — у мужчин [4]. В работе убедительно вскры-

ваются причины увеличения этого показателя в России [4]. У этого явления есть и другая сторона — увеличение ПЖ еще не есть увеличение здоровых лет жизни, происходит стремительный рост числа лиц с различными заболеваниями, и более того, рост числа лиц с сочетаниями заболеваний или коморбидностью. В США, например, распространенность коморбидных состояний среди

застрахованных в Medicare возрастает с 62% в возрасте 65–74 лет до 82% в возрасте ≥ 85 лет [5]. Существуют и другие исследования, в которых изучались сочетания хронических патологий в различных возрастных диапазонах [6–8].

Большинство исследователей трактует понятие коморбидность, как наличие двух и более болезненных состояний одновременно у одного больного [7, 9]. Коморбидность или совместное возникновение заболеваний может быть случайной, т.е. некоторые заболевания могут возникать у одного пациента самостоятельно без каких-либо патологических ассоциаций между ними. Однако более часто болезни сочетаются потому, что есть общие причины, и между ними имеются тесные взаимосвязи, многие из которых подтверждаются результатами исследований [7, 10–12]. Например, сахарный диабет (СД) также, как и артериальная гипертензия (АГ), установленные факторы риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС). Несколько меньше известно о взаимосвязи ССЗ и печеночным поражением [11]. Хотя в последнее время опубликовано несколько обзоров, посвященных взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени с метаболическим синдромом и ССЗ [13, 14]. В таблице 1 приведены некоторые характеристики таких взаимосвязей между ИБС, АГ, СД и ЗП и ФР. В данной работе понятия “коморбидность” и “сочетания заболеваний” рассматриваются как синонимы.

Старение — также может рассматриваться в качестве ФР, который сильно ассоциируется с большинством сочетаний заболеваний, включая ИБС, АГ, СД и ЗП. Хотя такие ассоциации воспринимаются как широко известные, причины и прогноз этих ассоциаций изучены недостаточно. По мнению австралийских исследователей, можно рассмотреть несколько возможных объяснений [9].

Во-первых, выявляется четкая зависимость между возникновением этих заболеваний и возрастом пациента. Частота этих заболеваний увеличивается с возрастом. Осложнения развиваются обычно в течение 10–20 лет после начала заболевания. Таким образом, период между началом заболевания и развитием осложнений очень важен для профилактики и лечения коморбидности, т.к. раннее выявление и лечение первого заболевания (основного) может эффективно снизить риск развития коморбидности и/или замедлить ее прогрессирование. Во-вторых, возросшая ПЖ в последние годы в значительной степени объясняется сокращением смертности среди пожилых, особенно от ИБС и мозгового инсульта [4]. Увеличение ПЖ лиц с хроническими заболеваниями позволяет развиваться осложнениям, и накапливаться. В-третьих, функциональные возможности организма с возрастом снижаются, и пожилые люди становятся более вос-

приимчивы к возникновению и прогрессированию заболеваний, чем молодые.

Сколько жителей РФ имеют сочетания заболеваний; каков вклад в коморбидность каждого отдельного заболевания; имеются ли половые различия; насколько велик вклад коморбидности в смертность населения? К сожалению, в России имеются лишь единичные работы, не позволяющие получить ответы на эти и другие вопросы, касающиеся коморбидности.

Целью настоящей работы стало изучение распространенности ИБС как наиболее частого сердечно-сосудистого заболевания в сочетании с АГ, СД, ЗП в популяции взрослого населения (25–64 лет) ряда регионов РФ, их распределение по полу и возрасту, и ассоциации с сердечно-сосудистыми ФР.

Материал и методы

В анализ включены результаты изучения представительных выборок 13 регионов РФ, обследованных по программе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ в 2012–2013 гг.; подробно методология этого исследования была описана ранее [15]. Всего были обследованы 21923 человек, в т.ч. мужчин ($n=8374$) и женщин ($n=13549$) 25–64 лет, с откликом 80%.

Все обследуемые опрашивались по стандартной анкете, состоящей из 14 модулей и содержащей социально-демографические данные, информацию о статусе курения и употребления алкоголя, анамнестические данные и др.

Определялись биохимические параметры, характеризующие липидный и углеводный обмен; проводились антропометрические измерения: рост, вес, окружность талии.

Указанием на наличие заболевания считался положительный ответ на вопрос: “Говорил ли Вам врач, что у Вас имеются следующие заболевания: ИБС, или АГ, или СД, или ЗП”. Всего в исследовании представлены данные о 17 нозологиях, в т.ч. ИБС, АГ, СД, остеохондроз, ревматоидный артрит, хронический бронхит, бронхиальная астма, инсульт, нарушение сердечного ритма, другие болезни сердца, ЗП, язва желудка или 12-перстной кишки, заболевания почек, болезни щитовидной железы, болезнь Паркинсона, состояние после трансплантации органов, онкологические заболевания.

В анализ были включены пол, возраст, ФР: глюкоза ≥ 7 ммоль/л, общий холестерин (ХС) ≥ 5 ммоль/л, триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) $< 1,0$; 1,2 ммоль/л, ожирение, если индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение при окружности талии $\geq 102/88$ м/ж. Из поведенческих определялись статус курения — курит сейчас, бросил курить, курит мало — до 10 сиг/сут., умеренно — 10–20 сиг/сут., много > 20 сиг/сут., и потребления алкоголя — никогда в течение последнего года, реже, чем раз в мес., мало < 42 –84 г чистого этанола в нед., умеренно — от 42–84 до 84–168 г чистого этанола в нед. и > 84 –168 г чистого этанола в нед. Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сут. За злоупотребляющих алкоголем принимали пациентов, потребляющих 84 г, 186 г чистого этанола в нед., соответственно для женщин и мужчин.

Таблица 1

Взаимосвязь некоторых хронических неинфекционных заболеваний с ФР ССЗ из (адаптировано [9])

Заболевание	Немодифицированные ФР	Модифицированные ФР
ИБС	Пол, возраст, генетические факторы, семейный анамнез	Повышенное артериальное давление курение, СД, дислипидемия, НФА, чрезмерное употребление алкоголя
СД	Возраст, генетические факторы, низкий вес при рождении	Ожирение, неправильное питание, НТГ, НФА, чрезмерное употребление алкоголя
АГ	Возраст, семейный анамнез, генетические факторы	Ожирение, неправильное питание, НТГ, НФА, ХБП
Хроническая болезнь печени	Возраст, семейный анамнез, генетические факторы,	Ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена, неправильное питание, НТГ, чрезмерное употребление алкоголя, МС, лекарственные поражения, инфекционный гепатит

Примечание: НФА — низкая физическая активность, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ХБП — хронические болезни почек, МС — метаболический синдром.

Таблица 2

Распространенность заболеваний, включенных в анализ, % (STER)*

Показатель	Мужчины	Женщины	Все
АГ	47,3 (0,5)	39,6 (0,4)	43,0 (0,3)
ИБС	8,0 (0,3)	7,8 (0,2)	7,9 (0,2)
ЗП	27,5 (0,5)	41,3 (0,4)	36,1 (0,3)
СД	3,7 (0,2)	4,0 (0,2)	3,9 (0,1)

Примечание: * — STER — standard error, стандартная ошибка.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом (НЭК) трех федеральных центров: ГНИЦПМ, РКНПК и СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил ~80%.

Статистическую обработку проводили, используя пакет прикладных программ SAS, определяли отношение шансов (ОШ) наличия переменных по отношению к референсному состоянию этих переменных. ОШ рассчитывали методом логистической регрессии с 95% доверительным интервалом (ДИ), достоверность определяли по критерию χ^2 .

Результаты

Проведенный анализ общего числа заболеваний ($n=17$) в обследованной выборке показал, что в среднем на одного обследуемого приходится 2,5 заболевания (от 1 до 9 включительно), 2,3 — для мужчин и 2,7 — для женщин. Число заболеваний увеличивается с возрастом от 1,5 заболеваний в возрасте 25-34 лет до 3,7 заболеваний в возрастной группе 55-64 лет. В молодом возрасте число заболеваний примерно одинаково у мужчин и у женщин, но после 45 лет отмечается преобладание коморбидности у женщин 4,1 vs 3,0, у мужчин в возрасте 55-64 лет.

В таблице 2 представлена распространенность каждого из 4 анализируемых хронических заболева-

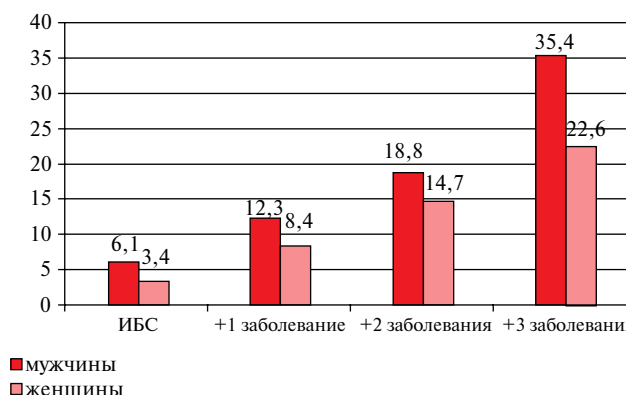


Рис. 1 Частота ИБС у мужчин и женщин в зависимости от числа сопутствующих заболеваний.

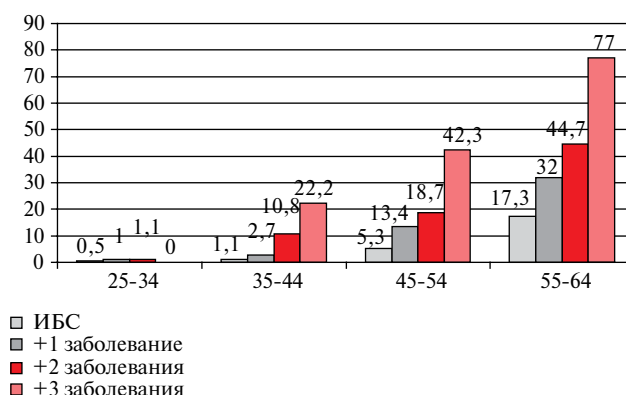


Рис. 2 Частота ИБС у мужчин в зависимости от возраста и числа сопутствующих заболеваний.

ний в популяции взрослого населения. Лидирующие позиции занимает АГ (43%), обращает на себя внимание чрезвычайно высокий показатель распространенности у мужчин (47,3%). Чуть более трети населения страдают тем или иным ЗП (36,1%), эта патология преобладает среди женского населения. Имеют в анамнезе ИБС ~8% и СД ~4%, без сущест-



Рис. 3 Частота ИБС у женщин в зависимости от возраста и числа сопутствующих заболеваний.

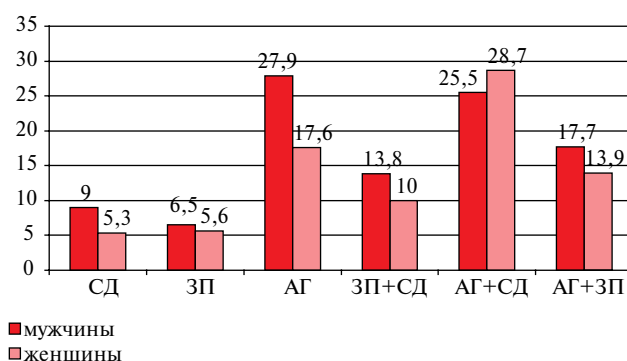


Рис. 4 Распространенность ИБС по полу в зависимости от сочетаний изучаемых заболеваний.

венных гендерных различий. В этой таблице представлена частота заболеваний в популяции независимо от наличия сопутствующих болезней.

Распространенность ИБС без сочетаний с другими указанными заболеваниями составила 6,1% и 3,4% у мужчин и женщин, соответственно (рисунок 1). Распространенность ИБС существенно увеличивается при сочетании с другой патологией, независимо от того, какое заболевание из трех изучаемых добавляется. Причем у мужчин рост частоты ИБС значительно больше, чем у женщин ($p < 0,001$).

Возрастные показатели ИБС в сочетании с патологиями демонстрируют резкое увеличение с возрастом, особенно это выражено у мужчин (рисунок 2). Частота ИБС и сочетания ИБС с другими заболеваниями возрастает с увеличением коморбидности, увеличиваясь от 0 в молодом возрасте до 77% в возрасте 55-64 года, практически удваиваясь в каждом десятилетии.

У женщин наблюдаются аналогичные тенденции, но менее выраженные (рисунок 3). Распространенность ИБС в сочетании со всеми изучаемыми заболеваниями колеблется от нуля в возрастных группах 25-34 и 35-44 лет до 55,9% в возрасте 55-64 лет. Различия между возрастными группами статистически значимы для всех сочетаний.

Вместе с тем возникает вопрос, как связаны ИБС и каждое из изучаемых заболеваний. Распространенность ИБС в сочетании с конкретными заболеваниями представлена на рисунке 4.

Ассоциации ИБС с ЗП и СД менее выражены у лиц обоего пола, по сравнению с АГ, сочетание с которой увеличивает распространенность ИБС у мужчин с 6,1% (рисунок 2) до 28% (рисунок 4), а у женщин с 3,4% (рисунок 2) до 17,6% (рисунок 4). Сочетание ИБС с двумя из трех заболеваний пред-

Таблица 3

Многофакторный регрессионный анализ пациентов, страдающих ИБС с отбором значимых факторов

	Мужчины			Женщины		
	ОШ (OR)	95% ДИ	p	ОШ (OR)	95% ДИ	p
Возраст, года	1,117	1,106-1,129	0,001	1,110	1,100-1,120	0,001
АГ	2,562	2,056-3,94	0,001	2,580	2,050-3,246	0,001
ЗП				1,525	1,163-2,000	0,001
АГ и ЗП	3,484	2,713-4,473	0,001	3,692	2,947-4,625	0,002
АГ и СД	4,182	2,743-6,375	0,001	5,711	4,029-8,095	0,001
ЗП и СД	3,730	1,111-12,530	0,03	3,409	1,612-7,209	0,01
АГ, ЗП и СД	8,727	5,428-14,033	0,001	7,144	5,314-9,604	0,001
Уровень ОХС >5,0 ммоль/л*	0,725	0,613-0,857	0,002			
Уровень ЛВП <1,0/1,2 (ж/м) ммоль/л	1,672	1,376-2,031	0,001	1,204	1,054-1,374	0,006
Абдоминальное ожирение (ОТ ж/м ≥88/102 см)	1,186	1,000-1,406	0,05	1,476	1,296-1,680	0,001
Курение, мало	1,774	1,331-2,364	0,001			
Курение, умеренно	1,341	1,057-1,703	0,016			

Примечание: * — обратная связь. ОТ — окружность талии.

полагает наибольшее увеличение ее частоты. Сочетание с АГ + СД, являющееся более опасным для женщин, увеличивает распространенность ИБС до 29% (рисунок 4). Все сочетания достоверно увеличивают риск наличия ИБС, а наиболее неблагоприятным является сочетание всех четырех заболеваний.

Ассоциации заболеваний с ФР

С целью изучения ассоциативных связей между заболеваниями и ФР был проведен одномерный регрессионный анализ, с коррекцией на возраст, в результате которого стало известно, что ИБС достоверно ассоциируется с повышенным уровнем глюкозы как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,0001$), тогда как высокий ОХС демонстрирует обратную зависимость с ИБС у мужчин ($p < 0,0001$) и отсутствие достоверных ассоциаций у женщин. Отмечены высоко значимые ассоциации ИБС с высоким уровнем ТГ и низким уровнем ХС ЛВП, ожирением и абдоминальным ожирением у лиц обоего пола. Алкогольный статус у мужчин достигает достоверности в обратной зависимости с ИБС у умеренно пьющих мужчин, а у женщин мало и умеренно пьющих. У женщин выявлена U-образная зависимость, когда наибольшие ассоциации отмечены между ИБС и не употреблявшими алкоголь в течение последнего года, а также с теми, кто выпивает больше безопасных доз согласно различным рекомендациям.

Следующий этап однофакторного анализа ассоциаций, изучаемых ФР и ИБС, проводился при дополнительном включении всех семи сочетаний изучаемых заболеваний. Для мужской части населения характерно то, что достоверная ассоциация ИБС была выявлена для высокого уровня ОХС (отрицательная зависимость), низкого уровня ХС ЛВП, ожирения при ИМТ $\geq 30,0$ кг/м², абдоминального ожирения, алкогольного статуса, за исключением чрезмерно пьющих, и курения, за исключением, повышенного уровня гликемии и ТГ, т.е. практически не зависела от коморбидности.

Однако из 7 сочетаний заболеваний, включенных в анализ, значимыми остались только 5. ЗП и СД не были достоверно ассоциированы с частотой ИБС, и были исключены из последующего множественного анализа, также как повышенный уровень глюкозы и повышенный уровень ТГ. При аналогичном анализе у женщин, недостоверными оказались лишь ассоциации с СД, а из ФР из дальнейшего анализа были исключены гипергликемия, много пьющие и лица с различным статусом курения, за исключением повышенного курения.

Последовательный множественный регрессионный анализ позволил сформировать окончательный набор показателей, достоверно ассоциирующихся с ИБС (таблица 4). Анализируя заключительную таблицу 3, следует отметить, что при коррекции

на возраст, распространенность ИБС ассоциируется со следующими сочетаниями заболеваний. У мужчин только АГ увеличивает развитие ИБС в 2,5 раза. Сочетание с СД и ЗП не дает достоверного увеличения ИБС, тогда как сочетание АГ и ЗП и СД и ЗП или АГ и СД увеличивает риск наличия ИБС в >3 -4 раза. Наиболее неблагоприятным в терминах риска наличия ИБС является сочетание всех трех изучаемых состояний, при которых ИБС выявляется в 8,7 раза чаще, чем при их отсутствии. Важно отметить, что остается значимым негативный вклад низкого уровня ХС ЛВП (1,67), курения — незначительное (1,77); умеренное (1,3), абдоминального ожирения (1,18). Отмечается отрицательная взаимосвязь с повышенным уровнем ОХС (0,725).

У женщин обнаружены аналогичные, чуть более выраженные ассоциации ИБС и ЗП. Наличие ЗП в анамнезе у женщин увеличивает развитие ИБС в 1,5 раза, по сравнению с теми, кто не имел этой патологии. Из ФР стоит выделить лишь низкой уровень ХС ЛВП (1,2), абдоминальное ожирение (1,47) которые ассоциируются с увеличением частоты ИБС.

Обсуждение

Демографическая экспансия пожилого населения и улучшение выживаемости лиц, имеющих хронические заболевания, вызывают драматический рост числа людей с коморбидностью (≥ 2 заболеваний). В США распространенность коморбидности среди застрахованных в Medicare возрастает от 62% в возрасте 64-74 до 82% при 85+ [5]. Не изучая ситуации в пожилом и старческом возрасте, было продемонстрировано накопление коморбидности в старших возрастных категориях. Стоимость такой сочетанной патологии чрезвычайно высока [16]. Такие больные характеризуются повышенным риском осложнений и низким качеством жизни [17]. Не только пожилые люди подвержены коморбидности. По данным представленного исследования общее число заболеваний составило 2,5 заболевания на одного человек, и лишь у 9,4% обследованного населения не было указаний на наличие хотя бы одного из изучаемых заболеваний. Отмечается увеличение сочетаний с возрастом, уже в возрасте 35-44 лет среди мужчин распространенность ИБС при сочетании с тремя заболеваниями составила 22,2%, градиентно удваиваясь в каждой последующей возрастной категории и достигая 77,0% в возрасте 55-64 лет. У женщин этот процесс выражен менее, возможно из-за наличия феномена эстрогенной защиты, когда заболевания, особенно связанные с атеросклерозом, начинают бурно развиваться после наступления менопаузы. Аналогичные результаты были получены при обследовании когорты Rochester Epidemiology Project [8]. В этом исследовании частота новых случаев увеличивается с возрастом, и общий риск инцидента был одинаков

у мужчин и женщин. Авторы полагают, что подобные исследования важны с позиции понимания причин и последствий коморбидности, чтобы информировать медицинскую общественность о необходимости усилий по предупреждению начала заболеваний и развитию эффективной стратегии оказания помощи больным с коморбидностью. В настоящем исследовании не выделяли отдельные ЗП, однако стоит упомянуть, что наиболее ассоциированная с ФР ССЗ, включая СД, ожирение, АГ, нарушения липидного обмена и инсулинорезистентность, является неалкогольная жировая болезнь печени, которая в последние годы стала рассматриваться как новый компонент метаболического синдрома, и служит критерием манифестации метаболического синдрома в виде поражения печени [14, 18].

При конкретных сочетаниях заболеваний увеличивается распространенность ИБС, достигая максимальных значений при сочетании трех заболеваний. Наибольшую опасность представляет АГ, как сама по себе, так и в сочетании с СД и ЗП. Следует заметить, что, хотя у мужчин ЗП и СД не ассоциируются с увеличением распространенности ИБС, у женщин ассоциативные связи между ЗП и ИБС выражены сильнее, и они остаются статистически значимыми. Добавление в модель ФР привело к тому, что при наличии различных сочетаний из трех состояний для лиц обоего пола значимыми остаются абдоминальное ожирение и низкий ХС-ЛВП, которые можно рассматривать как компоненты метаболического синдрома [13, 18]. Поэтому и более выраженные ассоциации среди женщин, у которых выше распространенность метаболического синдрома и ЗП в анамнезе. Еще один фактор, курение остается ассоциированным с ИБС у мужчин, причем сильно курящие не связаны с ИБС, что объясняется тем, что при увеличении заболеваемости больные начинают избавляться от вредных привычек. Аналогично выявлена отрицательная зависимость между коморбидностью и высоким ОХС. Иначе говоря, больные ИБС более заботятся об уровне ОХС, и более низкий уровень его у больных, по-видимому, обеспечивается за счет диеты и приема липид-снижающей терапии. Следует также заметить, что одномоментный дизайн исследования не позволяет ответить на вопросы, касающиеся причинно-следственных отношений, и предположения носят вероятностный характер.

Подтверждают актуальность полученных нами результатов и дополняют их данные регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний) [19], в котором средний возраст больных, обратившихся в поликлинику, составил 66,1 лет. У больных ИБС лишь в 0,2% случаев не было сочетания с другой сердечно-сосудистой патологией, доля лиц с АГ

составила 98,8%, с СД и заболеваниями системы органов пищеварения 27,4% и 47,4%, соответственно. Среднее число диагнозов у больных ИБС составило 4,8, в т.ч. сердечно-сосудистой патологии 3,1 и сопутствующих заболеваний 1,7.

При рассмотрении сочетания ИБС с другими заболеваниями и ФР, были получены интересные и важные для организации здравоохранения результаты. Каждое из заболеваний ИБС, АГ, СД и ЗП широко распространено, и они имеют общие ФР. Сочетание ИБС, АГ, СД и ЗП — в основном вызывается общими ФР и комплексным взаимодействием между ними. Таким образом, существует возможность снижения бремени этих ассоциаций путем контроля общих ФР и улучшения тактики лечения сочетанной патологии.

Эти сочетания увеличиваются с возрастом, и в основном сосредоточены среди старого населения. Учитывая современные тенденции быстрого старения населения, коморбидность будет возрастать. Система здравоохранения должна готовиться к таким требованиям и адаптироваться. Возрастает доля врачей общей практики в первичном звене здравоохранения. Полученные данные можно рассматривать как шаг к выявлению в популяции состояний, которые часто сочетаются между собой, к определению специфических факторов для коморбидности, понимая, что хронические состояния, накапливаясь со временем, и выделяя наиболее опасные комбинации, чтобы предупредить нежелательные исходы.

*Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи:

Москва: Баланова Ю.А., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Мамедов М.Н.; **Республика Северная Осетия-Алания:** Гутнова С.К., Тогузова З.А., Толпаров Г.В.; **Владивосток:** Кулакова Н.В., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова Л.В.; **Волгоград:** Чумачек Е.В., Ледяева А.А.; **Вологда:** Касимов Р.А., Шабунцова А.А., Леонидова Г.В., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Россошанский А.И., Кондакова Н.А., Попов А.В., Устинова К.А.; **Воронеж:** Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е.; **Иваново:** Назарова О.А., Белова О.А., Шутемова Е.А.; **Красноярск:** Петрова М.М., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Топольская Н.В., Шабалин В.В., Аристов А.И., Руф Р.Р., Косинова А.А., Шматова Е.Н., Каскаева Д.С.; **Оренбург:** Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А. Сафонова Д.В.; **Самара:** Гудкова С.А., Черепанова Н.А.; **Томск:** Карпов Р.С., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н.; **Тюмень:** Медведева И.В., Шава В.П., Шалаев С.В.; **Кемерово:** Барбараш О.Л., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Максимов С.А., Черкасс Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В.

Литература

1. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Ann Rev Public Health* 2011; 21; 32: 5-22.
2. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, et al. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25-74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010 12; 5(11): e13957.
3. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, et al. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010; 100(4): 684-92. Epub 2009 Jul 16.
4. Andreev EM, Kvasha EA, Har'kova TL. Life expectancy in Russia: recovery growth. <http://demoscope.ru/weekly/2014/0621/tema01.php>. Russian (Андреев Е. М., Кваша Е. А., Харьковская Т. Л. Продолжительность жизни в России: восстановительный рост. <http://demoscope.ru/weekly/2014/0621/tema01.php>)
5. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev* 2013; 35: 75-83.
6. Ward BW, Schiller JS. Prevalence of multiple chronic conditions among US adults: estimates from the National Health Interview Survey, 2010. *Prev Chronic Dis* 2013; 10: E65.
7. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37-43.
8. St Sauver JL, Boyd CM, Grossardt BR, et al. Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open* 2015;5: e006413. doi:10.1136/bmjopen-2014-006413.
9. AIHW: Tong B & Stevenson C 2007. Comorbidity of cardiovascular disease, diabetes and chronic kidney disease in Australia. *Cardiovascular Disease Series no. 28*. Cat. no. CVD 37. Canberra: AIHW.
10. Oganov RG. Vascular comorbidity: general approaches to prevention and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*; 2015; 11 (1): 4-7. Russian (Оганов Р. Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11 (1): 4-7).
11. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New Engl J Med* 2010; 363 (14): 1341-5.
12. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1579-84.
13. Kim NH, Park J, Kim SH, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population *Heart* 2014; 100(12): 938-43.
14. Drapkina OM, Deeva TA, Volkova NP, Ivashkin VT. Current approaches to diagnosing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Ter Arkh* 2014; 86(10):116-23. Russian (Драпкина О. М., Деева Т. А., Волкова Н. П., Ивашкин В. Т. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив* 2014; 10: 116-23).
15. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine* 2013; 6: 25-34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина* 2013; 6: 25-34).
16. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, et al. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med* 2007; 22(Suppl 3): 391-5.
17. Sinnott C, Mc Hugh S, Browne J, et al. GPs' perspectives on the management of patients with multimorbidity: systematic review and synthesis of qualitative research. *BMJ Open* 2013;3:e003610.
18. Drapkina OM, Ivashkin VT. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pečeni kak komponent metaboličeskogo sindroma. *Ros med vesti* 2010; 2: 72-9. Russian (Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Рос мед вести* 2010; 2: 72-9).
19. Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVASA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014; 13(6): 44-50. (Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С., и соавт. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6): 44-50).

Новые возможности в лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Душина А. Г., Либис Р. А.

ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России. Оренбург, Россия

Цель. Оценить возможность и эффективность применения комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) и антагонистов кальциевых каналов (АКК) у пациентов с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСН-СФВ), развившейся на фоне артериальной гипертензии или артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. В исследование были включены 67 пациентов с ХСН-СФВ (ФВ >50%), I-IIA стадии, I-III функционального класса (ФК), развившейся на фоне артериальной гипертензии или артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца. В зависимости от особенностей лечения пациенты были разделены на 2 группы: основная (n=37), получающих комбинацию БРА II (валсартан, средняя доза 130,8±38,8 мг/сут.) и АКК (S(-) амлодипин, средняя доза 3,2±1,1 мг/сут.) дополнительно к стандартной терапии ХСН, и контрольная (n=30), получающих только стандартное лечение. Обследование всех пациентов происходило до начала лечения и через 12 нед. и включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию, ее суточное мониторирование, эхокардиографию, проведение теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), оценку тяжести ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), оценку качества жизни с помощью Миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности (MLHFQ).

Результаты. Межгрупповой сравнительный анализ показал, что улучшение клинического состояния по данным ШОКС в основной группе составило -50,0 [-50,0; -31,0]%, в группе контроля — -33,3 [-33,3; 0,0] (p<0,05), переносимости физической нагрузки по данным ТШХ — 11,6±8,4 и 6,6±10,6% (p<0,05), качества жизни -26,0 [-44,0; 0,0] и -26,8 [-33,3; -18,2] (p>0,05), соответственно. Среди эхокардиографических показателей только уменьшение толщины межжелудочковой перегородки отмечено в основной и контрольной группах — -4,0±1,2 и -2,9±1,5%, соответственно, (p<0,05).

Заключение. Использование комбинации БРА II валсартана и АКК S(-) амлодипина у пациентов с ранними стадиями ХСН-СФВ приводит к более значимому регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшению выраженности клинической симптоматики, улучшению переносимости физической нагрузки.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, антагонисты кальциевых каналов, блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 52–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-52-58>

Поступила 11/08-2015

Принята к публикации 17/08-2015

New opportunities in treatment of chronic heart failure with normal ejection fraction

Dushina A. G., Libis R. A.

SBEI HPE Orenburg State Medical University of the Healthcare Ministry. Orenburg, Russia

Aim. To evaluate aim worthiness and efficacy of the application of angiotensin type II receptor blockers (ARB) and calcium channel antagonists (CCA) in patients with early stages of chronic heart failure with normal ejection fraction (CHF-NEF) developed on the background of arterial hypertension and arterial hypertension with ischemic heart disease.

Material and methods. Totally 67 patients included with CHF-NEF (EF>50%), of I-IIA stage, I-III functional class (FC), developed over arterial hypertension and arterial hypertension with ischemic heart disease. Depending on the specifics of treatment patients were selected into 2 groups: main (n=37) group — taking ARBs (valsartan, average dosage 130,8±38,8 mg/day) and CCA (S(-) amlodipine, average dosage 3,2±1,1 mg/day) with the standard therapy of CHF, and control group (n=30) taking only standard treatment. Investigation in all patients took place before the beginning of treatment and in 12 weeks and included anamnesis, examination, electrocardiography and Holter monitoring, echocardiography, 6-minute test (SMT), evaluation of CHF severity by the score of clinical condition (SCC), evaluation of life quality with Minnesota Questionnaire for Heart failure.

Results. Intergroup analysis showed that the improvement of clinical condition by the SCC in the main group was -50,0 [-50,0; -31,0]%, in control group — -33,3 [-33,3; 0,0] (p<0,05), SMT exercise tolerance — 11,6±8,4 and 6,6±10,6% (p<0,05), life quality -26,0 [-44,0; 0,0] and -26,8 [-33,3; -18,2] (p>0,05), respectively. Among echocardiographic parameters only decrease of interventricular septum thickness was marked in both groups — -4,0±1,2 and -2,9±1,5%, resp., (p<0,05).

Conclusion. Usage of ARB valsartan and CCA (S-) amlodipine in patients with earlier stages of CHF-NEF leads to more serious regression of myocardial hypertrophy of the left ventricle, the decrease of clinical symptomatic severity, improvement of exercise tolerance.

Key words: chronic heart failure with normal ejection fraction, calcium channel antagonists, angiotensin II receptor blockers.

Cardiovascular therapy and prevention, 2015; 14(4): 52–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-52-58>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: al.dushina@yandex.ru

[Душина А. Г.* — очный аспирант кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского, Либис Р.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой].

АГ — артериальная гипертония, АКК — антагонисты кальциевых каналов, БРА II — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН-СФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в XXI веке остается одной из актуальных проблем не только кардиологии, но и здравоохранения в целом. Осложняя течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний, СН наиболее часто приводит к госпитализации, снижению трудоспособности и смерти больных. В настоящее время ~1-2% взрослого населения в развитых странах страдают ХСН, с преобладанием риска >10% среди пациентов в возрасте >70 лет [1], и в ближайшие 20 лет ожидается увеличение ее распространенности на 25% [2].

В течение долгого времени развитие СН связывали только со снижением сократительной способности сердца, и только в 80-е годы внимание кардиологического сообщества обратилось к диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) как причине ХСН у больных с нормальной систолической функцией [3].

В настоящее время распространенность ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-СФВ) увеличивается с тревожной скоростью, ~1% в год [4]. За последние 15 лет она повысилась с 38% до 54% [5], а по существующим прогнозам к 2020г уже ~80% пациентов с ХСН будут иметь сохраненную систолическую функцию ЛЖ [6]. При этом прогноз при ХСН-СФВ остается крайне серьезным. И если в случае ХСН с низкой ФВ существует тенденция к его улучшению на фоне лечения, то у пациентов с ХСН-СФВ прогноз в ответ на современную терапию за последние два десятилетия почти не изменился [7]. Все это позволяет говорить о ХСН-СФВ, как о неинфекционной эпидемии XXI века.

Четких рекомендаций и схем медикаментозной терапии больных с ХСН-СФВ нет. Согласно существующим Национальным рекомендациям (четвертый пересмотр, 2013), лечение пациентов с ХСН-СФВ носит предположительный характер и направлено на коррекцию всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, появлению и прогрессированию СН. Препаратов для лечения с эффективностью, доказанной в крупных, рандомизированных, клинических исследованиях, нет. Имеются лишь единичные данные по отдельным классам лекарственных препаратов, которые указывают, что, несмотря на обоснованность своего применения, представители этих классов не оказывают существенного влияния на клинические проявления, внутрисердечную гемодинамику, а также прогноз пациентов с ХСН-СФВ. Назрела необходимость разработки специальных лечебно-диагностических схем для таких пациентов [9].

Так как в большинстве случаев в основе ХСН-СФВ лежит диастолическая дисфункция, идеаль-

ными для длительного лечения представляются средства, способные улучшать активное расслабление и растяжимость миокарда [10]. Наиболее перспективными в этом отношении видятся блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА II), подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и, следовательно, улучшающие механические свойства миокарда, и антагонисты кальциевых каналов (АКК), улучшающие его активное расслабление и диастолическое наполнение желудочков, которые при комбинированном применении обладают комплементарным механизмом действия на диастолическую функцию. БРА II, валсартан, доказал свою эффективность, как в профилактике развития ХСН у больных артериальной гипертонией (АГ), так и в улучшении прогноза жизни больных ХСН со сниженной систолической функцией сердца: VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). АКК S(-) амлодипин отличается минимальной частотой развития основного побочного эффекта АКК — периферических отеков.

Таким образом, при доказанной диастолической дисфункции представляется оправданным применение комбинации БРА II и АКК, однако информации, позволяющей судить об эффективности этой комбинации у пациентов с ХСН-СФВ, недостаточно.

Цель исследования — оценить возможность и эффективность применения комбинации БРА II и АКК у пациентов с ранними стадиями ХСН-СФВ, развившейся на фоне АГ или АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) (АГ + ИБС).

Материал и методы

В исследование были включены 67 пациентов с ХСН-СФВ (ФВ>50%), I-IIА стадии, I-III функционального класса (ФК). В зависимости от особенностей лечения пациенты были разделены на 2 группы: основная (n=37) и контрольная (n=30). Основная группа получала комбинацию БРА II (валсартан (Валз, Актавис, Исландия) и АКК S(-) амлодипин (ЭсКорди Кор, Актавис, Исландия) дополнительно к стандартной терапии ХСН. Подбор доз препаратов осуществлялся индивидуально. Начальная доза для валсартана составляла 40 мг 2 раза в сут., для S (-) амлодипина — 2,5 мг 1 раз в сут. В последующем проводилась титрация доз до достижения терапевтического эффекта, в результате средняя суточная доза для валсартана составила 130,8±38,8 мг/сут, для S (-) амлодипина — 3,2±1,1 мг/сут. Контрольная группа получала только стандартное лечение в соответствии с Национальными рекомендациями (четвертый пересмотр, 2013). Все пациенты контрольной группы принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 72,7% пациентов основной группы и 76,7% группы контроля получали

Таблица 1

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, по группам

Показатель	Основная группа (n=37)	Контроль (n=30)
Возраст (годы), $M \pm SD$	61,2 $\pm$ 8,2	61,5 $\pm$ 6,2
Пол (мужчины/женщины), n (%)	15 (40,5)/22 (49,5)	7 (23,3)/23 (76,7)
Этиология ХСН-СФВ, n (%):		
• АГ	21 (56,8)	9 (30,0)
• АГ+ИБС	16 (43,2)	21 (70,0)
ФК ХСН, n (%):		
• I	12 (32,4)	10 (33,3)
• II	20 (54,1)	18 (60,0)
• III	5 (13,5)	2 (6,7)
Степень АГ, n (%):		
• 1	1 (2,7)	3 (10,0)
• 2	10 (27,0)	11 (36,7)
• 3	26 (70,3)	16 (53,3)
ПИКС, n (%)	5 (13,5)	4 (13,3)
Сахарный диабет, n (%)	9 (24,3)	5 (16,7)

Примечание: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

β -адреноблокаторы, 24,2% и 25,8%, соответственно, — диуретики. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Обязательными условиями при включении в исследование были: информированное согласие на участие, возраст пациентов 40–80 лет, наличие ХСН-СФВ (ФВ >50%), I-IIА стадии, I-III ФК, развившейся на фоне АГ или АГ + ИБС. Критериями исключения из исследования были: прием изучаемой комбинации на момент начала исследования; гиперчувствительность к препаратам; исходная артериальная гипотензия (артериальное давление <100 мм рт.ст.); перенесенный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия продолжительностью <3 мес.; гемодинамически значимый врожденный или приобретенный порок сердца; гемодинамически значимые нарушения ритма; воспалительное поражение сердца любого генеза (эндокардит, миокардит, перикардит); симптоматическая АГ; ХСН IV ФК; тяжелая легочная, почечная или печеночная патология с выраженным нарушением функции; любое состояние с предполагаемой продолжительностью жизни <3 лет; беременность; кормление грудью; психические расстройства.

Диагноз ХСН-СФВ устанавливали на основе существующих национальных рекомендаций ОССН (Общество специалистов по сердечной недостаточности), РКО (Российское кардиологическое общество) и РНМОТ (Российское научное медицинское общество терапевтов) по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2013).

С целью оценки эффективности и безопасности лечения обследование всех пациентов происходило при включении в исследование (первичное обследование) и через 12 нед. (итоговое обследование). Обследование включало сбор анамнеза, а также клинический осмотр с оценкой тяжести ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) больных ХСН (R. Cody, 1993 в модификации В.Ю. Мареева, 2000). Для определения толерантности к физической нагрузке выполнялся тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Качество жизни (КЖ) оценивалось с помощью Миннесотского опросника КЖ при СН. Всем пациентам выполнялась ЭКГ в 12-ти стандартных отведени-

ях. Для оценки структурно-функционального состояния миокарда использовали стандартное эхокардиографическое исследование в одномерном (М), двухмерном (В) и доплеровском (Д) режимах на аппаратах SonoScape 8000 и Vivid 3.

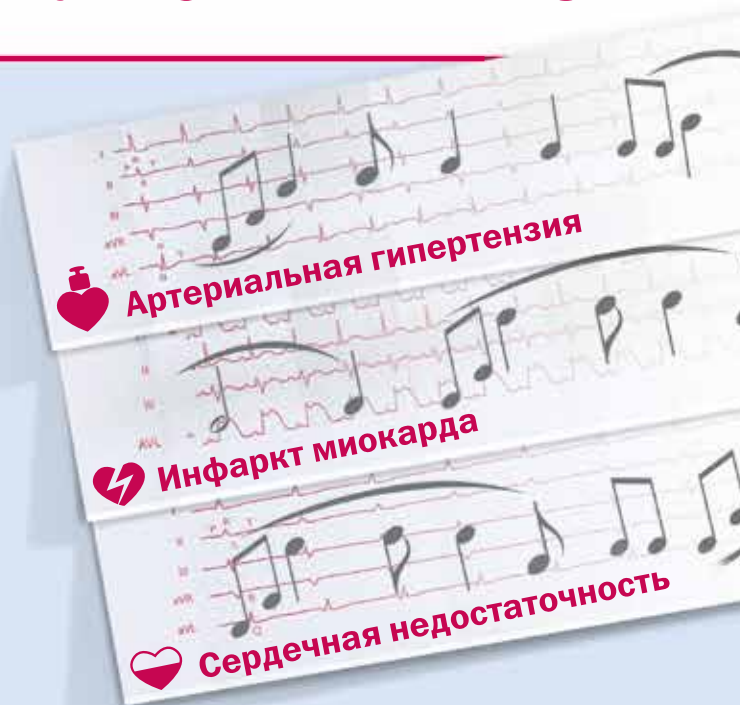
Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (n, %), количественные нормально распределенные признаки — в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), количественные признаки, имеющие распределение отличное от нормального — в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля (Me [LQ; UQ]). Вид распределения определялся с помощью графической визуализации и критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных, нормально распределенных признаков, имеющих равенство дисперсий, использовались параметрические методы (t-критерий для зависимых и независимых выборок). В остальных случаях для оценки достоверности различия данных применяли непараметрические методы (критерий Вилкоксона в зависимых группах, критерий Манна-Уитни в независимых группах). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Комплексный анализ клинико-демографических характеристик пациентов с ХСН-СФВ, включенных в исследование, показал, что основной контингент — женщины старшей возрастной группы, что соответствует результатам многочисленных клинических исследований, в которых также показано, что вероятность развития ХСН-СФВ выше у женщин и увеличивается с возрастом [12–14]. В настоящем исследовании, как и в большинстве других [14], наиболее частым субстратом для развития ХСН-СФВ была АГ или АГ + ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе (86,6% случаев). Комбинация АГ + ИБС встречается у пациентов

ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- **Высокая антигипертензивная эффективность^{1,2}**
- **Доказанная органопротекция¹**
- **Улучшение прогноза жизни больных АГ¹**



ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НА ВСЕХ ЭТАПАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КОНТИНУУМА¹

Регресс гипертрофии левого желудочка³

–17%

ИБС (перенесенный инфаркт миокарда)⁴
Общая смертность

–26%

Хроническая сердечная недостаточность⁵
Общая смертность

–33%

1. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012, 2:27-31. 2. Марцевич С.Ю. и соавт. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012, 8(1):17-22. 3. Thurmman P.A. et al. // Circulation 1998; 98: 2037-2042. 4. Pfeffer MA et al. // N Engl J Med 2003;349: 1893-1906. 5. Maggioni MD et al. // JACC 2002; 40(8): 1415-1421.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.
РУ ЛСР-001773/09, ЛСР-002882/09, RU.VAL.15.08.01

ООО «АКТАВИС» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4 тел.: [495] 644-44-14, www.actavis.ru

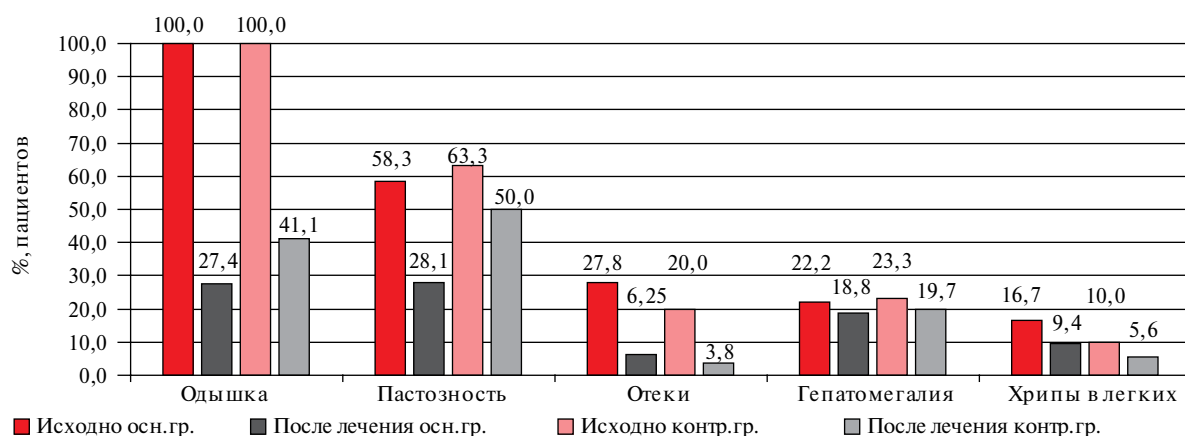


Рис. 1 Динамика клинических проявлений ХСН-СФВ в основной и контрольной группах.

Таблица 2
Динамика баллов по ШОКС
на фоне проводимого лечения, $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$

ШОКС, баллы	Группа Основная	Контрольная
Исходно	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]
После лечения	2,0 [1,5; 3,0]*	2,0 [2,0; 3,0]*
Δ , %	-50,0 [31,0; 50,0]	-33,3 [0,0; 33,3]**

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, ** — $p < 0,05$ по сравнению с основной группой.

Таблица 3
Динамика результатов ТШХ
на фоне лечения, $M \pm SD$

ТШХ, м	Группа Основная	Контрольная
Исходно	388,9 $\pm$ 87,8	384,1 $\pm$ 66,4
После лечения	439,5 $\pm$ 98,4*	407,0 $\pm$ 70,3*
Δ , %	11,6 $\pm$ 8,4	6,6 $\pm$ 10,6**

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями, ** — $p < 0,05$ по сравнению с основной группой.

с ХСН в ~50% случаев [15]. Среди пациентов, участвующих в исследовании, ее распространенность составила 55,2%.

В рамках исследования сравнивалась эффективность двух стратегий лечения — стандартной: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/БРА II, β -адреноблокаторы, диуретики, и с дополнительным включением комбинации БРА II и АКК. Средняя продолжительность курса лечения в основной группе составила $13,35 \pm 1,1$ нед., в группе контроля — $12,8 \pm 0,9$ нед. На фоне лечения двое пациентов из основной группы выбыли в связи с развитием отека стоп и лодыжек, связанного с приемом амлодипина, что привело к его отмене.

Структура предъявляемых жалоб, а также объективных признаков ХСН и их распространенность до начала лечения в основной группе и в группе контроля не отличались: ведущей жалобой была

одышка при физической нагрузке, реже отмечалась пастозность стоп и голеней, отеки, гепатомегалия, хрипы в легких. Однако на фоне проводимого лечения динамика клинических проявлений ХСН в группах была различной. Уменьшение одышки, исчезновение пастозности стоп и голеней, хрипов в легких через 12 нед. лечения чаще встречались у пациентов, принимающих комбинацию БРА II и АКК. Тенденция к уменьшению гепатомегалии не достигла статистической значимости, вероятно, вследствие короткого периода наблюдения. Графически данные представлены на рисунке 1.

Общее состояние больных, степень выраженности клинических проявлений ХСН-СФВ и, как следствие, эффективность проводимого лечения для большей объективности оценивались с помощью ШОКС. Динамика баллов, набранных по ШОКС, исходно и после лечения представлена в таблице 2.

На фоне лечения в основной группе и в группе контроля наблюдалось достоверное улучшение клинического состояния пациентов, что проявлялось в уменьшении количества баллов, набранных по ШОКС. Однако при межгрупповом сравнении положительная динамика была достоверно более значимой в основной группе ($p < 0,01$).

С целью объективной оценки толерантности к физической нагрузке в ходе лечения проводили ТШХ. Этот тест, предложенный еще в 1985г, отличается физиологичностью, простотой выполнения, относительной безопасностью и информативностью, при этом высоко коррелирует с результатами стандартных стресс-тестов — велоэргометрии и тредмила. Улучшение переносимости физической нагрузки по данным ТШХ наблюдалось в обеих группах, но межгрупповой анализ показал, что оно было более значимым у пациентов, принимающих изучаемую комбинацию (таблица 3).

КЖ — важный интегральный показатель, оценка которого может быть использована как для

Таблица 4

Результаты межгруппового анализа показателей КЖ
в основной и контрольной группах, $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$

Показатель	Группа Основная			Контрольная		
	Исходно	После лечения	Δ , %	Исходно	После лечения	Δ , %
КЖ в целом, балл	39,5 [19,0; 57,5]	30,0 [15,0; 46,5]*	-26,0 [-44,0; 0,0]	39,5 [27,0; 58,0]	28,0 [15,0; 40,0]*	-26,8 [-33,3; -18,2]
Физический компонент, балл	22,0 [7,5; 30,0]	14,0 [6,0; 23,5]*	-20,1 [-50,0; 0,0]	18,5 [10,0; 28,0]	14,0 [7,0; 21,0]*	-17,0 [-25,0; 0,0]
Социально-экономический компонент, балл	12,0 [7,0; 16,5]	7,0 [3,0; 13,0]*	-29,3 [-41,7; 0,0]	12,0 [8,0; 17,0]	7,5 [5,0; 12,0]*	-43,1 [-46,7; -16,7]
Психоэмоциональный компонент, балл	7,5 [3,0; 14,0]	6,5 [1,0; 11,0]*	-23,4 [-50,0; 0,0]	10,0 [5,0; 15,0]	5,0 [3,0; 8,0]*	-33,3 [-50,0; 0,0]

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

характеристики тяжести патологического процесса, так и для анализа эффективности лечения. Учитывая, что в настоящее время отсутствует тенденция к улучшению прогноза для пациентов с ХСН-СФВ, улучшение КЖ у этих больных приобретает не меньшее значение, чем предупреждение смертности.

На фоне лечения по данным Миннесотского опросника общий суммарный балл, характеризующий КЖ в целом, уменьшался в основной группе и группе контроля, что свидетельствует об улучшении КЖ. При этом оценивалась не только динамика КЖ в целом, но и его компонентов — физического, социально-экономического и психоэмоционального, для которых также отмечалась достоверная положительная динамика.

Для уточнения степени выраженности полученных изменений в каждой из групп и их сравнения проведен межгрупповой анализ, данные которого представлены в таблице 4.

И в основной группе и в группе контроля проводимое лечение оказывало наибольшее влияние на социально-экономический статус пациентов, в меньшей степени на психоэмоциональный и физический. Для физического компонента более выраженная положительная динамика была отмечена в основной группе, для социально-экономического и психоэмоционального — в контрольной, однако эти межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости. Достоверные различия в динамике суммарных баллов, характеризующих КЖ в целом, отсутствовали.

И в основной группе, и в группе контроля оценивались структурно-функциональные показатели миокарда на момент включения в исследование и при его завершении (таблица 5, 6).

При анализе динамики морфофункциональных показателей миокарда установлено, что в основной группе, в отличие от контрольной, происходило достоверное снижение степени гипертрофии миокарда ЛЖ, проявляющееся

в уменьшении толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки, относительной толщины стенок, массы миокарда и индекса массы миокарда ЛЖ, показатели диастолической и систолической функции значимо не менялись. В группе контроля отмечено лишь уменьшение продольного размера правого желудочка, толщины МЖП, увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения. Показатели систолической функции при стандартном лечении также значимо не менялись.

И в основной и в контрольной группах значимо менялась толщина МЖП, причем уменьшение толщины МЖП в основной группе было более выраженным, чем в контрольной, и составило $-4,0 \pm 1,2\%$ vs $-2,9 \pm 1,5\%$, соответственно, ($p < 0,05$).

В ходе исследования в основной группе контролировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), наджелудочковой и желудочковой эктопической активности. Средняя ЧСС днем до начала лечения составила $76,2 \pm 9,2$ уд./мин, после — $74,5 \pm 9,1$ уд./мин ($p = 0,38$), ночью — $61,8 \pm 9,1$ и $61,3 \pm 9,1$ уд./мин ($p = 0,74$), соответственно. При оценке циркадной динамики ЧСС также не было выявлено значительных различий: циркадный индекс до и после лечения составил $124,9 \pm 10,6$ и $122,1 \pm 8,7\%$ ($p = 0,61$), соответственно. Значимых изменений в количестве желудочковых и наджелудочковых экстрасистол в ходе лечения не было. Обращает на себя внимание факт, что до начала лечения только у 4 пациентов основной группы были зафиксированы единичные пароксизмы фибрилляции предсердий неустойчивой формы, после — у 9, и их частота составила от 1 до 4 в сут. ($p = 0,051$).

Заключение

На фоне лечения и в основной группе и в группе контроля наблюдалось достоверное улучшение клинического состояния пациентов, переносимости физической нагрузки, КЖ, в т.ч. его физического, социально-экономического и психоэмоциональ-

Таблица 5

Динамика структурно-функциональных показателей миокарда в основной группе, М±SD

Признак	Исходно	После лечения	Достоверность, р
ФВ, %	65,4±8,3	63,8±6,9	0,55
ПЖ, мм	31,0±3,5	31,9±3,0	0,28
ПП, мм	50,1±5,9	52,0±6,1	0,08
ЛП, мм	51,3±7,9	54,1±6,0	0,07
КДР, мм	52,8±4,3	53,2±4,7	0,59
КСР, мм	33,9±5,3	34,4±5,0	0,96
МЖП, мм	13,7±1,5	13,2±1,1	<0,01
ЗС, мм	12,3±1,3	11,9±1,0	0,01
ОТС	0,50±0,06	0,47±0,05	0,02
ММ ЛЖ, г	293,4±63,7	283,3±59,9	0,03
ИММ ЛЖ, г/м ²	151,3±25,2	144,9±22,8	0,03
Е, см/сек	0,53±0,16	0,58±0,30	0,32
А, см/сек	0,76±0,18	0,74±0,26	1,0
Е/А	0,73±0,28	0,83±0,44	0,18
IVRT, мс	115,1±20,9	122,2±46,4	0,77
DT, мс	238,7±57,5	236,1±76,7	0,91

Примечание: ЗС — задняя стенка ЛЖ, КДР — конечный диастолический размер ЛЖ, КСР — конечный систолический размер ЛЖ, ЛП — левое предсердие, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс ММ ЛЖ, ОТС — относительная толщина стенки ЛЖ, ПЖ — правый желудочек, А — скорость позднего диастолического наполнения в систолу ЛП, Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, DT — время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ.

Таблица 6

Динамика структурно-функциональных показателей миокарда в группе контроля, М±SD

Признак	Исходно	После лечения	Достоверность, р
ФВ, %	67,0±6,6	69,0±6,4	0,22
ПЖ, мм	32,0±2,3	30,8±3,0	<0,01
ПП, мм	50,0±3,9	48,3±4,8	0,05
ЛП, мм	51,3±5,3	52,0±4,1	0,59
КДР, мм	51,2±5,0	51,2±4,8	0,52
КСР, мм	32,4±5,0	31,5±4,9	0,65
МЖП, мм	13,0±1,2	12,6±1,0	0,04
ЗС, мм	11,4±1,3	11,2±1,1	0,17
ОТС	0,48±0,05	0,47±0,05	0,05
ММ ЛЖ, г	256,3±58,2	247,3±49,4	0,21
ИММ ЛЖ, г/м ²	134,1±25,7	131,8±24,3	0,25
Е, см/сек	0,57±0,13	0,59±0,11	0,04
А, см/сек	0,72±0,18	0,70±0,14	0,88
Е/А	0,86±0,37	0,88±0,23	0,20
IVRT, мс	124,0±27,0	111,1±20,9	0,06
DT, мс	276,8±60,7	281,7±65,3	0,85

Примечание: ЗС — задняя стенка ЛЖ, КДР — конечный диастолический размер ЛЖ, КСР — конечный систолический размер ЛЖ, ЛП — левое предсердие, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс ММ ЛЖ, ОТС — относительная толщина стенки ЛЖ, ПЖ — правый желудочек, А — скорость позднего диастолического наполнения в систолу ЛП, Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, DT — время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ.

ного компонентов, а также структурно-функциональных показателей миокарда. Однако использование комбинации БРА II валсартана и АКК S(-) амлодипина у пациентов с ранними стадиями ХСН-СФВ приводило к более значимому регрессу гипер-

трофии миокарда ЛЖ, уменьшению степени выраженности клинической симптоматики, улучшению переносимости физической нагрузки, что при длительном применении может быть залогом улучшения прогноза жизни больных ХСН.

Литература

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007; 93(9):1137-46.
- Headenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation 2011; 123(8): 933-44.
- Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, et al. Congestive heart failure: Echocardiographic insights. Am J Med 1983; 75(5): 750-55.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. New Engl J Med 2006; 355(3): 251-59.
- Smiseth OA, Tendera M. Diastolic heart failure. Springer-Verlag London Limited 2008; 349 p.
- Mareev VYu. the Contribution of a violation of diastole in the formation and progression of cardiovascular continuum Heart. Educational application: Heart failure with preserved systolic left ventricular function — the epidemic of the XXI century, 2010; 2: 1-5. Russian (Мареев В.Ю. Вклад нарушения диастолы в формирование и прогрессирование сердечно-сосудистого континуума Сердце. Образовательное приложение: Сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка — эпидемия XXI века 2010; 2: 1-5).
- Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation 2006; 113(16): 1966-73.
- National guidelines SSHF, RSC and RNMOT for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Heart failure 2013; 14(7): 379-472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность 2013; 14(7): 379-472).
- Tereschenko SN. Diastolic heart failure: soluble Lee difficulties of diagnosis and treatment? Therapeutic archive 2009; 81(11): 73-6. Russian (Терещенко С.Н. Диастолическая сердечная недостаточность: разрешимы ли трудности диагностики и лечения? Терапевтический архив 2009; 81(11): 73-6).
- Ha J-W, Oh JK. Therapeutic strategies for diastolic dysfunction: a clinical perspective. Cardiovascular Ultrasound 2009; 17(3): 86-95.
- Guyatt GH, Thompson PL, Berman LB, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? J Chron Dis 1985; 38(6): 517-24.
- Mentz RJ, Kelly JP, Von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology 2014; 64(21): 2281-93.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure 2012; 14(8): 803-69.
- Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. Progress in Cardiovascular Diseases 2005; 47(5): 320-32.
- Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media 2010: 7-77. Russian (Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010: 7-77).

Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ)

Концевая А. В.¹, Шальнова С. А.¹, Баланова Ю. А.¹, Деев А. Д.¹, Артамонова Г. В.², Гатагонова Т. М.³, Гринштейн Ю. И.⁴, Дупляков Д. В.⁵, Ефанов А. Ю.⁶, Жернакова Ю. В.⁷, Ильин В. А.⁸, Конради А. О.⁹, Либис Р. А.¹⁰, Минаков А. В.¹¹, Невзорова В. А.¹², Недогода С. В.¹³, Оганов Р. Г.¹, Романчук С. А.¹⁴, Ротарь О. П.⁹, Трубачева И. А.¹⁵, Шляхто Е. В.⁹, Бойцов С. А.¹ от имени участников исследования ЭССЕ-РФ[#]

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия; ²ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Кемерово, Россия; ³ГОУ ВПО “Северо-Осетинская государственная медицинская академия”. Владикавказ, Северная Осетия-Алания, Россия; ⁴ГБОУ ВПО “Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России. Красноярск, Россия; ⁵ГБУЗ “Самарский областной клинический кардиологический диспансер”. Самара, Россия; ⁶ГБОУ ВПО “Тюменская государственная медицинская академия” Минздрава России. Тюмень, Россия; ⁷ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России. Москва, Россия; ⁸ФГУН “Институт социально-экономического развития территорий” РАН. Вологда, Россия; ⁹ФГБУ “Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова” Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ГБОУ ВПО “Оренбургская государственная медицинская академия” Минздрава России. Оренбург, Россия; ¹¹ГБОУ ВПО “Воронежская государственная медицинская академия” Минздрава России. Воронеж, Россия; ¹²ГБОУ ВПО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Владивосток, Россия; ¹³ГБОУ ВПО “Волгоградский государственный медицинский университет” Минздрава России. Волгоград, Россия; ¹⁴ОБУЗ “Кардиологический диспансер”. Иваново, Россия; ¹⁵ФГБУН “Научно-исследовательский институт кардиологии”. Томск, Россия

Цель. Изучить социально-экономические градиенты — образовательный и профессиональный статусы, уровень благосостояния, поведенческие факторы риска (ФР) в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ.

Материал и методы. Материалом для анализа послужили представительные выборки 13 регионов РФ (n=22 906) участников исследования, в т.ч. мужчин (n=8353) и женщин (n=13553) 25-64 лет, с откликом 80%. Рассчитывали отношение шансов наличия поведенческих ФР: курения, избыточного потребления алкоголя, низкой физической активности (НФА), нерационального питания, тревожных и депрессивных расстройств, у лиц, принадлежащих различным социально-экономическим слоям по уровню образования, типу поселения, профессиональной принадлежности, уровню благосостояния.

Результаты. Высшее образование ассоциировалось с лучшим профилем ФР за исключением НФА (обратная ассоциация) и злоупотреблением алкоголем (отсутствие ассоциации). “Белые воротнички” в целом характеризовались меньшей вероятностью наличия ФР по сравнению с “синими воротничками”, за исключением НФА и психоэмоциональных расстройств (у мужчин). В отношении ассоциации уровня благосостояния с ФР выявлен обратный градиент, т.е. чем выше уровень благосостояния, тем выше вероятность наличия ФР, за исключением НФА и избыточного потребления алкоголя у женщин. Например, у мужчин с очень высоким уровнем благосостояния отношение шансов наличия депрессивных расстройств составило 3,09 [95% ДИ 2,08-4,57] по сравнению с лицами с низким уровнем благосостояния. Тип поселения в меньшей степени ассоциировался с поведенческими ФР в российской популяции, так

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3842) 64-45-73

e-mail: akontseva@gnicpm.ru, JBalanova@gnicpm.ru

[Концевая А. В. — д.м.н., руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии ХНИЗ, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биostatистики, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Гатагонова Т. М. — д.м.н., профессор, ректор, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, заместитель главного врача, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет”, Ефанов А. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Жернакова Ю. В. — д.м.н., с.н.с. отдела координации и мониторинга научных программ, Ильин В. А. — д.экон.н., профессор, директор, директор филиала в г. Вологда ГОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный инженерно-экономический университет”, Конради А. О. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии, Минаков А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом ревматологии и нефрологии ИПО, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, проректор по науке, зав. кафедрой терапии, ФД и УЗД ФПК и ППС, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, проректор по лечебной работе, Оганов Р. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, гл.н.с., руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, Романчук С. А. — к.м.н., главный врач, Ротарь О. П. — заведующая НИЛ “Эпидемиологии АГ”, Трубачева И. А. — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

достоверные ассоциации выявлены только в отношении депрессии и избыточного потребления соли у обоих полов и НФА у мужчин.

Заключение. Выявлены существенные социально-экономические градиенты распространенности поведенческих ФР, направление которых не всегда соответствует результатам исследований, выполненных в Европейских странах. Анализ ассоциации с социально-экономическими параметрами позволит разрабатывать адресные профилактические вмешательства.

Ключевые слова: поведенческие факторы риска, эпидемиологическое исследование, ЭССЕ-РФ, социально-экономические градиенты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 59–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-59-67>

Поступила 30/06-2015

Принята к публикации 01/07-2015

Social and economic gradients of behavioral risk factors in Russian population (by the ESSE-RF study)

Kontsevaya A. V.¹, Shalnova S. A.¹, Balanova Yu. A.¹, Deev A. D.¹, Artamonova G. V.², Gatagonova T. M.³, Grinshtein Yu. I.⁴, Duplyakov D. V.⁵, Efanov A. Yu.⁶, Zhernakova Yu. V.⁷, Ilyin V. A.⁸, Konradi A. O.⁹, Libis R. A.¹⁰, Minakov A. V.¹¹, Nevzorova V. A.¹², Nedogoda S. V.¹³, Oganov R. G.¹, Romanchuk S. A.¹⁴, Rotar O. P.⁹, Trubacheva I. A.¹⁵, Shlyakhto E. V.⁹, Boytsov S. A.¹ on behalf of the ESSE-RF study workteam*

¹FSBI "State Scientific-Prevention Center of the Prevention Medicine" of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia; ²FSBI Scientific-Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases SD RAMS. Kemerovo, Russia; ³SEI HPE "North-Osetin State Medical Academy". Vladicaucuz, Northern Osetia-Alania, Russia; ⁴SBEI HPE "Krasnoyarsk State Medical University n.a. Voino-Yasenetsky" of the Healthcare Ministry. Krasnoyarsk, Russia; ⁵SBHI "Samara Region Clinical Cardiologist Dispensary". Samara, Russia; ⁶SBEI HPE "Tyumen State Medical Academy" of the Healthcare Ministry. Tyumen, Russia; ⁷FSBI "Russian Cardiovascular Scientific-Production Complex" of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia; ⁸FSSI "Institute of Social and Economic Territories Development" RAS. Vologda, Russia; ⁹FSBI "Almazov North-Western Federal Medical Research Center" of the Healthcare Ministry. Saint-Petersburg, Russia; ¹⁰SBEI HPE "Orenburg State Medical Academy" of the Healthcare Ministry. Orenburg, Russia; ¹¹SBEI HPE "Voronezh State Medical Academy" of the Healthcare Ministry. Voronezh, Russia; ¹²SBEI HPE "Pacific-Ocean State Medical University" of the Healthcare Ministry. Vladivostok, Russia; ¹³SBEI HPE "Volgograd State Medical University" of the Healthcare Ministry. Volgograd, Russia; ¹⁴DBHI "Cardiovascular Dispensary". Ivanovo, Russia; ¹⁵FSBSI "Scientific-Research Institute of Cardiology". Tomsk, Russia

Aim. To study social and economic gradients — educational and occupational statuses, wealth level, behavioral risk factors (FR) in Russian population by the ESSE-RF data.

Material and methods. The data for the analysis consisted of representative selections of 13 regions of RF (n=22906) participants of the study, incl. men (n=8353) and women (n=13553) of 25–64 y.o., with response 80%. We calculated the odds ratios for the presence of behavioral FR: smoking, excessive alcohol consumption, insufficient physical activity (IPA), nonrational food consumption, anxiety and depressive disorders, — in persons from different social and economic groups by education level, type of inhabitation, professional status, wealth level.

Results. Higher education was associated with better FR profile, except IPA (negative association) and alcohol consumption (absence of association). "White in general had less FR probability than Blue, excl. IPA and psychoemotional deviations (in men). As for the wealth association with the FR there is backward gradient, i.e. lesser the

income, higher the risk of FR presence, excl. IPA and excessive alcohol intake in women. For example, in very wealthy men the odds ratio for depressive states was 3,09 [95% CI 2,08–4,57] comparing to the persons with low income. The type of territory of inhabitation was associated with less behavioral FR in Russian population, as significant associations are found only for depression and excessive salt consumption in both genders and IPA in men.

Conclusion. The significant social and economic gradients of behavioral FR prevalence are found, the direction of those is not necessary the same as in European countries. The analysis of association with social and economic parameters would help to develop the directed preventive interventions.

Key words: behavioral risk factors, epidemiological study, ESSE-RF, social and economic gradients.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 59–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-59-67>

ДИ — доверительный интервал, НФА — низкая физическая активность, ОШ — отношение шансов, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России, HADS — The hospital Anxiety and Depression Scale.

Здоровье популяции определяется большим количеством различных факторов, находящихся во многих случаях в сложном взаимодействии. Социально-экономические параметры, как и уровень образования или благосостояния могут иметь большое значение, т.к. с одной стороны ассоциированы с вероятностью развития факторов риска (ФР) и неблагоприятных исходов, с другой стороны, могут влиять на восприимчивость и эффективность профилактических мер. В исследовании Whitehall II, у лиц с низким социально-экономическим статусом риск смерти был выше, чем у лиц с высоким статусом (отношение шансов — ОШ 1,6) [1]. Одной из значимых причин социально-экономического

градиента смертности является более высокая распространенность ФР в группах населения с низким социально-экономическим статусом. Такие модифицируемые ФР, как курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание и низкая физическая активность (НФА) объясняют от 12% до 54% социально-экономического градиента смертности [2], а в исследовании Whitehall II различие поведенческих ФР обуславливало 42%, 29% и 61% социально-экономического градиента смертности от всех причин, сердечно-сосудистой и смертности от других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), соответственно [1]. В Российском исследовании образовательный градиент смертно-

сти (у лиц с высшим образованием смертность была ниже) в значительной степени определялся различиями в распространенности курения и злоупотреблении алкоголем [3].

В сравнительных исследованиях показано, что величина социально-экономических различий смертности и бремени ФР может сильно варьировать, например, в Европе она наименьшая на Юге и наибольшая на Востоке. В одной и той же популяции социально-экономические градиенты состояния здоровья со временем могут меняться, например, в британской и финской популяциях у мужчин они увеличиваются, у женщин остаются стабильными [4]. Анализ социально-экономических аспектов распространенности ФР, заболеваемости и смертности является значимым трендом современной эпидемиологии, т.к. изучение этих градиентов может способствовать выявлению механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

До сих пор крупных популяционных исследований, анализирующих социально-экономические параметры и их ассоциации с ФР, опубликовано относительно немного.

В России в 2012–2014 гг. в 13 регионах проведено крупное, многоцентровое, эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России), результаты которого позволяют оценить социально-экономические градиенты ФР в российской популяции. Анализ поведенческих ФР показал различие в распространенности ряда ФР ХНИЗ у лиц с разным уровнем образования [5].

Цель работы — изучить социально-экономические градиенты: образовательный и профессиональный статус, уровни благосостояния, поведенческих ФР в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ.

Материал и методы

Материалом для анализа послужили представительные выборки 13 регионов РФ, включенные в исследование ЭССЕ-РФ в 2012–2013 гг., подробно методология которого была описана ранее [6]. В анализ включены результаты обследования 22 906 участников, в т.ч. мужчин ($n=8\,353$) и женщин ($n=13\,553$) 25–64 лет, с откликом 80%.

В качестве социально-экономических параметров анализировали:

- тип поселения,
- уровень образования,
- профессиональную принадлежность,
- уровень благосостояния.

Тип поселения включал проживание в городе или селе.

По уровню образования выделялись лица с образованием ниже среднего (начальным), средним и высшим.

По профессиональной принадлежности выделяли “белые воротнички” и “синие воротнички”. К “белым воротничкам” относили руководителей, лиц свободных профессий, работников среднего звена, не занятых физическим трудом, без высшего образования, а к “синим во-

ротничкам” — рабочих разных специальностей, неквалифицированных работников, домохозяйек.

Уровень благосостояния оценивали с помощью специальной шкалы, позволяющей выделять 4 уровня благосостояния: очень высокий, высокий, средний и низкий. Определение уровня благосостояния производилось на основании ответов на вопросы, косвенно отражающие уровень доходов (например, процент средств, затрачиваемых на еду и др.) [7].

К поведенческим ФР относили: курение, избыточное потребление алкоголя, НФА, недостаточное потребление овощей и фруктов, недостаточное потребление рыбы, избыточное потребление соли, депрессивные и тревожные расстройства по данным опросника HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Критерии ФР описаны ранее [5].

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Статистическую обработку проводили с помощью программы SAS, определяли ОШ в градациях социально-экономических переменных по отношению к референсному состоянию этих переменных. ОШ рассчитывали методом логистической регрессии с 95% доверительным интервалом (ДИ), достоверность определяли по критерию χ^2 .

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлено ОШ наличия ФР у лиц, проживающих в городе по сравнению с участниками исследования, живущими в селе, соответственно референсным значением являлось проживание в селе.

Достоверно с типом проживания ассоциировалось избыточное потребление соли у мужчин (ОШ 0,87, 95% ДИ [0,77–0,99], ($p=0,03$), НФА у мужчин — ОШ 1,16 [95% ДИ 1,01–1,34], ($p=0,03$), а также наличие депрессии как у мужчин, так и женщин. Остальные, включенные в анализ поведенческие ФР, с типом поселения достоверно не ассоциировались. В исследованиях, проведенных в других странах, тип поселения ассоциирован с большим количеством ФР, так, например, в китайской популяции проживание в сельской местности ассоциировалось с большей вероятностью нескольких ФР, включая нерациональное питание [8]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что традиционные представления о различиях профилей ФР жителей города и села, не всегда соответствуют действительности. В некоторых исследованиях в российской популяции продемонстрировано, что у жителей села выше риск избыточного потребления алкоголя и есть различия в пищевых привычках, включая потребление овощей и фруктов [9]. Применение современных методов эпидемиологических исследований и статистической обработки результатов, включая стандартизацию по возрасту, позволяет получить более объективные данные. Информатизация и глобализация современного общества, вероятно, явились одними из факторов, обусловивших сглаживание различий ФР между городом и селом.

В таблице 2 представлено ОШ ассоциации поведенческих ФР с уровнем образования; референсным значением являлось высшее образование.

Таблица 1

Ассоциация поведенческих ФР с типом поселения (проживание в селе является референсным значением)

ФР	Мужчины		Женщины	
	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Курение	0,95 [0,84-1,09]	>0,05	1,09 [0,93-1,27]	>0,05
Избыточное потребление алкоголя	1,16 [0,88-1,52]	>0,05	0,72 [0,51-1,02]	>0,05
НФА	1,16 [1,01-1,34]	0,03	1,0 [0,9-1,11]	>0,05
Недостаточное потребление овощей и фруктов	0,91 [0,8-1,04]	>0,05	1,08 [0,98-1,19]	>0,05
Недостаточное потребление рыбы	1,07 [0,93-1,22]	>0,05	0,94 [0,85-1,04]	>0,05
Избыточное потребление соли	0,87 [0,77-0,99]	0,03	0,9 [0,82-0,99]	0,03
Депрессия	1,39 [1,05-1,84]	0,02	1,49 [1,27-1,74]	0,0001
Тревога	1,12 [0,98-1,29]	>0,05	1,04 [0,94-1,15]	>0,05

Таблица 2

Ассоциации поведенческих ФР с уровнем образования
(высшее образование является референсным значением)

ФР	Низкий уровень образования по сравнению с высшим образованием		Средний уровень образования по сравнению с высшим образованием	
	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Курение мужчины	1,79 [1,44-2,22]	0,0001	1,81 [1,63-2]	0,0001
Курение, женщины	2,54 [1,93-3,33]	0,0001	1,74 [1,54-1,97]	0,0001
Избыточное потребление алкоголя, мужчины	1,1 [0,68-1,78]	>0,05	1,17 [0,94-1,45]	>0,05
Избыточное потребление алкоголя, женщины	0,95 [0,43-2,12]	>0,05	1,19 [0,89-1,59]	>0,05
НФА, мужчины	0,5 [0,39-0,63]	0,0001	0,47 [0,42-0,52]	0,0001
НФА, женщины	0,39 [0,32-0,49]	0,0001	0,43 [0,4-0,47]	0,001
Недостаточное потребление овощей и фруктов, мужчины	1,14 [0,92-1,42]	>0,05	1,34 [1,21-1,48]	0,0001
Недостаточное потребление овощей и фруктов, женщины	1,46 [1,21-1,77]	0,0001	1,22 [1,13-1,32]	0,0001
Недостаточное потребление рыбы, мужчины	0,86 [0,68-1,08]	>0,05	0,96 [0,86-1,06]	>0,05
Недостаточное потребление рыбы, женщины	1,26 [1,04-1,53]	0,02	1,03 [0,95-1,11]	>0,05
Избыточное потребление соли, мужчины	1,56 [1,25-1,94]	0,0001	1,26 [1,14-1,39]	0,0001
Избыточное потребление соли, женщины	1,41 [1,18-1,7]	0,0002	1,26 [1,17-1,36]	0,0001
Депрессия, мужчины	2,69 [1,88-3,84]	0,0001	1,57 [1,28-1,92]	0,0001
Депрессия, женщины	2,04 [1,59-2,61]	0,0001	1,3 [1,15-1,47]	0,0001
Тревога, мужчины	1,40 [1,12-1,75]	0,004	1,27 [1,15-1,41]	0,0001
Тревога, женщины	1,21 [1,0-1,47]	>0,05	1,27 [1,18-1,38]	0,0001

В российской популяции практически все анализируемые ФР достоверно ассоциировались с уровнем образования, исключение составили только такие ФР, как избыточное потребление алкоголя, распространенность которого не ассоциирована достоверно с уровнем образования ни у мужчин, ни у женщин, а также недостаточное потребление фруктов и овощей у мужчин, недостаточное потребление рыбы у мужчин и женщин и тревога у женщин. В исследованиях, выполненных на европейских популяциях, ассоциации образования с вероятностью злоупотребления алкоголем весьма противоречивы. В некоторых исследованиях низкий образовательный статус ассоциировался с увеличением вероятности злоупотребления алкоголем среди обоих полов, а в португальском исследовании веро-

ятность злоупотребления алкоголем была максимальной у образованных женщин и необразованных мужчин [10]. Отсутствие ассоциации образования с избыточным потреблением алкоголя — важный результат исследования, который также отличается от общепринятых представлений о том, что люди с низким уровнем образования более склонны к избыточному потреблению алкоголя, что необходимо учитывать при планировании профилактических вмешательств, которые должны быть адресными для различных социально-экономических групп.

В российской популяции выявлены отрицательные ассоциации между образованием и НФА. У лиц с начальным и средним образованием ОШ НФА оказалось достоверно ниже, чем у лиц с высшим образованием, причем как у мужчин — 0,5, 95% ДИ [0,39-0,63]

Таблица 3

Ассоциация поведенческих ФР с профессиональным статусом
(референсным значением является профессиональный статус “белого воротничка”)

ФР	Мужчины		Женщины	
	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Курение	1,32 [1,18-1,49]	0,0001	1,26 [1,05-1,5]	0,01
Избыточное потребление алкоголя	0,91 [0,71-1,16]	>0,05	1,41 [0,95-2,09]	0,09
НФА	0,6 [0,53-0,68]	0,0001	0,51 [0,45-0,59]	0,0001
Недостаточное потребление овощей и фруктов	1,22 [1,09-1,37]	0,0007	1,07 [0,94-1,22]	>0,05
Недостаточное потребление рыбы	1,06 [0,94-1,21]	>0,05	1,03 [0,9-1,18]	>0,05
Избыточное потребление соли	1,34 [1,19-1,5]	0,0001	1,26 [1,11-1,43]	0,001
Депрессия,	0,64 [0,5-0,82]	0,0003	1,0 [0,81-1,22]	>0,05
Тревога	0,75 [0,67-0,85]	0,0001	1,05 [0,93-1,2]	>0,05

($p=0,0001$) и 0,47 [0,42-0,52], ($p=0,0001$), так и у женщин — 0,39, 95% ДИ [0,32-0,49] ($p=0,001$) и 0,4395% ДИ [0,4-0,47] ($p=0,001$). В исследованиях, выполненных в других странах, образовательный градиент распространённости НФА характеризовался различным направлением, например, в португальской популяции у женщин высшее образование ассоциировалось с наименьшей вероятностью НФА, а у мужчин ассоциации с образованием не найдено [10]. А по данным исследования в странах с низким и средним уровнем доходов низкий образовательный статус также ассоциировался с меньшей вероятностью НФА [11].

Связь курения с уровнем образования имела ожидаемый характер — чем ниже уровень образования, тем больше вероятность курения, при этом особенно выраженной эта ассоциация оказалась у женщин. У женщин с начальным образованием ОШ курения оказалось 2,54 [95% ДИ 1,93-3,33] по сравнению с женщинами с высшим образованием ($p=0,0001$). Ассоциации образовательного статуса и курения продемонстрированы по многих исследованиях на различных популяциях [12], причем в некоторых из них также получен значительный образовательный градиент именно у женщин [12], а у мужчин его могло и не быть [10]. В проспективных исследованиях показано, что положительная динамика распространённости курения в итальянской популяции, в первую очередь наблюдалась в образованных категориях населения, в то время как среди лиц с начальным образованием этот ФР мог практически не меняться [13]. В исследовании российской национальной представительной выборки RLMS (The Russia Longitudinal Monitoring Survey) также было показано, что образованная часть населения курит меньше, чем необразованная [14].

Недостаточное потребление овощей и фруктов ассоциировалось с уровнем образования. У мужчин достоверное ОШ недостаточного потребления овощей и фруктов выявлено у лиц со средним образованием по сравнению с высшим 1,34 [95% ДИ 1,21-1,48, $p=0,0001$], различий между низким уровнем образова-

ния и средним не было, у женщин образовательный градиент оказался более выраженным; различия ОШ были выявлены в группах с низким и средним уровнями образования по сравнению с женщинами с высшим образованием. В ряде зарубежных исследований [10, 15], включая мета-анализ [16] также показаны положительные ассоциации между потреблением овощей и фруктов и уровнем образования. Ассоциация недостаточного потребления рыбы с уровнем образования выявлена только у женщин. Вероятность избыточного потребления соли ассоциировалась с уровнем образования как у мужчин, так и женщин.

При анализе психологических ФР выявлено, что депрессия в большей степени ассоциирована с уровнем образования, чем тревожные расстройства; ОШ депрессии по данным опросника HADS у мужчин с начальным образованием составило 2,69 [95% ДИ 1,88-3,84, $p=0,0001$] по сравнению с высшим образованием, а у женщин аналогичный показатель составил 2,04 [ДИ 1,59-2,61, $p=0,0001$]. Аналогичные ассоциации депрессии с образовательным статусом продемонстрированы ранее, например, в португальском исследовании, у женщин [10] выявлены подобные положительные ассоциации между депрессией и низким образовательным уровнем, тогда как у мужчин депрессия не связана с образованием [10]. Вероятность наличия тревожных расстройств также имела четкий, хотя и менее выраженный образовательный градиент. Тревога у женщин не имела достоверных различий между низким и высшим уровнями образования.

При изучении ассоциации психоэмоциональных расстройств с цензом образования в европейской популяции показано, что возможными факторами, обуславливающими наличие этой ассоциации, могут быть материальные параметры, психосоциальные различия и образ жизни [17].

В таблице 3 представлено ОШ ассоциаций поведенческих ФР с профессиональным статусом, референсным значением являлся профессиональный статус “белого воротничка”. По данным зарубежных исследований профессиональный и образо-

Таблица 4

Ассоциация поведенческих ФР с уровнем благосостояния
(референсным значением является низкий уровень благосостояния)

ФР	Очень высокий уровень благосостояния по сравнению с низким уровнем благосостояния		Высокий уровень благосостояния по сравнению с низким уровнем благосостояния		Средний уровень благосостояния по сравнению с низким уровнем благосостояния	
	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Курение, мужчины	1,49 [1,12-2]	0,007	1,46 [1,24-1,72]	0,0001	1,12 [1-1,25]	0,0453
Курение, женщины	1,54 [1,17-2,02]	0,002	1,14 [0,96-1,35]	>0,05	1,1 [0,96-1,25]	>0,05
Злоупотребление алкоголем, мужчины	2,56 [1,64-4,01]	0,0001	0,96 [0,68-1,37]	>0,05	0,74 [0,57-0,95]	0,0001
Злоупотребление алкоголем, женщины	1,15 [0,59-2,25]	>0,05	0,74 [0,48-1,16]	>0,05	0,71 [0,51-0,99]	0,04
НФА, мужчины	0,73 [0,52-1,02]	0,06	0,75 [0,62-0,9]	0,001	0,87 [0,78-0,98]	0,02
НФА, женщины	0,58 [0,46-0,72]	0,0004	0,77 [0,69-0,87]	0,0001	0,82 [0,76-0,9]	0,0001
Недостаточное потребление овощей и фруктов, мужчины	2,16 [1,59-2,94]	0,0001	1,52 [1,29-1,79]	0,0001	1,31 [1,17-1,46]	0,0001
Недостаточное потребление овощей и фруктов, женщины	1,31 [1,09-1,58]	0,004	1,22 [1,09-1,36]	0,0005	1,05 [0,96-1,14]	>0,05
Недостаточное потребление рыбы, мужчины	1,47 [1,09-1,98]	0,01	1,66 [1,4-1,97]	0,0001	1,36 [1,21-1,53]	0,0001
Недостаточное потребление рыбы, женщины	1,87 [1,55-2,25]	0,0001	1,38 [1,23-1,54]	0,0001	1,12 [1,03-1,23]	0,009
Избыточное потребление соли, мужчины	1,38 [1,02-1,85]	0,03	1,18 [1-1,39]	>0,05	1,1 [0,99-1,23]	>0,05
Избыточное потребление соли, женщины	1,15 [0,96-1,38]	>0,05	1,08 [0,97-1,2]	>0,05	1,06 [0,97-1,15]	>0,05
Депрессия, мужчины	3,09 [2,08-4,57]	0,0001	1,44 [1,08-1,91]	0,01	1,04 [0,84-1,28]	>0,05
Депрессия, женщины	1,51 [1,18-1,93]	0,0001	1,41 [1,21-1,65]	0,0001	0,96 [0,84-1,1]	>0,05
Тревога, мужчины	2,53 [1,89-3,4]	0,0001	1,59 [1,35-1,87]	0,0001	1,18 [1,06-1,32]	0,003
Тревога, женщины	2,09 [1,71-2,56]	0,0001	1,51 [1,35-1,69]	0,0001	1,08 [1-1,18]	>0,05

вательный статусы в целом имеют однонаправленную тенденцию, т.е. более низкий образовательный и профессиональный статусы ассоциированы с большей распространенностью ФР [13].

В представленном исследовании курение с большей вероятностью встречалось у “синих воротничков” по сравнению с “белыми”: у мужчин ОШ 1,32 [95% ДИ 1,18-1,49] ($p=0,0001$), у женщин 1,26 [95% ДИ 1,05-1,5] ($p=0,01$). Результаты зарубежных исследований противоречивы, чаще низкий профессиональный статус ассоциировался с большей вероятностью курения [13], но не всегда. У женщин португальской популяции более высокий профессиональный статус ассоциировался с большим ОШ курения [11], а у мужчин ассоциация отсутствовала.

Статус “синего воротничка” не ассоциировался с повышенным употреблением алкоголя ни у мужчин, ни у женщин.

Увеличение вероятности НФА ассоциировано со статусом “белого воротничка”, как у мужчин, так и у женщин. В зарубежных исследованиях более высокий профессиональный статус ассоциируется с меньшей вероятностью НФА [10].

Пищевые привычки в меньшей степени ассоциировались с профессиональным статусом. Мужчины

преимущественно физического труда реже употребляли в пищу овощи и фрукты — ОШ 1,2295% ДИ [1,09-1,37] ($p=0,007$), по сравнению с мужчинами умственного труда, а недостаточное потребление рыбы не зависело от профессионального статуса. У женщин ассоциации данных пищевых привычек с образовательным статусом не было. Вероятность избыточного потребления соли чаще наблюдалась у “синих воротничков” причем как у мужчин, так и у женщин. В британском исследовании высокий профессиональный статус ассоциировался с увеличением вероятности потребления овощей и фруктов [15], аналогичные данные получены по результатам мета-анализа [16].

Самое значительное расхождение градиентов ОШ ФР, ассоциированных с образованием и профессиональным статусом в российской популяции, получено в отношении психоэмоциональных ФР у мужчин. У “синих воротничков” ОШ наличия депрессии составило 0,64 (95% ДИ [0,5-0,82]) ($p=0,005$) по сравнению с белыми воротничками, а ОШ тревоги — 0,75 (95% ДИ [0,67-0,85]) ($p=0,0001$), соответственно. У женщин ни тревожные, ни депрессивные расстройства не ассоциировались с профессиональным статусом. Таким образом, у мужчин низкий уровень образования ассоцииро-

вался с повышением риска психоэмоциональных расстройств, а статус “синего воротничка” со снижением риска их развития. Объяснением этого может быть тот факт, что лица с низким образованием и “синие воротнички” — это перекрывающиеся, но не совпадающие полностью категории, что будет изучено в дальнейших исследованиях.

В таблице 4 представлено ОШ ассоциации поведенческих ФР с уровнем благосостояния, референсным значением являлся низкий уровень благосостояния.

Увеличение уровня благосостояния ассоциировалось с увеличением ОШ курения, особенно у мужчин российской популяции, например, у мужчин с очень высоким уровнем благосостояния ОШ курения составило 1,49 [95% ДИ 1,12-2] ($p=0,007$), а мужчин с высоким уровнем благосостояния — 1,46 [95% ДИ 1,24-1,72] ($p=0,001$), по сравнению с мужчинами с низким уровнем благосостояния. У женщин достоверные ассоциации выявлены только в отношении очень высокого уровня благосостояния по сравнению с низким — ОШ 1,54 [1,17-2,02] ($p=0,002$).

Сложной оказались ассоциации уровня благосостояния с вероятностью избыточного потребления алкоголя. У мужчин, очень высокий уровень благосостояния ассоциировался с существенным увеличением вероятности злоупотребления алкоголем по сравнению с низким уровнем благосостояния — ОШ 2,56 [95% ДИ 1,64-4,01] ($p=0,0001$). В то же время вероятность избыточного потребления алкоголя у мужчин с высоким и низким уровнями благосостояния оказалась практически одинаковой — ОШ 0,96 [0,68-1,37] ($p>0,05$), а средний уровень благосостояния характеризовался уменьшением вероятности злоупотребления алкоголем по сравнению с низким — ОШ 0,74 [95% ДИ 0,57-0,95] ($p=0,0001$).

У женщин ассоциации риска злоупотребления алкоголем с уровнем благосостояния оказалась менее выраженной. Наименьший риск злоупотребления алкоголем оказался у женщин со средним уровнем достатка — ОШ 0,71 [95% ДИ 0,51-0,99] ($p=0,04$) по сравнению с женщинами с низким достатком. У женщин с низким уровнем благосостояния вероятность злоупотребления алкоголем оказалось сходной с женщинами с очень высоким и высоким уровнями благосостояния. Таким образом, в российской популяции наименьший риск избыточного потребления алкоголя выявлен у лиц со средним уровнем дохода.

Что касается НФА, то достоверных различий низкого и очень высокого уровней благосостояния не выявлено, в то время как у мужчин с высоким и средним уровнями благосостояния ОШ НФА оказалось достоверно ниже, по сравнению с мужчинами с низким уровнем благосостояния. У женщин ассоциации НФА с уровнем благосостояния оказалась практически линейной. ОШ НФА у женщин с очень высоким уровнем благосостояния, высоким

уровнем благосостояния и средним уровнем составили 0,58 — [95% ДИ 0,46-0,72] ($p<0,0004$); 0,77 — [95% ДИ 0,69-0,87] ($p<0,0001$) и 0,82 — [95% ДИ 0,76-0,9] ($p<0,0001$) по сравнению с низким уровнем, соответственно.

Такие пищевые привычки, как недостаточное потребление овощей и фруктов, а также рыбы характеризовались отрицательной ассоциацией с уровнем благосостояния, т.е. чем выше уровень благосостояния, тем выше вероятность нерационального питания. Особенно выраженным оказался градиент по уровню благосостояния у мужчин в отношении недостаточного потребления овощей и фруктов. У мужчин с очень высоким уровнем благосостояния ОШ недостаточного потребления овощей и фруктов составило 2,16 — [95% ДИ 1,59-2,94] ($p=0,0001$) по сравнению с мужчинами с низким уровнем благосостояния, аналогичный показатель для высокого уровня благосостояния составил 1,52 — [95% ДИ 1,29-1,79] ($p=0,0001$), а для среднего 1,31 — [95% ДИ 1,17-1,46] ($p=0,0001$). У женщин достоверные градиенты потребления овощей и фруктов выявлены только в отношении очень высокого и высокого уровней благосостояния по сравнению с низким.

Менее выраженная ассоциации уровня благосостояния обнаружена в отношении избыточного потребления соли, у женщин ее не было вообще, а у мужчин она оказалась незначительной.

Обращает на себя внимание выраженная отрицательная ассоциации психоэмоциональных расстройств с уровнем благосостояния, особенно у мужчин, чем выше уровень благосостояния — тем больше вероятность наличия депрессивных и тревожных расстройств. Например, у мужчин с очень высоким уровнем благосостояния ОШ наличия депрессии по данным опросника HADS составило 3,09 — [95% ДИ 2,08-4,57] ($p=0,0001$) по сравнению с мужчинами с низким уровнем благосостояния, а для мужчин с высоким уровнем благосостояния 1,44 — [95% ДИ 1,08-1,91] ($p=0,001$) по сравнению с низким уровнем благосостояния, достоверных различий у мужчин со средним и низким уровнями благосостояния не было. У женщин градиент распространённости депрессии по уровню благосостояния оказался менее выраженным, но также выявлено достоверно большее ОШ наличия депрессии у женщин с очень высоким и высоким уровнями благосостояния по сравнению с низким.

Тревожные расстройства также достоверно чаще наблюдаются у лиц с высоким и очень высоким уровнями благосостояния по сравнению с низким, как у мужчин, так и у женщин.

Результаты данного анализа в целом сходны с результатами ранее опубликованной работы по изучению частоты психоэмоциональных расстройств в различных социально-экономических группах, но несколько отличаются по частоте тре-

воги и депрессии при разных уровнях благосостояния [18], это обусловлено разным объемом материала, включенного в анализ и разными методологическими подходами к анализу.

Таким образом, наиболее состоятельная часть российской популяции характеризуется неблагоприятным профилем ФР, в то время как лица со средним и низким достатком имеют меньшую вероятность наличия поведенческих ФР, причем в отношении ряда ФР выявлены линейные ассоциации, чем выше уровень благосостояния, тем более выражены ФР.

Обращает на себя внимание существенное расхождение градиентов поведенческих ФР по уровню образования и уровню благосостояния, что, вероятно, обусловлено спецификой российской популяции и определяет сложность сопоставления результатов с данными полученными в зарубежных исследованиях. В зарубежных исследованиях чаще всего анализируется ассоциации ФР с социально-экономическим классом. Этот параметр определяется, прежде всего, на основании профессии и должности, по которой косвенно определяют предполагаемый уровень дохода. Тем не менее, можно попытаться сопоставить направления градиентов распространённости ФР.

Например, в австралийском исследовании вероятность НФА снижалась с увеличением социально-экономического класса, аналогичные результаты получены в итальянском исследовании [19, 20], что сходно с результатами настоящего исследования

В шотландской популяции обратный социально-экономический градиент потребления алкоголя, особенно у женщин [21], что также сопоставимо с результатами настоящего исследования, хотя в представленной популяции градиент был в большей степени выражен у мужчин. Также в британском исследовании распространённость злоупотребления алкоголем была наибольшей при высоком социально-экономическом классе [1].

В британской популяции наибольшее потребление овощей и фруктов наблюдали у лиц с высоким уровнем доходов, что существенно отличается от результатов настоящего исследования [15]. Аналогичные ассоциации были получены в исследовании австралийской популяции, потребление овощей и фруктов положительно ассоциировалось с уровнем дохода [4]. В исследованиях показано, что лица с низким социально-экономическим статусом в принципе покупают более ограниченный перечень овощей и фруктов и мало знают о связи питания и болезней. В РФ ситуация, по-видимому, другая и недостаточный уровень знаний может быть как раз у лиц с высоким уровнем благосостояния, а экономический фактор не является существенным фактором, препятствующим рациональному питанию.

Заключение

Таким образом, социально-экономические градиенты поведенческих ФР — это сложная, многогранная проблема, при анализе которой в разных странах и в разные периоды времени могут быть получены различные результаты, в т.ч. диаметрально противоположные. Очевидно, что социально-экономические факторы ассоциированы с формированием бремени ФР, находясь в сложном взаимодействии друг с другом.

В российской популяции выявлены социально-экономические градиенты распространённости ФР, направление и выраженность которых оказались разными, также, как и степень соответствия результатам зарубежных исследований.

Так, образовательные градиенты были в основном положительными, и соответствовали общим тенденциями в международных исследованиях — чем выше образовательный статус — тем ниже вероятность наличия ФР. Исключением оказались НФА (отрицательный градиент) и злоупотребление алкоголем (отсутствие ассоциации с уровнем образования).

Тип поселения мало ассоциировался с вероятностью наличия поведенческих ФР в российской популяции.

Профессиональный статус ассоциировался с вероятностью наличия целого ряда ФР, причем у “синих воротничков” ОШ большинства ФР оказалось >1 (хотя в целом градиент был меньше, чем образовательный). Исключением составили только НФА и психоэмоциональные расстройства у мужчин, вероятность которых у “белых воротничков” была выше.

Наиболее неожиданным результатом оказался экономический градиент ФР по уровню благосостояния. По всем анализируемым ФР за исключением НФА наибольшее ОШ наличия ФР оказалось у лиц с очень высоким уровнем благосостояния по сравнению с лицами с низким уровнем благосостояния. Особенно значительным оказался градиент по уровню благосостояния в отношении злоупотребления алкоголем и психоэмоциональным расстройствам у мужчин. По некоторым ФР выявлена линейная зависимость, т.е. чем выше уровень благосостояния — тем выше ОШ наличия ФР.

Социально-экономические различия распространённости ФР могут нарастать в периоды перестройки социально-экономической модели общества [10], что сопровождается усилением или сглаживанием социально-экономических градиентов.

Эффективность мер, направленных на коррекцию ФР в популяции, также ассоциирована с социально-экономическим статусом, т.к. зависит от способности воспринимать эти меры и от окружения человека [22]. Как правило, в низких социально-экономических слоях происходит меньше изменений, что ведет к экономическому расслоению общества. Поэтому изучение социально-экономических гради-

ентов состояния здоровья населения и поведенческих ФР в частности — это важный компонент разработки эффективной стратегии профилактики с адресными мероприятиями, которые позволили бы с одной стороны охватить все социально-экономические группы, а с другой были бы адаптированы к потребностям конкретной группы, и максимально эффективны.

#Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи:

Москва: Чазов Е. И., Муромцева Г. А., Балахонина Т. В., Гомыранова Н. В., Добровольский А. Б., Доценко А. Н., Евстифеева С. Е., Еганян Р. А., Капустина А. В., Константинов В. В., Литинская О. А., Мамедов М. Н., Масенко В. П., Метельская В. А., Мешков А. Н., Панченко Е. П., Постнов А. Ю., Потемкина Р. А., Пустеленин А. В., Рогоза А. Н., Рябыкина Г. В., Скрипникова И. А., Суворова Е. И., Титов В. Н., Ткачева О. Н., Худяков М. Б.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е. И., Костарева А. А.; **Владикавказ (Северная Осетия-Алания):** Гутнова С. К., Тогузова З. А., Толпаров Г. В., Аста-

хова З. Т.; **Владивосток:** Кулакова Н. В., Шестакова Н. В., Мокшина М. В., Родионова Л. В.; **Волгоград:** Чумачек Е. В., Ледяева А. А.; **Вологда:** Касимов Р. А., Шабунова А. А., Леонидова Г. В., Калашников К. Н., Калачикова О. Н., Россошанский А. И., Кондакова Н. А., Попов А. В., Устинова К. А.; **Воронеж:** Фурменко Г. И., Бабенко Н. И., Азарин О. Г., Бондарцов Л. В., Хвостикова А. Е.; **Иваново:** Назарова О. А., Белова О. А., Шутимова Е. А., Корулина Л. В.; **Красноярск:** Петрова М. М., Данилова Л. К., Евсюков А. А., Топольская Н. В., Шабалин В. В., Аристов А. И., Руф Р. Р., Косинова А. А., Шматова Е. Н., Каскаева Д. С.; **Оренбург:** Исаева Е. Н., Басирова И. Р., Кондратенко В. Ю., Лопина Е. А., Сафонова Д. В.; **Самара:** Гудкова С. А., Черепанова Н. А.; **Томск:** Карпов Р. С., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н.; **Тюмень:** Медведева И. В., Шава В. П., Сторожок М. А., Шалаев С. В.; **Кемерово:** Барбараш О. Л., Скрипченко А. Е., Индукаева Е. В., Мулерова Т. А., Максимов С. А., Черкасс Н. В., Табакаев М. В., Данильченко Я. В.

Литература

- Stringhini S, Sabia S, Shipley M, et al. Association of Socioeconomic Position With Health Behaviors and Mortality. JAMA 2010; 303(12):1159-66.
- Laaksonen M, Talala K, Martelin T, et al. Health behaviours as explanations for educational level differences in cardiovascular and all-cause mortality. Eur J Public Health 2008; 18(1): 38-43.
- Konstantinov VV, Shalnova SA, Kireev SV, et al. Associations of mortality relative risk, smoking status, alcohol intake, and educational level in women. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 6 (3): 100-5. Russian (Константинов В.В., Шальнова С.А., Киреев С.В. и др. Относительный риск смертности среди женского населения в связи со статусом курения, употреблением алкоголя и уровнем образования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (3): 100-5).
- Lahelma E, Pietiläinen O, Rahkonen O, et al. Social class inequalities in health among occupational cohorts from Finland, Britain and Japan: A follow up study. Health & Place 2015;31:173-9.
- Balanova YA, Kontsevaya AV, Shalnova SA. Prevalence of behavior cardiovascular risk factors in Russian population: results of ESSE epidemiological study. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 5: 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. Профилактическая медицина 2014; 5: 42-52).
- Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Preventive Medicine 2013; 6: 25-34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013; 6: 25-34).
- Zohoori N, Mroz TA, Popkin B, et al. Monitoring the economic transition in the Russian Federation and its implications for the demographic crisis: the Russian Longitudinal Monitoring Survey. World Dev 1998; 26: 1977-93.
- Noncommunicable disease risk factors and socioeconomic inequalities — what are the links?: amulticountry analysis of noncommunicable disease surveillance data. ISBN 9789290614746 (NLM Classification: WT 30) © World Health Organization 2010.
- Bogatyyeva MD, Stakhovskaya LV. Risk factors for ischemic stroke among the rural population of the Stavropol territory. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2012; 4: 58-61. Russian (Богатырева М.Д., Стаховская Л.В. Факторы риска ишемического инсульта среди сельского населения Ставропольского края. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2012; 4: 58-61).
- Alves L, Azevedo A, Silva S, Barros H. Socioeconomic Inequalities in the Prevalence of Nine Established Cardiovascular Risk Factors in a Southern European Population. PLoS ONE 2012; 7(5): e37158. doi:10.1371/journal.pone.0037158.
- Hosseinpour AR, Bergen N, Kunst A. Socioeconomic inequalities in risk factors for non communicable diseases in low-income and middle-income countries: results from the World Health Survey BMC Public Health 2012;12:912. doi:10.1186/1471-2458-12-912.
- Ernstsen L, Strand BH, Nilsen SM, et al. Trends in absolute and relative educational inequalities in four modifiable ischaemic heart disease risk factors: repeated cross-sectional surveys from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) 1984-2008. BMC Public Health 2012;3;12:266. doi: 10.1186/1471-2458-12-266.
- Verlato G, Accordini S, Nguyen G, et al. Socioeconomic inequalities in smoking habits are still increasing in Italy. BMC Public Health 2014;14:879. doi: 10.1186/1471-2458-14-879.
- Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Prevalence of smoking in Russia. Survey results of a national representative population sample Preventive medicine 1998, 3: 9-12. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 1998, 3: 9-12).
- Maguire ER, Monsivais P. Socio-economic dietary inequalities in UK adults: an updated picture of key food groups and nutrients from national surveillance data. Br J Nutr 2014; 17: 1-9.
- Irala-Estévez JD, Groth M, Johansson L, et al. A systematic review of socioeconomic differences in food habits in Europe: consumption of fruit and vegetables. Eur J Clin Nutr 2000; 54(9): 706-14.
- Chazelle E, Lemogne C, Morgan K, et al. Explanations of educational differences in major depression and generalised anxiety disorder in the Irish population. J Affective Disorders 2011; 134 (1-3): 304-14.
- Shalnova SA, Evstifeeva ES, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). Therapeutic archive 2014; 12: 53-60. Russian (Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Терапевтический архив 2014; 12: 53-60).
- Federico B, Falese L, Marandola D, Capelli G. Socioeconomic differences in sport and physical activity among Italian adults. J Sports Sci 2012; 31(4): 451-8.
- Eime RM, Charity MJ, Harvey JT, Payne WR. Participation in sport and physical activity: associations with socio-economic status and geographical remoteness. BMC Public Health 2015;15: 434. doi:10.1186/s12889-015-1796-0.
- Hotchkiss JW, Davies C, Gray L, et al. Trends in adult cardiovascular disease risk factors and their socio-economic patterning in the Scottish population 1995-2008: cross-sectional surveys. BMJ 2011;9;(11):e000176. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000176.
- Purslow LR, Young EH, Wareham NJ, et al. Socioeconomic position and risk of short-term weight gain. BMC Public Health 2008;8:112. doi:10.1186/1471-2458-8-112.

Эмоциональный статус и стиль питания: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге, Самаре и Оренбурге

Ротарь О. П.¹, Дубинина Е. А.^{2,3}, Орлов А. В.¹, Либис Р. А.⁴, Исаева Е. Н.⁴, Басырова И. Р.⁴, Дупляков Д. В.^{5,6}, Гудкова С. А.⁶, Солнцев В. Н.¹, Алехин А. Н.², Баранова Е. И.^{1,7}, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

¹ФГБУ “Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр” Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ГБОУ ВПО Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург; ³ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ИПО ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России, Самара; ⁶ГБУЗ “Самарский областной клинический кардиологический диспансер”, Самара; ⁷ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург.

Цель. Оценить связь эмоционального статуса с неблагоприятными тенденциями в стиле питания в российской популяции с учетом региональных особенностей Санкт-Петербурга, Самары, Оренбурга.

Материал и методы. Исследование — часть программы ЭССЕ-РФ. Были обследованы 1941 мужчина и 2859 женщин в возрасте 25-64 лет — жителей Санкт-Петербурга, Самары и Оренбурга. Оценивались социально-демографические характеристики, наличие/отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и заболеваний пищеварительной системы (по самоотчетам), отдельные параметры стиля питания и эмоциональный статус с использованием Госпитальной шкалы депрессии и тревоги.

Результаты. Предпочтение животных жиров было зарегистрировано у 4,8%, ежедневное употребление колбасных изделий — у 22,4%, кондитерских изделий — у 48,4%, >6 чайных ложек сахара — у 36,5% респондентов. Факторами риска вредных пищевых привычек являлись мужской пол, молодой возраст, низкий уровень дохода, а также тенденция тратить большую часть доходов на продукты питания. У 51,3% обследованных были определены повышенные показатели по шкале тревоги и у 30,3% — повышенные показатели по шкале депрессии. Вероятность предпочтения животных жиров — отношение шансов (ОШ)=1,89, доверительный интервал (ДИ) 95%=1,40-2,57 ($p<0,001$), и регулярного употребления колбасных изделий и мясных субпродуктов — ОШ=1,67, ДИ 95%=1,41-1,96 ($p<0,001$), была выше у лиц с проявлениями депрессивного состояния; в то время как вероятность ежедневного употребления кондитер-

ских изделий и сладостей была значимо снижена — ОШ=0,83, ДИ 95%=0,72-0,96 ($p=0,01$). Жители Оренбурга и Самары значимо чаще употребляли колбасные изделия и животные жиры по сравнению с жителями Санкт-Петербурга, при этом риск депрессивных состояний существенно варьировал в зависимости от региона: достигая максимума в Оренбурге — 43,9% vs 20,6% в Санкт-Петербурге и 26,3% в Самаре ($p<0,001$) без значимых различий по уровню тревожности.

Заключение. Существует зависимость между эмоциональным статусом и стилем питания личности. Эмоциональное состояние, наиболее тесно сопряженное с актуализацией “вредных” пищевых привычек, отражает проявления депрессивного спектра. Наличие признаков депрессии сопряжено с более частым употреблением животных жиров и колбасных изделий, но более редким употреблением кондитерских изделий и сладостей. Межрегиональные различия в стиле питания и риске нарушения здоровья вероятно определяются объективными показателями качества жизни населения.

Ключевые слова: стиль питания, пищевое поведение, эмоциональное состояние, тревога, депрессия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 68–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-68-74>

Поступила 19/01-2015

Принята к публикации 05/05-2015

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7(812)7023756

e-mail: rotar@almazovcentre.ru

[Ротарь О. П. — к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией “Эпидемиологии артериальной гипертензии”, Дубинина Е. А. — ²к.псих.н., доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи, ³научный сотрудник; Орлов А. В. — аспирант, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; Исаева Е. Н. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Басырова И. Р. — лаборант кафедры, Дупляков Д. В. — ⁵д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии, ⁶заместитель главного врача; Гудкова С. А. — врач-кардиолог; Солнцев В. Н. — с.н.с. научно-исследовательской лаборатории математического моделирования, Алехин А. Н. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической психологии и психологической помощи; Баранова Е. И. — ⁷д.м.н., профессор, заведующая НИЛ метаболического синдрома, ⁷профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии; Конради А. О. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе; Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор].

Emotional status and food preference style: the results of the epidemiological study ESSE-RF in Saint-Petersburg, Samara and Orenburg

Rotar O. P.¹, Dubinina E. A.^{2,3}, Orlov A. V.¹, Libis R. A.⁴, Isaeva E. N.⁴, Basyrova I. R.⁴, Duplyakov D. V.^{5,6}, Gudkova S. A.⁶, Solntsev V. N.¹, Alyokhin A. N.², Baranova E. I.^{1,7}, Konradi A. O.¹, Shlyakhto E. V.¹

¹FSBI "North-Western Federal Medical Research Center" of the Healthcare Ministry, Saint-Petersburg, Russia; ²SBEI HPE Herzen Russian State Pedagogic University, Saint-Petersburg, Russia; ³FSBI Bekhterev Saint-Petersburg Scientific-Research Psychoneurologic Institute of the Healthcare Ministry, Saint-Petersburg, Russia; ⁴SBEI HPE "Orenburg State Medical Academy" of the Healthcare Ministry, Orenburg, Russia; ⁵SBEI HPE "Samara State Medical University" of the Healthcare Ministry, Samara, Russia; ⁶SBHI "Samara Region Clinical Cardiovascular Dispensary", Samara, Russia; ⁷SBEI HPE The First Saint-Petersburg State Medical University n.a. Pavlov of the Healthcare Ministry, Saint-Petersburg, Russia

Aim. To study the relation of emotional status with negative tendencies in food preference style in Russian population, including regional specifics of Saint-Petersburg, Samara and Orenburg.

Material and methods. The study is the part of ESSE-RF (Epidemiology of Cardiovascular diseases in different regions of Russian Federation). Totally 1941 men and 2859 women studied at the age 25-64 y.o. — citizens of Saint-Petersburg, Samara and Orenburg. The socio-demographic data assessed, as absence/presence of cardiovascular disorders, diabetes and gastrointestinal disorders (by self-report), some parameters of the food preference style and emotional status using the Hospital Score of depression and anxiety.

Results. The preference of animal fats was registered in 4,8%, daily intake of sausages in 22,4%, confectionery — in 48,4%, ≥ 6 tea spoons of sugar — in 36,5% respondents. The risk factors for pernicious habits were male gender, younger age, lower income, and tendency to spend most part of the income for food. In 51,3% of participants there were increased values on anxiety score and in 30,3% — increased depression scores. Probability of animal fats preference — odds ratio (OR)=1,89, confidence interval (CI) 95%=1,40-2,57 ($p<0,001$), and regular intake of sausages and meat plucks — OR=1,67, CI 95%=1,41-1,96 ($p<0,01$), was higher in

persons with depressive states; at the same time the probability of daily intake of confectioneries and sweets was significantly lowered — OR=0,83, CI 95%=0,72-0,96 ($p=0,01$). Inhabitants of Orenburg and Samara had much more probably prefer sausages and animal fats comparing to Saint-Petersburg citizens, and the risk of depression was significantly variable in regions: being maximum in Orenburg — 43,9% vs 20,6% in Saint-Petersburg and 26,3% in Samara ($p<0,001$) without significant differences by anxiety levels.

Conclusion. There is an interdependence of emotional status and food preference of a person. Emotional state, at the most related to an actualization of "pernicious" eating habits, reflects the depression. Presence of depression signs is linked with more common intake of animal fats and sausages, but less common intake of confectioneries and sweets. Interregional differences in the eating style and risks of the health disorders might probably be defined with the differences in life quality of the people.

Key words: eating style, eating behavior, emotional state, anxiety, depression.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 68–74
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-68-74>

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации.

Введение

Стиль питания является одним из важных факторов, определяющих состояние здоровья, риск развития хронических неинфекционных заболеваний [1]. Он представляет собой сложно детерминированную модель поведения, в формировании и динамике которой существенную роль играют социо-культуральный контекст, психологические установки, особенности эмоционально-волевой регуляции, нейроэндокринные процессы.

Исследования свидетельствуют о тесной сопряженности и взаимовлиянии эмоций и пищевого поведения [2]. Показано, что эмоциональное состояние может выступать в качестве триггера употребления пищи, определять ее выбор, изменяться под ее влиянием; данные зависимости опосредованы комплексом биологических, социальных и психологических переменных [2-4]. Рассматривается также возможность влияния стиля питания на риск развития аффективных расстройств, однако результаты соответствующих исследований противоречивы [5].

Исследование эмоциональных коррелятов стиля питания, в частности, тенденции к употреблению

“вредной” пищи, позволит расширить представления о роли эмоций в формировании пищевого поведения, а следовательно расширить возможности целенаправленной психологической профилактики и коррекции поведенческих факторов риска кардиометаболических расстройств. Недостаточное количество отечественных исследований, посвященных данной проблеме, определил цель настоящего исследования: оценить связь эмоционального статуса с неблагоприятными тенденциями в стиле питания в российской популяции с учетом региональных особенностей Санкт-Петербурга, Самары, Оренбурга.

Организация и методы исследования

Организация исследования

Настоящее исследование является частью программы ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах РФ) — организованного ведущими научными учреждениями (ФГБУ “РКНПК” Минздрава России, Москва; ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России, Москва; ФГБУ “СЗФМИЦ” Минздрава России, Санкт-Петербург) с привлечением лечебно-профилактических учреждений практического здравоохранения для оценки распространенности широкого спектра факторов риска сердечно-

сосудистых заболеваний [6]. В исследовании ЭССЕ-РФ была использована стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу по методу Киша.

Исследование было одобрено независимыми этическими комитетами трех федеральных центров. Каждый участник дал письменное информированное согласие на проведение обследования.

В настоящей работе рассмотрены результаты оценки стиля пищевого поведения и эмоционального статуса среди 4800 респондентов — жителей Самары, Санкт-Петербурга и Оренбурга.

Методы исследования

Оценка стиля питания. В связи с задачами исследования оценивались следующие характеристики стиля питания:

- Предпочтение животных жиров. Оценку давали на основании ответов на вопросы: “Какой вид жира Вы наиболее часто используете для приготовления пищи?” и “Какой вид жира Вы чаще всего намазываете на хлеб или добавляете в каши?”. Предпочтение животного жира и/или сливочного масла в обоих случаях расценивалось как предпочтение животных жиров.

- Ежедневное употребление колбасных изделий и мясных субпродуктов.

- Ежедневное употребление кондитерских изделий и сладостей.

- Ежедневное употребление ≥ 6 чайных ложек сахара.

Оценка эмоционального статуса. Эмоциональный статус определяли с использованием Госпитальной шкалы депрессии и тревоги — HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [7].

Дополнительные характеристики. Для учета возможного влияния на стиль питания соматического статуса респондентам предлагали ответить на вопросы о том, сообщал ли им когда-либо врач о наличии сахарного диабета, серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы (нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца), заболеваний пищеварительной системы (язва желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания печени, желчного пузыря). Утвердительный ответ хотя бы на один вопрос кодировался как наличие заболевания соответствующего типа (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания пищеварительной системы, сахарный диабет).

С целью учета возможной недоступности определенных продуктов питания у респондентов оценивали уровень доходов (низкий vs среднего и высокого). Уровень дохода определяли на основании ответов на следующие вопросы: Выбор

ответов — “относительно бедная” и “очень бедная” на вопрос: “Как Вы оцениваете обеспеченность Вашей семьи по сравнению с другими?” квалифицировался как свидетельство низкого уровня доходов. Дополнительно отмечали долю доходов, выделяемых на приобретение продуктов питания.

При анализе данных использовались следующие математико-статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего, частоты), χ^2 критерий для оценки сопряженности качественных признаков. Для оценки отношения шансов (ОШ) применялись однофакторные и многофакторные модели бинарной логистической регрессии с построением 95%-доверительных интервалов (ДИ). Достоверность моделей изучали с помощью метода максимального правдоподобия.

Математико-статистический анализ данных реализовывался с использованием программы IBM SPSS Statistics 19.0.

Результаты исследования

Социальные и клинические характеристики обследованных

С использованием указанного перечня методов были обследованы 1941 мужчина и 2859 женщин в возрасте 25-64 лет (25-44 года — 2095 чел., 45-64 года — 2705 чел.).

Низкий уровень доходов был зарегистрирован у 483 (10,1%) респондентов. Доля респондентов, указавших на низкий уровень дохода, различалась в регионах: максимальное количество в Самаре и минимальное в Оренбурге (рисунок 1).

Низкий уровень дохода значимо чаще отмечался у женщин, чем у мужчин (ОШ=1,34, 95% ДИ=1,10-1,64, $p<0,01$), а также у лиц зрелого возраста (ОШ=2,15, 95% ДИ=1,76-2,66, $p<0,001$).

При оценке распределения доходов 798 (16,6%) респондентов указали, что тратят $\geq 2/3$ средств на продукты питания. Респонденты из данной группы значимо чаще по самоотчетам имели низкий уровень дохода — 23,6% vs 7,4%, ($\chi^2=192,6$ $p<0,001$). Независимо от субъективно оцениваемого уровня обеспеченности значимо чаще о выделении на еду $>2/3$ дохода сообщали женщины (ОШ=1,49, 95% ДИ=1,26-1,77, $p<0,001$) и лица зрелого возраста (ОШ=1,53, 95% ДИ=1,30-1,80, $p<0,001$). Также были обнаружены межрегиональные различия: наиболее часто основная часть бюджета тратится на продукты питания респондентами из Самары (23,8%), наиболее редко — респондентами из Оренбурга (10,5%); соответствующий показатель в Санкт-Петербурге составляет 15,6% ($\chi^2=104,24$, $p<0,001$).

Дали ответ на вопрос о соматическом статусе в отношении сердечно-сосудистых заболеваний 4702 респондента (98,0%), в отношении сахарного диабета — 4521 чел. (94,2%), в отношении заболеваний пищеварительной системы — 4634 чел. (96,5%). Из ответивших 12,1% признали наличие сердечно-сосудистой патологии, 49,9% — наличие заболеваний пищеварительной системы, 4,8% — наличие сахарного диабета.

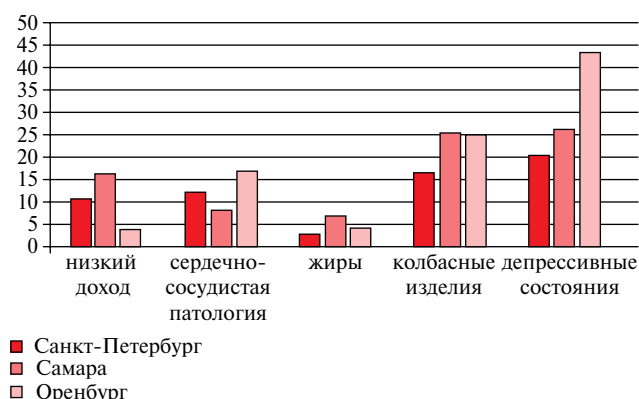


Рис. 1 Региональные различия в Санкт-Петербурге, Самаре и Оренбурге.

Таблица 1

Характеристики стиля питания среди обследованных

Характеристики стиля питания	Чел. (%) (n=4800)
Предпочтение животных жиров	229 (4,8%)
Ежедневное употребление колбасных изделий и мясных субпродуктов	1077 (22,4%)
Ежедневное употребление кондитерских изделий и сладостей	2321 (48,4%)
Ежедневное употребление ≥ 6 чайных ложек сахара	1751 (36,5%)

О наличии заболеваний чаще сообщали женщины: 13,2% vs 11,1% мужчин в отношении сердечно-сосудистой патологии ($p<0,05$); 6,0% vs 3,9% в отношении сахарного диабета ($p<0,01$), 58,2% vs 41,9% в отношении заболеваний пищеварительной системы ($p<0,001$).

Аналогично, большая представленность заболеваний отмечалась среди лиц зрелого возраста (45-64 года) по сравнению с молодыми: сердечно-сосудистая патология — 20,9% vs 1,4% ($p<0,001$), сахарный диабет — 8,5% vs 0,9% ($p<0,001$), заболевания пищеварительной системы — 59,3% vs 41,9% ($p<0,001$), соответственно.

Наиболее высокий процент пациентов с серьезной сердечно-сосудистой патологией был зарегистрирован в Оренбурге vs Санкт-Петербурга и Самары ($\chi^2=48,49$, $p<0,001$) (рисунок 1). По другим видами патологии существенные различия между регионами отсутствовали.

Характеристики стиля питания в различных половых возрастных группах

Результаты оценки присутствия неблагоприятных паттернов питания среди обследованных приведены в таблице 1.

Неблагоприятные тенденции в питании присутствуют почти у половины обследованных, при этом наиболее характерной является привычка к регулярному употреблению кондитерских изделий и сладостей, а реже встречается предпочтение животных жиров.

По результатам логистического регрессионного анализа были выявлены зависимости между характеристиками питания и клиническими, а также социально-демографическими характеристиками.

Предпочтение животных жиров значимо выше у мужчин — ОШ=2,22, 95% ДИ=1,69-2,92 ($p<0,001$) при учете стандартизации по возрасту.

Вероятность регулярного употребления колбасных изделий и мясных субпродуктов выше у мужчин — ОШ=1,76, 95% ДИ=1,53-2,02 ($p<0,001$) по сравнению с женщинами, у лиц молодого возраста по сравнению со зрелым — ОШ=1,26, 95% ДИ=1,10-1,45 ($p=0,001$), а также у тех респондентов, кто тратит $\geq 2/3$ дохода на продукты питания вне зависимости от уровня дохода — ОШ=1,34, 95% ДИ=1,12-1,60 ($p=0,001$).

Вероятность ежедневного чрезмерного употребления сахара ≥ 6 чайных ложек выше у мужчин — ОШ=2,30, 95% ДИ=2,03-2,61 ($p<0,001$), у респондентов молодого

возраста — ОШ=1,15, 95% ДИ=1,01-1,30 ($p<0,05$) и при низком уровне дохода по сравнению со средним и высоким — ОШ=1,795% ДИ=1,35-1,36 ($p<0,001$).

Вероятность ежедневного употребления кондитерских изделий и сладостей выше у женщин вне зависимости от возраста — ОШ=1,5, 95% ДИ=1,30-1,63 ($p<0,001$).

Респонденты с сахарным диабетом вне зависимости от пола и возраста в 4 раза реже употребляли чрезмерное количество сахара — ОШ=0,25, 95% ДИ=0,16-0,37 ($p<0,001$) и в 3 раза реже регулярно употребляли кондитерские изделия — ОШ=0,31, 95% ДИ=0,23-0,42 ($p<0,001$).

Значимых отличий стиля питания у лиц с сердечно-сосудистых заболеваниями и заболеваниями пищеварительной системы при учете пола и возраста не выявлено.

Таким образом, факторами риска вредных пищевых привычек у обследованных являлись мужской пол, молодой возраст, низкий уровень дохода, а также тенденция тратить большую часть доходов на продукты питания. Наличие же сахарного диабета снижало вероятность чрезмерного употребления пищи с повышенным количеством углеводов.

Стиль питания жителей, включенных в исследование регионов, несколько различался (рисунок 1).

Предпочтительное употребление животных жиров чаще имело место у респондентов — жителей Самары по сравнению с жителями Санкт-Петербурга и Оренбурга ($\chi^2=30,5$, $p<0,001$). Респонденты — жители Самары и Оренбурга по сравнению с жителями Санкт-Петербурга значимо чаще указывали на регулярное употребление колбасных изделий и мясных субпродуктов ($\chi^2=46,9$, $p<0,001$).

Характеристики эмоционального статуса обследованных

Опросник HADS заполнили 4766 респондентов, из них у 2445 (51,3%) наблюдали повышенные показатели по шкале тревоги (≥ 8 баллов) и у 1446 (30,3%) — повышенные показатели по шкале депрессии (≥ 8 баллов).

Риск эмоционального неблагополучия был связан с полом, возрастом, экономическим статусом, соматическим состоянием (таблица 2).

Риск депрессивных состояний существенно варьировал в зависимости от региона, достигая максимума в Оренбурге по сравнению с Санкт-Петербургом и Самарой ($\chi^2=221,6$, $p<0,001$) без значимых различий по уровню тревожности (рисунок 1).

Таблица 2

Факторы, повышающие вероятность тревожного и депрессивного состояний
(указаны результаты с уровнем значимости $p < 0,05$)

Показатель	Тревожное состояние	Депрессивное состояние
Пол	ОШ=1,62 ДИ 95%=1,44-1,83	
Возраст	ОШ=1,46 ДИ 95%=1,30-1,64	ОШ=1,88 ДИ 95%=1,65-2,13
Низкий доход	ОШ=1,83 ДИ 95%=1,50-2,24	ОШ=1,80 ДИ 95%=1,48-2,18
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний	ОШ=1,51 ДИ 95%=1,25-2,25	ОШ=1,82 ДИ 95%=1,51-2,20
Наличие сахарного диабета		ОШ=1,34 ДИ 95%=1,02-1,77

Сопряженность стиля питания и эмоционального статуса

Предпочтение животных жиров. Вероятность предпочтения животных жиров была выше у лиц с признаками депрессивного состояния — ОШ=1,89, ДИ 95%=1,40-2,57 ($p < 0,001$) с учетом стандартизации на пол и возраст.

Регулярное употребление колбасных изделий и мясных субпродуктов. Склонность к регулярному употреблению колбасных изделий и мясных субпродуктов более выражена у лиц с проявлениями депрессивного состояния — ОШ=1,67, ДИ 95%=1,41-1,96 ($p < 0,001$) с учетом стандартизации на пол и возраст.

Ежедневное употребление кондитерских изделий и сладостей. Вероятность ежедневного употребления кондитерских изделий и сладостей значимо ниже при наличии признаков депрессивного состояния — ОШ=0,83, ДИ 95%=0,72-0,96 ($p = 0,01$) с учетом стандартизации на пол и наличие/отсутствие сахарного диабета.

Зависимость между чрезмерным употреблением сахара и эмоциональным статусом при учете пола, возраста, уровня дохода, наличия/отсутствия сахарного диабета отсутствовала.

Обсуждение

Настоящее исследование было выполнено для выявления возможной сопряженности эмоционального состояния и стиля питания у лиц в возрасте 25-64 лет — представителей трех регионов РФ. В исследовании было получено несколько значимых результатов.

Гендерные различия в стиле питания

Были установлены гендерные различия, заключающиеся в большей выраженности неблагоприятных тенденций в питании (предпочтение животных жиров, чрезмерное употребление сахара и колбасных изделий/мясных субпродуктов) у мужчин.

Эти результаты согласуются с данными других исследований, свидетельствующих о том, что в целом женщины придерживаются более здорового стиля питания, более склонны учитывать количество и качество употребляемых продуктов питания,

в большей мере интересуются проблемами здорового образа жизни [8, 9].

Вместе с тем полученные данные указывают на то, что женщины чаще, чем мужчины употребляют кондитерские изделия и сладости. Это подтверждает вывод о том, что, несмотря на большее внимание к качеству пищи, женщины больше подвержены эмоциональным вариантам пищевого поведения, которое реализуется преимущественно в форме употребления жирной пищи, богатой углеводами. Для женщин по сравнению с мужчинами более характерна тяга к сладкой пище, которая может варьировать в зависимости от фазы менструального цикла, эмоционального состояния, наличия/отсутствия аффективных расстройств и расстройств пищевого поведения [10, 11]. Показано, что в самоотчетах женщины чаще недооценивают калорийность пищи, употребляемой в течение дня, что, по-видимому, обусловлено установкой на “социально желательные” ответы и требует учета в опросных исследованиях [12].

Возрастные различия в стиле питания

В исследовании было установлено, что чрезмерное употребление сахара и колбасных изделий/мясных субпродуктов в большей мере характерно для лиц молодого возраста, т.е. у респондентов зрелого возраста отмечается более здоровый стиль питания. Этот результат согласуется с данными о снижении объема и калорийности употребляемой пищи в зрелом и пожилом возрастах, что обусловлено замедлением обменных процессов, снижением уровней физической активности, вкусовой чувствительности, а также возникновением заболеваний, требующих диетических ограничений [13]. Вместе с тем, общая тенденция к “оздоровлению” пищевого поведения не затрагивает сферу предпочтения животных жиров и кондитерских изделий.

Уровень дохода и стиль питания

Как отмечают в обзоре [14], существуют убедительные свидетельства различий в стиле питания у лиц с разным социально-экономическим статусом. У лиц с низким социально-экономическим положением отмечается большая выраженность неблаго-

приятных тенденций: более частое употребление жирного мяса, мучных изделий, жировых добавок и более редкое употребление цельнозерновых продуктов, рыбы, нежирных кисломолочных продуктов, свежих овощей и фруктов.

В настоящем исследовании было выявлено единственное отличие в выраженности “вредных” пищевых привычек у лиц с низким уровнем дохода — чрезмерное употребление сахара. Учитывая то, что различий в употреблении кондитерских изделий/сладостей между респондентами с разным уровнем дохода не получено, можно предположить, что в целом обследованные респонденты с низким уровнем доходов употребляют больше легкоусвояемых углеводов, нежели лица со средним и высоким уровнями доходов.

Заслуживает внимания, что среди лиц, тратящих $\geq 2/3$ дохода на питание, вне зависимости от уровня обеспеченности, больше тех, кто регулярно употребляет колбасные изделия и мясные субпродукты. Таким образом, дополнительные траты на питание скорее приводят не к повышению качества питания, а к увеличению количества потребляемых “вредных” продуктов.

Зависимость между эмоциональным статусом и стилем питания

Полученные результаты позволяют сделать вывод о сопряженности характеристик эмоционального статуса и выраженности неблагоприятных тенденций в стиле питания. Такой результат не является новым: взаимозависимость этих характеристик подтверждена в ряде исследований [2-5].

Существенным в полученных результатах представляется следующее. Прежде всего, было установлено, что эмоциональным состоянием, наиболее тесно связанным со стилем питания, является состояние с проявлениями депрессивного спектра. Однако эта связь является неоднозначной: при сниженном эмоциональном фоне более высока частота употребления животных жиров и колбасных изделий, но ниже частота употребления кондитерских изделий.

Полученные данные частично согласуются с результатами других работ. Например, показано, что лица с признаками депрессивного состояния более склонны употреблять нездоровую пищу и пищу типа “фаст-фуд” [15, 16], имеют более высокий уровень ежедневного употребления насыщенных жиров и сахара [17]. Предполагается, что связь между депрессией и нездоровым питанием имеет двусторонний характер. С одной стороны, длительное следование нездоровому стилю питания повышает вероятность развития депрессивных состояний; одновременно на фоне депрессивных состояний актуализируются различные варианты саморазрушающего поведения, включая употребление вредной пищи. Наконец, употребление жирной и богатой углеводами пищи может выступать как эффективное средство улучшения эмоционального фона.

Вместе с тем в представленном исследовании респонденты с повышенными показателями депрессии значимо реже употребляют кондитерские изделия. Выявленная зависимость представляется неожиданной, тем более что большинство авторов указывают на особую значимость именно жирной и богатой углеводами пищи, как средства “коррекции” эмоционального фона [4, 11, 18].

Механизмы сопряженности депрессивных проявлений и отказа от регулярного употребления кондитерских изделий в обследованной выборке требуют отдельного изучения. Вместе с тем, можно предположить, что потеря интереса к кондитерским изделиям в состоянии подавленности отражает явления ангедонии, снижение способности к получению удовольствия, является следствием ограничения социальных контактов и досуговой активности, более редкого посещения гостей и кафетериев, более редкого участия в празднованиях, предполагающих высокую доступность сладостей, соответственно.

Заслуживает также внимания то, что в настоящем исследовании не было выявлено зависимости между тревогой и неблагоприятными пищевыми привычками, несмотря на сообщения в литературе об их ассоциации [19, 20]. Можно предположить, что тревога способна как актуализировать вредные пищевые привычки, так и сдерживать их. Требуется отдельного изучения вопрос о том, являются механизмы этого влияния нейрохимическими, определяющими выраженность аппетита/чувства голода, или когнитивными/личностно опосредованными, например, определяющими оценку возможных последствий переживания.

Региональные особенности в стиле питания и характеристиках состояния здоровья

В исследовании были получены новые данные, касающиеся региональной специфики стиля питания и маркеров нарушений здоровья взрослого населения. Эти данные позволяют определить ситуацию в Санкт-Петербурге как наиболее, а в Оренбурге — наименее благоприятную. Среди оренбуржцев (по самооценкам) регистрируется наибольшая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и депрессивных состояний. У респондентов — жителей Оренбурга и Самары отмечается более выраженное предпочтение животных жиров и колбасных изделий.

Учитывая сбалансированность половозрастного состава региональных выборок, можно предположить, что ключевую роль в описанных различиях играют климатические, экологические и социально-экономические условия, определяющие качество жизни населения.

Примечательно, что по большинству объективных параметров качества жизни (согласно данным рейтингового агентства “РИА Рейтинг” за 2013г) — уровень доходов населения, жилищные условия, обеспеченность объектами социальной инфраструктуры, климатические и экологические условия, уровень

экономического развития и др. — рассматриваемые регионы имеют позиции, близкие к позициям, установленным в настоящем исследовании. Качество жизни населения Санкт-Петербурга в целом выше (сводный рейтинговый балл 70,94; 2-е место), чем в Самарской области (49,60 баллов; 14-е место), которой, в свою очередь, уступает Оренбургская область (41,44 баллов, 43-е место) [21]. Выявленные различия между регионами могут быть объяснены преимущественно как следствие социального стресса, являющегося общепризнанным фактором риска нарушений физического и психического здоровья [22].

В целом выполненное исследование указывает на тесную сопряженность социально-демографических характеристик, состояний депрессивного спектра и неблагоприятных паттернов пищевого поведения.

Несмотря на определенные ограничения (опора на самоотчеты, потенциально подверженные мотивационным искажениям, а также поперечный характер исследования в противоположность проспективному) исследование позволило получить ценную информацию, которую целесообразно учитывать при планировании программ профилактики неинфекционных заболеваний.

Заключение

Стиль питания является поведенческим паттерном, сложно детерминированным социальными и психологическими характеристиками. Факторами риска

выраженности неблагоприятных тенденций в стиле питания являются мужской пол, молодой возраст, низкий уровень дохода, тенденция выделять большую часть доходов на покупку продуктов питания вне зависимости от уровня обеспеченности, отсутствие соматической патологии (сахарного диабета), требующей существенного изменения пищевых привычек.

Существует связь между эмоциональным статусом и стилем питания личности (склонностью к употреблению “вредной” пищи), что позволяет предположить значимость эмоционального состояния в формировании пищевых привычек, а также распространенность стратегии использования пищи как регулятора эмоционального состояния. Можно предположить, что сам стиль питания способен оказывать влияние на эмоциональный статус.

Эмоциональным состоянием, наиболее тесно сопряженным с актуализацией “вредных” пищевых привычек, является состояние, отражающее проявления депрессивного спектра.

Наличие признаков депрессии сопряжено с более частым употреблением животных жиров и колбасных изделий, но более редким употреблением кондитерских изделий и сладостей, по-видимому, вследствие сопровождающей эмоциональную подавленность ангедонии.

Существуют межрегиональные различия в стиле питания и риске нарушения здоровья, определяемые объективными показателями качества жизни населения.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova UYa. The epidemic of cardiovascular diseases can be stopped by strengthening of prevention. *Preventive Medicine* 2009; 12(6):3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактическая медицина* 2009; 12(6): 3-7).
- Singh M. Mood, food, and obesity. *Front Psychol.* 2014; 5: 925.
- Macht M. How emotions affect eating: a five-way model. *Appetite* 2008; 50:1-11.
- Dubé L, LeBel JL, Lu J. Affect asymmetry and comfort food consumption. *Psych and Behav.* 2005; 86: 559-67.
- Quirk SE, Williams LJ, O'Neil A, et al. The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 175.
- Shalnova SA. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russian Federation (ESSE-RF). Rationale and design of study. *Preventive medicine* 2013; 6: 25-34. Russian (Шальнова СА. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина* 2013; 6: 25-34).
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361-70.
- Arganini CSA, Comitato R, Virgili F, et al. Gender differences in food choice and dietary intake in modern western societies. *Public Health Soc Behav Health* 2012. Prof. Jay Maddock (Ed.), ISBN: 978-953-51-0620-3, InTech, DOI: 10.5772/37886. Available from: <http://www.intechopen.com/books/public-health-social-and-behavioral-health/gender-differences-in-food-choice-and-dietary-intake-in-modern-western-societies>
- Deeks A, Lombard C, Michelmore J, et al. The effects of gender and age on health related behaviors. *BMC Public Health* 2009; 9: 213.
- Yen JY, Chang SJ, Ko CH, et al. The high-sweet-fat food craving among women with premenstrual dysphoric disorder: emotional response, implicit attitude and rewards sensitivity. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35(8): 1203-12.
- Yanovski S. Sugar and fat: cravings and aversions. *J Nutr* 2003; 133(3): 835S-7.
- Hebert JR, Ma Y, Clemow L, et al. Gender differences in social desirability and social approval bias in dietary self-report. *Am J Epidemiol* 1997; 146(12): 1046-55.
- Westenhoefer J. Age and gender dependent profile of food choice. *Forum Nutr* 2005; (57): 44-51.
- Darmon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr* 2008; 87(5): 1107-17.
- El Ansari W, Adetunji H, Oskrochi R. Food and mental health: relationship between food and perceived stress and depressive symptoms among university students in the United Kingdom. *Cent Eur J Public Health* 2014; 22(2): 90-7.
- Crawford GB, Khedkar A, Flaws JA, et al. Depressive symptoms and self-reported fast-food intake in midlife women. *Prev Med* 2011; 52(3-4): 254-7.
- Whitaker KM, Sharpe PA, Wilcox S, et al. Depressive symptoms are associated with dietary intake but not physical activity among overweight and obese women from disadvantaged neighborhoods. *Nutr Res* 2014; 34(4): 294-301.
- Willner P, Benton D, Brown E et al. "Depression" increases "craving" for sweet rewards in animal and human models of depression and craving. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 136(3): 272-83.
- Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, et al. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry* 2010; 167(3): 305-11.
- Jacka FN, Mykletun A, Berk M, et al. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: the Hordaland Health study. *Psychosom Med* 2011; 73(6): 483-90.
- Quality of life rating of the Russian regions 2013. RIA Rating agency. Available at: <http://riarating.ru/infografika/20131217/610601622.html>. Russian (Рейтинг регионов РФ по качеству жизни 2013. РИА Рейтинг. [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://riarating.ru/infografika/20131217/610601622.html>).
- Wasserman LJ, Trifonova EA. Sociopsychological factors influencing individual health. *The Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2012; 3:С. 3-8. Russian (Вассерман Л. И., Трифонова Е. А. Социально-психологические факторы в формировании сферы здоровья личности. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева* 2012; 3: 3-8).

Проблемы выбора антитромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией

Козиолова Н. А., Полянская Е. А.

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера»
Минздрава России. Пермь, Россия

Как показывает клиническая практика, врач часто сталкивается с проблемой непереносимости любых пероральных антикоагулянтов, как антагонистов витамина К, так и новых пероральных антикоагулянтов, или отказа пациентов от их применения. Поэтому перед врачом встает вопрос выбора антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), и, прежде всего, на фоне ишемической болезни сердца, сахарного диабета, перенесенного ишемического инсульта. В литературе остро обсуждается проблема целесообразности назначения таким больным аспирин в виде монотерапии с целью профилактики инсульта и инфаркта миокарда. В статье представлен клинический пример больной с неклапанной ФП, перенесшей ишемический инсульт, острый коронарный синдром на фоне множественной коморбидной патологии, показаны ошибки в тактике ведения больной

в выборе антитромботической терапии и даны варианты решения проблемы вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений, повторных ишемических событий с научно-обоснованной аргументацией в соответствии с Международными и Российскими рекомендациями.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 75–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-75-85>

Поступила 10/08-2015

Принята к публикации 17/08-2015

The selection problems of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation with comorbidities

Koziołova N. A., Polyanskaya E. A.

SBEI HPE "Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner" of the Healthcare Ministry. Perm, Russia

As does the clinical practice show, physician often deals with a problem of intolerability of oral anticoagulants, both vitamin K antagonists and new oral anticoagulants, either with a refuse taking these drugs at all. Hence there is an issue raises on the selection of antithrombotic therapy in atrial fibrillation (AF), and primarily, with ischemic heart disease, diabetes, stroke in anamnesis. There is a broad discussion in literature of the purpose for prescription of aspirin monotherapy to such patients with the aim of myocardial infarction and ischemic stroke prevention. In the article we present a case of female patient with nonvalvular AF having ischemic stroke and acute coronary syndrome at

the background of serious comorbidities, the errors in the management are shown on the selection of antithrombotic therapy and directions provided for secondary prevention of thromboembolic complications, recurrent ischemic events according to International and Russian Guidelines.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, acetylsalicylic acid, clopidogrel.

Cardiovascular therapy and prevention, 2015; 14(4): 75–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-75-85>

АД — артериальное давление, АКТ — антикоагулянтная терапия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АТТ — антитромботическая терапия, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИПП — ингибитор протонной помпы, МНО — международное нормализованное отношение, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированные, контролируемые исследования, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Одной из актуальных проблем современной кардиологии является проблема коморбидности. В настоящее время широко обсуждаются вопросы влияния коморбидной патологии на клиническое течение основного соматического заболевания, эффективность медикаментозной терапии, ближайший и отдаленный прогнозы больных. Тромбоэмболические и ишемические события представляют

серьезную проблему у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета, хронической болезни почек, дисфункции щитовидной железы. Врач часто сталкивается с проблемой выбора анти- тромботической терапии (АТТ) у больных с ФП, имеющих сочетанную патологию. В данной статье

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (902) 471-47-85; факс: 8 (3422) 22-71-13

E-mail: nakoziołova@mail.ru

[Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2, Полянская Е. А. — к.м.н., доцент кафедры]

на примере конкретного больного, основываясь на данных клинических исследований и современных Российских и Международных рекомендаций по диагностике и лечению ФП, представлено решение проблемы выбора АТТ у больных с ФП и ИБС на фоне множественной коморбидной патологии при непереносимости антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических и ишемических событий.

14 января 2013г больная К., 1945г рождения, была направлена участковым терапевтом на консультацию к кардиологу в поликлинику с целью выбора АТТ.

Больная на приеме у кардиолога предъявляла жалобы на перебои в работе сердца, редкие боли ангинозного характера при чрезмерной физической и эмоциональной нагрузках, купирующиеся изокетспреем, эпизодическое повышение артериального давления (АД) до максимальных цифр 180-190/100-105 мм рт.ст., сопровождающееся головными болями в теменно-затылочной области или головокружением, одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что первый пароксизм ФП был зарегистрирован 14 апреля 2007г на фоне стресса и резкого повышения АД до 170/100 мм рт.ст., который сопровождался ощущениями неритмичного сердцебиения, резкой слабостью, чувством страха смерти, потливостью. Больная была экстренно госпитализирована в кардиологическое отделение. На фоне парентерального введения эноксипарина и перорального приема аспирина больной была проведена фармакологическая кардиоверсия: внутривенное введение амиодарона 450 мг (300 мг болюсом, 150 мг — капельно), с восстановлением синусного ритма. В процессе последующего обследования у больной был выявлен диффузно-узловой зоб с признаками тиреотоксикоза средней степени тяжести. Были назначены тиреостатические препараты: мерказолил 30 мг/сут. по схеме со снижением дозы, преднизолон, на фоне которых через 9 нед. достигнуто эутиреоидное состояние. Длительность приема тиреостатических препаратов составила 1 год без рецидива тиреотоксикоза в дальнейшем. Больной также для постоянного приема были назначены β-адреноблокаторы — бисопролол 10 мг/сут., ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — эналаприл 20 мг/сут. в 2 приема, тиазидные диуретики — гидрохлортиазид 12,5 мг/сут. в фиксированной комбинации с эналаприлом, аспирин 100 мг/сут. Как гипертонику с высоким сердечно-сосудистым риском после достижения эутиреоза больной были назначены статины: аторвастатин 20 мг/сут. Через 6 нед. приема аторвастатина выявлено увеличение аланинаминотрансферазы (АЛТ) > в 6 раз, аспаратаминотрансферазы (АСТ) > 5 раз, что было расце-

нено, как развитие гепатотоксичности на фоне приема статина. Уменьшение дозы препарата не обеспечило снижение уровня трансаминаз. Статины были отменены.

В дальнейшем у больной на фоне стабильного эутиреоидного состояния и достижения целевого уровня АД на фоне постоянной терапии сохранялись кратковременные пароксизмы ФП, которые развивались с меньшей частотой сердечных сокращений (ЧСС) и купировались либо спонтанно, либо при однократном приеме пропафенона 450 мг (3 таблетки). Риск инсульта у больной не оценивали, антикоагулянты не рекомендовали. Эхокардиография (ЭхоКГ) не проводилась. Состояние других органов-мишеней (почки, сосуды) не оценивали. В целях профилактики инсульта был назначен аспирин 75 мг/сут.

17 ноября 2010г во время очередного пароксизма ФП, когда была допущена передозировка антиаритмических препаратов (больная самостоятельно приняла 600 мг пропафенона и 15 мг бисопролола в течение 4 ч), развилось синкопальное состояние, сопровождающееся преходящей атрио-вентрикулярной блокадой II степени с ЧСС 26-30 уд./мин на электрокардиограмме (ЭКГ). Это явилось причиной очередной экстренной госпитализации, синусовый ритм с адекватной ЧСС был восстановлен без применения кардиостимуляции. Впервые во время этой госпитализации у пациентки был рассчитан риск инсульта и тромбоэмболических осложнений, который по шкале CHA₂DS₂-VAS_c (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or Thromboembolism) [1] составил 3 балла: артериальная гипертония (АГ) при повышении систолического АД >160 мм рт.ст., возраст >65 лет, женский пол, и был расценен как высокий, а также риск кровотечений — по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs or alcohol) [2], который был равен 2 баллам: АГ, возраст >65 лет, и был оценен, как невысокий. Больной отменили аспирин и назначили антикоагулянтную терапию (АКТ) — варфарин с подбором дозы по схеме с целью достижения международного нормализованного отношения (МНО) от 2 до 3. При приеме варфарина у больной возникли следующие трудности: эффективная титрация варфарина по месту жительства была затруднена в связи с проблемой оценки МНО (частая смена участкового терапевта); достижение целевого уровня МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0 всегда сопровождалось геморрагическим накожным синдромом, десневыми кровотечениями, рецидивирующими носовыми кровотечениями, дважды приведшими к оказанию неотложной медицинской помощи — тампонада носовых ходов, инстиляция гемостатических средств. Лишь 34% определений

МНО были в зоне терапевтического действия варфарина, но при этом регистрировался геморрагический синдром. Через 6 мес. больной был отменен варфарин, в качестве антитромботической профилактики инсульта при ФП был назначен аспирин в дозе 150 мг/сут. для постоянного приема.

В 2011 г у больной появились клинические симптомы и признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН): одышка при обычной физической нагрузке, слабость, пастозность стоп, в связи с чем, больная была вновь госпитализирована в кардиологическое отделение. На ЭКГ регистрировалась ФП. В ходе госпитализации были выявлены относительные противопоказания к восстановлению ритма, и для больной была рекомендована стратегия контроля ЧСС без восстановления синусного ритма. При проведении ЭхоКГ (впервые от начала заболевания) получены данные об увеличении размеров левого предсердия до 48 мм, гипертрофии миокарда левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка — 160 г/м²), сохраненной сократительной способности левого желудочка (фракция выброса левого желудочка — 53,7%). У больной не выявлено каких-либо заболеваний печени и почек. Клиренс креатинина составил 67 мл/мин. К постоянной терапии β -адреноблокаторами, ИАПФ, был добавлен спиронолактон 25 мг/сут., торасемид 5 мг/сут. Учитывая анамнез геморрагического синдрома при назначении АКТ, для профилактики инсульта при перманентной форме ФП пациентке было рекомендовано продолжить однокомпонентную терапию аспирином 150 мг/сут.

В июле 2011 г пациентка на фоне адекватной антигипертензивной терапии и целевого уровня АД, при постоянном приеме аспирина перенесла ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии слева. Поступила в неврологическое отделение в тяжелом состоянии, с явлениями дизартрии, правосторонним центральным гемипарезом до плегии в руке, моторно-сенсорной афазией (оценка по модифицированной шкале Рэнкина при поступлении — 3 балла). Данные компьютерной томографии головного мозга представлены на рисунке 1.

Также во время этой госпитализации выявлен впервые сахарный диабет 2 типа: глюкоза плазмы крови натощак — 8,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 7,2%. Больной была рекомендована соответствующая диета, назначен метформин 2 г/сут. Проведено лечение, на момент выписки из стационара оценка по модифицированной шкале Рэнкина составила 2 балла, сохранялись дизартрия, гемипарез справа.

С учетом выявления дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений больной был вновь рассчитан риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, который составил уже 6 баллов и был расценен, как очень высокий. По шкале HAS-

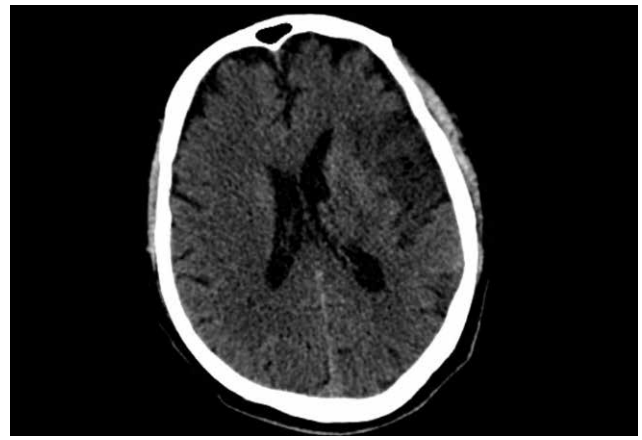


Рис. 1 Компьютерная томограмма головного мозга больной К., 1945 г.р. от 21.07.2011 г.

BLED риск кровотечений был прежний, и составил 2 балла. Невролог рекомендовал больной через 2 недели после выписки из стационара отменить аспирин и начать прием нового перорального антикоагулянта — селективного ингибитора Ха фактора свертывания ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сут. без лабораторного контроля.

Через 2 мес. приема ривароксабана у больной вновь развилось носовое кровотечение. Больную неоднократно осматривал отоларинголог, патологии не было выявлено. В дальнейшем при снижении дозы ривароксабана до 15 мг/сут. вновь возникло носовое кровотечение.

С учетом фармакологического действия новых оральных антикоагулянтов кардиологом в поликлинике ривароксабан был заменен на дабигатран, который является прямым ингибитором тромбина. Через 1,5 мес. приема дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сут. (большая доза дабигатрана не была назначена из-за опасений развития кровотечения) больная отметила изменение цвета мочи “до черной окраски”. Пациентка самостоятельно отменила дабигатран, начала принимать аспирин в дозе 150 мг/сут.

На фоне постоянной формы ФП, стабильного течения АГ, ХСН, сахарного диабета 2 типа при постоянном приеме препаратов: эналаприл 20 мг/сут., бисопролол 10 мг/сут., спиронолактон 25 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., метформин 2 г в сут., аспирин 150 мг/сут., у больной через 8 мес. после отмены антикоагулянтов развился острый коронарный синдром (ОКС) — нестабильная стенокардия. Больная была экстренно госпитализирована в кардиологическое отделение, где было рекомендовано проведение коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Больная отказалась. При выписке из стационара ей была назначена комбинированная антитромбоцитарная терапия: клопидогрел в дозе 75 мг/сут. и аспирин в дозе

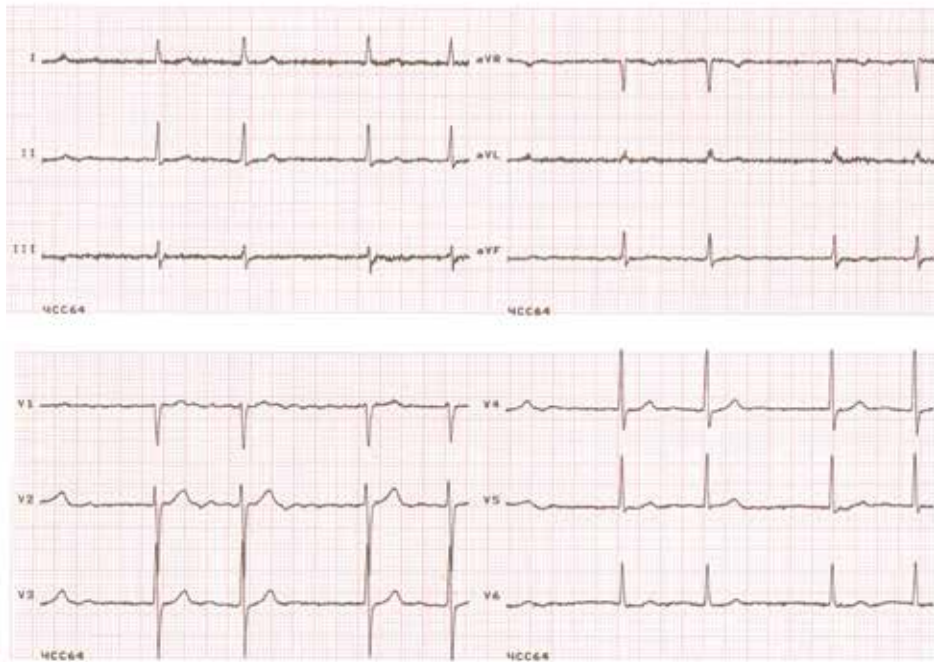


Рис. 2 ЭКГ больной К., 1945 г.р., от 14.01.2013г.



Рис. 3 ЭхоКГ больной К., 1945 г.р., от 11.12.2012г.

100 мг/сут. Из-за боязни кровотечений больная самостоятельно продолжила принимать только аспирин в дозе 150 мг/сут.

Для выбора адекватной АТТ при высоком риске у больной, как тромбоэмболических, так и ишемических событий, участковый терапевт направил больную к кардиологу.

Из анамнеза жизни обращает на себя внимание наличие у больной хронического калькулезного холецистита.

У больной отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям: у матери в возрасте 63 был ишемический инсульт, у сестры — АГ.

Вредных привычек нет.

Аллергологический анамнез спокоен.

При осмотре на приеме у кардиолога: у больной имеется абдоминальное ожирение (ИМТ=31,5 кг/м²). Кожные покровы и слизистые, лимфатические

узлы, костно-мышечная система без особенностей. Отеков нет. Пульс 68 уд./мин, не ритмичный. ЧСС 71 сокращение в 1 мин, дефицит пульса — 3 уд./мин. АД на левой руке в положении сидя в покое 136/84 мм рт.ст. Левая граница относительной сердечной тупости расширена влево на 1 см. Физиологическое соотношение тонов не сохранено, звучность тонов различна. При аускультации выслушивается систолический шум на верхушке без луча проведения. Частота дыхательных движений (ЧДД) =18 в мин. Дыхание через нос свободное. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот незначительно вздут, при пальпации безболезненный, мягкий. Незначительная гепатомегалия Селезенка перкуторно не увеличена. Почки не пальпируются. Стул, диурез в норме. При пальпации щитовидная железа увеличена до I степени, преимущественно за счет левой доли. Неврологический статус: легкая дизартрия, верхняя квадролегия справа (неполный объем движений в кисти, снижение мышечной силы). ЭКГ, ЭхоКГ больной представлены на рисунках 2, 3.

Кардиолог поставил следующий диагноз; основной: ИБС. Стенокардия напряжения I-II функционального класса в сочетании с гипертонической болезнью III стадии, достигнут целевой уровень АД, риск 4.

Сопутствующий: сахарный диабет 2 типа, компенсация. Хронический калькулезный холецистит, фаза ремиссии. Диффузно-узловой зоб. Эутиреоз.

Осложнения основного заболевания: постоянная форма ФП. ХСН IIБ стадии, II функционального класса. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений и ишемических событий с учетом неблагоприятного анамнеза приема антикоагулянтов кардиолог рекомендовал больной двойную антитромбоцитарную терапию: аспирин 100 мг и клопидогрел 75 мг. Структура остальной постоянной терапии не была изменена. С января 2013г до настоящего времени на фоне рекомендованной терапии у больной не было зафиксировано никаких сердечно-сосудистых событий.

Разбор этого клинического случая продемонстрировал существование ряда проблем в выборе АТТ с целью профилактики тромбоэмболических и ишемических событий у больной ИБС с ФП и коморбидной патологией:

- Необходимо ли было назначить больной антикоагулянты в 2007г при впервые зарегистрированном пароксизме ФП?

Согласно действующим в 2007г международным рекомендациям по ФП риск инсульта оценивался по шкале CHADS₂ [3]. Соответственно по данной шкале у больной риск инсульта в 2007г согласно данным анамнеза составил бы 1 балл. Риск инсульта считался высоким, если по шкале CHADS₂ насчитывали ≥2 балла, что требовало назначение антикоагулянтов. При риске инсульта 1 балл для профилактики тромбоэмболических осложнений выбор врача был свободным: либо аспирин в дозе 81-325 мг/сут., либо варфарин при поддержании МНО в диапазоне от 2 до 3. Можно констатировать, что противоречий в назначении больной аспирина с действующими в 2007г международными рекомендациями не было. Но дозировка аспирина была назначена меньше рекомендуемой.

В дальнейшем клинический и исследовательский опыт применения АТТ при ФП привел к тому, что потребовался пересмотр “старых” рекомендаций, не только с позиции выбора АТТ при ФП, но и модификации шкалы риска инсульта, необходимости шкалы риска кровотечений [1, 2, 4-6]. Так, по данным Olesen JB, et al. риск госпитализаций и смерти из-за тромбоэмболических осложнений на 100 чел/лет у больных с ФП даже при количестве баллов =0 по шкале CHADS₂ остается достоверно высоким и увеличен на 67%, как показано в таблице 1 [7].

Но если использовать шкалу CHA₂DS₂-VAS_c, то риск госпитализаций и смерти из-за тромбоэмболических осложнений на 100 чел/лет при 0 баллов будет действительно низким (таблица 2) [7].

Риск развития тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, равный ≥1 балл по шкале CHA₂DS₂-VAS_c достоверно увеличивает риск инсульта в ≥2 раза.

Поэтому в “новых” Рекомендациях Европейского общества кардиологов, принятых в 2010г, рекомендуют использовать для оценки риска тромбоэмболических осложнений при ФП модифицированную

Таблица 1

Риск госпитализаций и смерти из-за тромбоэмболических осложнений на 100 чел/лет по шкале CHADS₂ [7]

Score/риск категория	1 год наблюдения
CHADS ₂	
0	1,67 (1,47-1,89)
1	4,75 (4,45-5,07)
2	7,34 (6,88-7,82)
3	15,47 (14,62-16,36)
4	21,55 (20,03-23,18)
5	19,71 (16,93-22,93)
6	22,36 (14,58-34,30)
CHADS ₂	
Низкий риск (0)	1,67 (1,47-1,89)
Промежуточный риск (1)	4,75 (4,45-5,07)
Высокий риск (2-6)	12,27 (11,84-12,71)

Таблица 2

Риск госпитализаций и смерти из-за тромбоэмболических осложнений на 100 чел/лет по шкале CHA₂DS₂-VAS_c [7]

Score/риск/категория	1 год наблюдения
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	
0	0,78 (0,58-1,04)
1	2,01 (1,70-2,36)
2	3,71 (3,36-4,09)
3	5,92 (5,53-6,34)
4	9,27 (8,71-9,86)
5	15,26 (14,35-16,24)
6	19,74 (18,21-21,41)
7	21,50 (18,75-24,64)
8	22,38 (16,29-30,76)
9	23,64 (10,62-52,61)
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	
Низкий риск (0)	0,78 (0,58-1,04)
Промежуточный риск (1)	2,01 (1,70-2,36)
Высокий риск (2-9)	8,82 (8,55-9,09)

шкалу CHA₂DS₂-VAS_c, и при количестве баллов ≥1 следует использовать антикоагулянты [1]. Этот подход был правильно использован в клиническом примере.

- Каковы причины возникновения кровотечений при назначении антикоагулянтов у больных ФП: антагонистов витамина К, селективных ингибиторов Ха фактора свертывания, прямых ингибиторов тромбина, в т.ч. у представленной больной, и насколько высока их частота?

Факторы риска кровотечений при назначении любых антикоагулянтов у больных ФП представлены в шкале HAS-BLED [2]. При наличии ≥3 баллов, риск кровотечений расценивается как высокий. У больной по шкале HAS-BLED было начислено 2 балла. Однако при оценке критериев этой шкалы очень часто не учитываются такие особенности, как

начисление 1 балла за параметр “Артериальная гипертензия” производится только, если систолическое АД >160 мм рт.ст., начисление 1 балла за параметр “Нарушение функции почек” производится только, если больной получает заместительную терапию (диализ) или была выполнена трансплантация почки или концентрация сывороточного креатинина ≥ 200 мкмоль/л; начисление 1 балла за параметр “Нарушение функции печени” производится только, если у больного зарегистрировано хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина, по крайней мере, в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы в >3 раза по сравнению с верхней границей нормы); начисление 1 балла за параметр “Кровотечение” производится не только при наличии указаний в анамнезе на перенесенное кровотечение, но даже если имеется предрасположенность к нему, например, геморрагический диатез, железодефицитная анемия; начисление 1 балла за параметр “Лабильное МНО” производится, если зафиксировано нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне ($<70\%$ времени); начисление 1 балла за параметр “Прием лекарственных препаратов и алкоголя” производится, если больной принимает не только любые антитромбоцитарные препараты, но и нестероидные противовоспалительные средства, даже в виде мазей или пластырей, или злоупотребляет алкоголем (употребление ≥ 3 доз алкоголя, эквивалентных 12 г этанола в сут.) [1].

По данным больших, рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ), таких как RE-LY (the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), ROCKET AF (the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), частота кровотечений при приеме антикоагулянтов известна [8–10]. Частота самых опасных внутричерепных кровотечений при приеме варфарина составляет 0,7–

0,8% в год, что на 70% выше, чем при приеме дабигатрана 110 мг 2 раза в сут., на 59%, чем при приеме дабигатрана 150 мг 2 раза в сут., на 33% выше, чем при приеме ривароксабана и на 58% выше, чем при приеме апиксабана. Представляется вполне логичным решение кардиолога, когда больной в представленном клиническом случае при развитии рецидивирующих кровотечений на фоне приема варфарина при целевом значении МНО, после его отмены, был рекомендован новый оральный антикоагулянт — ривароксабан, а при развитии геморрагического синдрома на фоне применения ривароксабана, была оценена эффективность и безопасность дабигатрана, как препарата, отличающегося по своей химической структуре от предшественника. Согласно фармакокинетическим свойствам и результатам РКИ, изложенного примера, длительность кровотечений на фоне новых оральных антикоагулянтов значительно короче, чем при назначении варфарина, что, подтверждает их лучший профиль безопасности. У больного можно констатировать индивидуальную непереносимость варфарина, ривароксабана и дабигатрана.

• Насколько было аргументировано при непереносимости антикоагулянтов назначение больной аспирина в виде монотерапии с целью профилактики инсульта и инфаркта миокарда при наличии ФП и ИБС?

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП регламентировано: если пациенты отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты: как антагонисты витамина К, так и новые пероральные антикоагулянты, следует рассмотреть использование антиагрегантов: сочетание ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг с клопидогрелом в дозе 75 мг — уровень доказательности IIa B [11].

Двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин + клопидогрел) как альтернативный подход к выбору АТТ при отказе от приема или непереносимости антикоагулянтов у больных ФП, аргументируется данными исследования ACTIVE A (Effects of Addition of Clopidogrel to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation who are Unsuitable for Vitamin K Antagonists) [12]. В многоцентровом РКИ ACTIVE A при сравнении монотерапии аспирином с комбина-

Таблица 3

Соотношение пользы и риска при использовании аспирина в сравнении с варфарином и его комбинации с клопидогрелом у больных с ФП [6, 12]

Эффекты	Варфарин против аспирина	Клопидогрел + аспирин против аспирина
	Мета-анализ (ОР)	ACTIVE A (ОР)
Снижение риска инсульта	- 38%	-28%
Увеличение интракраниальных кровотечений	+128%	+87%
Увеличение экстракраниальных кровотечений	+70%	+51%

Примечание: ОР — относительный риск.



- **КЛОПИДОГРЕЛ** в монотерапии на **14,9%** эффективнее Аспирина снижает риск развития повторных атеротромботических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС¹
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в составе двойной антиагрегантной терапии на **28%** эффективнее монотерапии Аспирином снижает риск развития инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, которые не могут принимать антикоагулянты^{2,3}
- **КЛОПИДОГРЕЛ** в отличие от Аспирина имеет лучший профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта⁴

НОВАЯ
БОЛЬШАЯ
УПАКОВКА

№100



¹. Peter A. Ringleb et al//American Association 2004; 35:528-532. ². Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ//Российский кардиологический журнал №4; 2012 ³. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in patient with Arterial Fibrillation// N Engl J Med 2009; 360:2066-78 ⁴. CAPRIE Steering Committee//Lancet 1996; 348: 1329-39

цией аспирина и клопидогрела было показано, что сочетание антитромбоцитарных средств обеспечивает достоверно большее снижение риска комбинированной конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда, системные эмболии, сосудистая смерть) — на 11% ($p=0,014$), инсульта — на 28% ($p=0,00002$), причем ишемического инсульта и неуточненной этиологии — на 32% ($p<0,001$), инвалидизирующего и фатального — на 26% ($p=0,001$).

Анализ оценки соотношения пользы и риска при использовании комбинации аспирина с клопидогрелом в сравнении с монотерапией аспирином по данным исследования ACTIVE A продемонстрировал, что на 1 тыс. леченных больных с ФП в течение 3 лет комбинированная терапия обеспечивает профилактику 28 инсультов, 17 из которых, фатальные или инвалидизирующие, 6 инфарктов миокарда ценой развития 20 больших кровотечений, 3 из которых смертельные. Логично, что на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии риск кровотечений (но не смертельных) был выше, чем при назначении монотерапии аспирином. Однако риск кровотечений на фоне терапии варфарином выше, чем при использовании аспирина или его комбинации с клопидогрелом, как показано в таблице 3 [6, 12].

В современных Международных и Российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП монотерапия аспирином не рекомендуется для профилактики инсульта [1, 11, 13]. Это связано с тем, что РКИ, обзоры и мета-анализы продемонстрировали низкую эффективность аспирина в плане предотвращения тромбоэмболических осложнений у больных ФП при недостаточной безопасности как в сравнении с плацебо, так и с другими антиагрегантами и антикоагулянтами. В мета-анализе 5 РКИ с включением 1965 больных с ФП применение аспирина в различных дозах в сравнении с плацебо не привело к снижению риска инсульта любого типа и общей смертности, за исключением комбинированной конечной точки — инсульт, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть [14]. Мета-анализ с включением 6 РКИ, в которых сравнивался аспирин с варфарином в плане профилактики инсульта у больных с ФП, показал, что варфарин эффективнее аспирина на 38% [6]. В многоцентровом РКИ AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic acid (ASA) to Prevent Strokes) при сравнении аспирина в различных дозировках с антикоагулянтом апиксабаном обнаружено, что последний эффективнее ацетилсалициловой кислоты в плане профилактики инсульта и системных эмболий на 55% [15]. Оценивая безопасность аспирина, в РКИ BAFTA (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) у пожилых больных с ФП аспирин в дозе 75 мг/сут. не продемонстрировал преимуществ перед варфарином в плане профилактики развития больших кровотечений, при этом частота интракра-

ниальных кровотечений и системных эмболий в группе ацетилсалициловой кислоты была даже несколько выше: 3,8% vs 1,8% в год [16]. В других крупных мета-анализах риск больших и внутричерепных кровотечений у аспирина и оральных антикоагулянтов также отличался незначительно независимо от риска кровотечений по шкале HAS-BLED [2, 17]. В исследовании AVERROES частота всех нежелательных явлений в группе аспирина была достоверно выше, чем в группе антикоагулянта — апиксабана: 22,2% vs 27,2% ($p<0,001$) [15]. Большинство нежелательных явлений аспирина связано с его способностью, как нестероидного противовоспалительного препарата, вызывать индуцированную гастропатию [18]. При этом имеются данные о том, что комбинация аспирина с ингибиторами протонной помпы (ИПП) с целью профилактики этого осложнения аспирина, ухудшает выживаемость больных инфарктом миокарда уже в течение года [19]. Это связано с тем, что ИПП (пантопразол, омепразол) и H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов (фамотидин) в т.ч. подавляют антиагрегационный эффект аспирина [20].

Даже у больных с синусным ритмом позиции аспирина в целях первичной профилактики инсульта значительно ограничены. Аспирин, как представлено в новых рекомендациях Американской Ассоциации Сердца и Американской Ассоциации Инсультов [21], не рекомендуется для профилактики инсульта, а только для предупреждения сердечно-сосудистых событий в целом и только для больных очень высокого сердечно-сосудистого риска (IIa A). При этом аспирин (81 мг/сут. или 100 мг через сут.) может быть использован для первичной профилактики инсульта только у женщин при наличии состояний, относящихся к категории высокого риска, включая сахарный диабет (IIa B). Аспирин может быть назначен для первичной профилактики инсульта при хронической болезни почек, но только при скорости клубочковой фильтрации 30–45 мл/мин/1,73м²) (IIb C). Аспирин не рекомендуется использовать для первичной профилактики инсульта при периферическом атеросклерозе артерий нижних конечностей, с этой целью может быть рассмотрено применение цилостазола (IIb B). Более того, ряд позиций аспирина в первичной профилактике инсульта утрачены. Аспирин не следует использовать для первичной профилактики инсульта у лиц с низким сердечно-сосудистым риском и в общей популяции (III A), при сахарном диабете в отсутствие других состояний, относящихся к категории высокого риска (III A), при асимптоматическом периферическом атеросклерозе артерий нижних конечностей (лодыжечно-плечевой индекс <0,99) (III B). Применение аспирина в первичной профилактике инсульта при атеросклерозе сонных артерий не доказано, существуют спорные данные [22].

Результаты реальной клинической практики показывают, что в первичной профилактике в 119 амбулаторных клиниках США каждый десятый больной получал аспирин не по показаниям, как было выявлено при проведении национального регистра National Cardiovascular Disease Registry's Practice Innovation and Clinical Excellence registry с включением 68808 больных, получающих аспирин [23].

С учетом того, что в представленном клиническом случае больная перенесла ишемический инсульт, следует рассмотреть выбор АТТ с позиций профилактики повторного инсульта на фоне ФП.

Как изложено в рекомендациях Американской Ассоциации Сердца и Американской Ассоциации Инсультов, новый оральный антикоагулянт — ривароксабан предложен как предпочтительный для профилактики повторного инсульта у больных с ФП (IIa B) [24], что и было рекомендовано пациентке. При этом комбинация любого орального антикоагулянта с антиагрегантами не рекомендуется для всех больных после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) (IIb C). В профилактике повторного инсульта или ТИА при синусовом ритме, может быть назначена комбинация аспирина и клопидогрела в первые 24 ч малого ишемического инсульта или ТИА и продолжаться в течение 90 сут. (IIb B). И только для больных ФП, перенесших ишемический инсульт или ТИА, которые не могут принимать оральные антикоагулянты, рекомендуется монотерапия аспирином (I A) или комбинация аспирина с клопидогрелом (IIb B).

Несмотря на представленные выше рекомендации о возможности использовать монотерапию аспирином для профилактики повторного инсульта при ФП и непереносимости антикоагулянтов, в клиническом случае такая стратегия нецелесообразна. С учетом того, что больная перенесла не только ишемический инсульт, но ОКС без подъема сегмента ST монотерапия аспирином с позиций профилактики развития инфаркта миокарда согласно рекомендаций Европейского общества кардиологов (2011) и Американской Ассоциации сердца (2014) не показана, а рекомендуется комбинация аспирина с ингибиторами P2Y₁₂ (тикагрелор, прасутрел, или клопидогрел) с определенными отличиями в показаниях [25, 26]. Более того, в проспективном регистре PRAIS-UK (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom), в который были включены 1046 больных с ОКС без подъема сегмента ST в 56 центрах Великобритании, выявлено, что монотерапия аспирином через 6 мес. лечения достоверно в 2 раза увеличивала риск смертельных исходов и инфаркта миокарда [27]. В другом ретроспективном когортном исследовании достоверное увеличение риска повторного инфаркта миокарда на фоне монотерапии аспирином начиналось уже с первого месяца прерывания приема клопидогрела [28].

Действительно, одним из самых сложных и дискуссионных вопросов профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений остается назначение АТТ у пациентов с ФП и ИБС, особенно в условиях развития ОКС и/или выполнении ЧКВ при стабильной ИБС [1, 11, 13].

Согласно решению последнего объединенного консенсуса Рабочей группы по Тромбозам Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма, Европейской ассоциации по ЧКВ и Европейской ассоциации по неотложной помощи при заболеваниях сердца при поддержке Общества по нарушениям сердечного ритма и Азиатско-тихоокеанского общества по нарушениям сердечного ритма пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и ФП при низком риске кровотечений (HAS-BLED 0-2) следует рассмотреть первоначальное применение тройной терапии: пероральные антикоагулянты — варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан; аспирин, клопидогрел на протяжении 6 мес. после ЧКВ независимо от типа стента с последующим переходом к длительной до 12 мес. терапии комбинацией пероральных антикоагулянтов и клопидогрела 75 мг/сут.; альтернатива при непереносимости клопидогрела — аспирин 75-100 мг/сут. (уровень доказательности IIa C) [29]. При использовании варфарина в качестве антикоагулянта рекомендуется поддержание МНО в диапазоне от 2 до 2,5 в >70% определений. Новые ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов (prasugrel и ticagrelor) не должны использоваться в составе тройной терапии у пациентов с ФП (уровень доказательности III C), поскольку доказательная база их эффективности недостаточна. У больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и ФП при высоком риске кровотечений — HAS-BLED ≥3, следует рассмотреть первоначальное применение тройной терапии (пероральные антикоагулянты, аспирин, клопидогрел) на протяжении 4 нед. после ЧКВ независимо от типа стента с последующим переходом к продленной терапии до 12 мес. комбинацией пероральных антикоагулянтов и клопидогрела 75 мг/сут., при непереносимости клопидогрела, как альтернатива — аспирин 75-100 мг/сут. (уровень доказательности IIa C). В качестве альтернативы первоначальной тройной терапии у отдельных категорий пациентов с высоким риском кровотечения по шкале HAS-BLED ≥3 и низким риском тромбоза стента/повторного ишемического события, возможно рассмотреть применение двойной терапии, состоящей из перорального антикоагулянта и клопидогрела 75 мг/сут. (уровень доказательности IIb C). Всем пациентам через 12 мес. после ОКС рекомендуется длительная терапия пероральными антикоагулянтами (уровень доказательности IB). У больных стабильной ИБС с ФП при выполнении ЧКВ в случае низкого риска кровотечения по шкале HAS-BLED = 0-2 следует рассмотреть

назначение тройной терапии — любой пероральный антикоагулянт, аспирин 75-100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут., как минимум на 4 нед., но не дольше, чем на 6 мес. после ЧКВ с последующим переходом на двойную терапию любым пероральным антикоагулянтом и клопидогрелом 75 мг/сут.; в качестве альтернативы клопидогрелу при его непереносимости — аспирин в дозе 75-100 мг/сут., которая должна продолжаться до 12 мес. (уровень доказательности IIa C). У пациентов со стабильной ИБС и ФП при выполнении ЧКВ и высоком риске кровотечений по HAS-BLED ≥ 3 , следует рассмотреть назначение тройной — любой пероральный антикоагулянт, аспирин 75-100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. либо двойной терапии — любой антикоагулянт и клопидогрел на 4 нед. после ЧКВ, далее двойная терапия до 12 мес., в качестве альтернативы клопидогрелу при его непереносимости — аспирин 75-100 мг/сут. (уровень доказательности IIa C).

Аргументами предпочтительного выбора клопидогрела, а не аспирина, для комбинации с антикоагулянтом при ОКС или стабильной ИБС у больных с ФП, перенесших ЧКВ, стали следующие доказательства. В двух различных мета-анализах были сделаны одинаковые выводы о том, что тройная терапия, включающая антикоагулянт и 2 антиагреганта ассоциируется с двукратным увеличением риска больших кровотечений в сравнении с двойной терапией антикоагулянтом и антиагрегантом [30, 31]. Большинство серьезных кровотечений связано с желудочно-кишечным трактом, и, вероятно, в большей степени с аспирином, чем клопидогрелом, что вносит определенный негативный вклад в показатель общей смертности [32, 33].

Оценка эффективности тройной и двойной терапии, включающей антикоагулянт и антиагрегант у больных с ФП на фоне ИБС, по результатам ряда исследований, показала отсутствие различий между двумя типами. В мета-анализе [31] частота больших сердечно-сосудистых событий и смертности на тройной терапии у больных ИБС с ФП была сопоставимой с применением двух препаратов (антикоагулянт и антиагрегант) [31]. Результаты мета-анализа [30] аналогичные, в т.ч. в снижении риска инсульта. Ряд авторов считает, что сопоставимые результаты по эффективности двух типов — тройной и двойной АТТ зависят не только от длительности терапии, дизайна исследований, доз антиагрегантов, но и от выбора самого антиагреганта для двойной терапии [34, 35]. В открытом, многоцентровом исследовании WOEST (What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting trial) 573 больных (69% с ФП), принимающих АКТ и подвергшиеся ЧКВ, были рандомизированы на 2 группы, получающие двойную терапию, в качестве антиагреганта в которой был выбран клопидогрел, и тройную тера-

пию, включающую антикоагулянт, аспирин, клопидогрел [36]. Результаты исследования показали, что вариант двойной терапии с включением клопидогрела снижает риск всех кровотечений в течение 12 мес. на 64% ($p < 0,001$), особенно небольших и минимальных, без увеличения риска тромботических событий, включая инфаркт миокарда, реваскуляризацию, инсульт, в сравнении с тройной терапией. Более того, на двойной терапии была отмечена более низкая частота комбинированной конечной точки по эффективности — 11,3% vs 17% ($p = 0,025$) и смертности — 2,6% vs 6,4% ($p = 0,027$) в сравнении с тройной терапией. Следовательно, результаты исследования WOEST демонстрируют, что стратегия двойной терапии антикоагулянта с клопидогрелом при исключении аспирина у больных с ФП, подвергшихся ЧКВ, ассоциируется с меньшей частотой кровотечений и равнозначной или даже лучшей эффективностью в сравнении с тройной терапией в отношении профилактики тромбоэмболических событий. Аналогичные данные были получены в национальном регистре в США, основанном на результатах реальной клинической практики [37].

Безусловно, требуется проведение новых больших РКИ для определения стратегии профилактики тромбоэмболических и ишемических событий у пациентов с ФП и ИБС, особенно подвергшихся ЧКВ, обеспечивающей максимально низкий риск кровотечений, с оценкой как новых антитромбоцитарных средств (тикагрелор, прасугрел), так и новых оральных антикоагулянтов.

Следовательно, в представленном клиническом случае для больной с ФП, перенесшей ишемический инсульт и ОКС без подъема сегмента ST на фоне множественной коморбидной патологии с учетом непереносимости антикоагулянтов, оптимальным выбором АТТ следует считать двойную антитромбоцитарную терапию, включающую клопидогрел в дозе 75 мг/сут. и аспирин 75-100 мг/сут.

Балансируя между эффективностью и переносимостью препаратов, врачи при невозможности назначения антикоагулянтов наиболее часто оставляли больного с ФП на терапии аспирином. Компромиссом между хорошей переносимостью и эффективностью лекарственных препаратов становится появление нового показания к применению клопидогрела в комплексной терапии с аспирином у больных с ФП. Клопидогрел компании Актавис (Лопирел) имеет 3 уровня эквивалентности с оригинальным препаратом (биологическая, фармацевтическая и терапевтическая). Поэтому Лопирел (компания Актавис, Исландия) обладает лучшим соотношением эффективности и переносимости для профилактики инсультов и сердечно-сосудистых катастроф у больных с ФП в комплексной терапии с аспирином. А также, что немаловажно, имеет доступную стоимость, что повышает приверженность пациентов лечению.

Литература

1. Camm J, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
2. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
3. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-354.
4. Lip G, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.
5. Lip G, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010; 41: 2731-8.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
7. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 31:d124.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
10. Granger C, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
11. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. The recommendations of the RSC, VNOA, ASSH 2012. *Russ J Cardiol* 2013; 4 (102), Suppl. 3. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, ACCX 2012г. Российский кардиологический журнал 2013; 4 (102), приложение 3).
12. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
13. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *JACC* 2011; 57(11): e101-98.
14. Aguilar M, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD001925.
15. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
16. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9586): 493-503.
17. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500-10.
18. Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26(2): 125-40.
19. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342: d2690.
20. Arbel Y, Birati EY, Finkelstein A, et al. Platelet inhibitory effect of clopidogrel in patients treated with omeprazole, pantoprazole, and famotidine: a prospective, randomized, crossover study. *Clin Cardiol* 2013; 36(6): 342-6.
21. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(12): 3754-832.
22. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e669S-90S.
23. Hira RS, Kennedy K, Nambi V, et al. Frequency and practice-level variation in inappropriate aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease: insights from the National Cardiovascular Disease Registry's Practice Innovation and Clinical Excellence registry. *JACC* 2015; 65(2): 111-21.
24. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-236.
25. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999-3054.
26. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2014; 64(24): e139-228.
27. Collinson J, Bakhai A, Flather MD, Fox KA. The management and investigation of elderly patients with acute coronary syndromes without ST elevation: an evidence-based approach? Results of the Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21: 1450-7.
28. Charlot M, Nielsen LH, Lindhardtsen J, et al. Clopidogrel discontinuation after myocardial infarction and risk of thrombosis: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2527-34.
29. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35(45): 3155-79.
30. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, et al. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation. *Int J Cardiol* 2011; 148: 96-101.
31. Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH, et al. "Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest* 2011; 139: 260-70.
32. Rubboli A. The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: facts and questions. *J Geriatr Cardiol* 2011; 8: 207-14.
33. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to ADP associated with ischemia and bleeding. *JACC* 2013; 62: 2261-73.
34. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1328.
35. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011; 106: 572-84.
36. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
37. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *JACC* 2013; 62: 981-9.

Фармакоэкономические аспекты применения эплеренона при хронической сердечной недостаточности

Лопатин Ю. М.^{1,2}, Лопатина Е. Ю.³

¹ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Волгоград, Россия; ²ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр. Волгоград, Россия; ³Университет Калгари. Калгари, Канада

Эплеренон улучшает прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сердечной недостаточностью (СН) после острого инфаркта миокарда. В России вопросы фармакоэкономики эплеренона обсуждается редко, была проанализирована литература по этой теме. Два исследования рассматривали действие эплеренона у пациентов с ХСН, 6 — у пациентов с СН после инфаркта миокарда. Единственная отечественная работа по фармакоэкономике эплеренона использовала данные исследований в обеих группах. По причинам различия методов, валют и даты опубликования непосредственно сравнивать эти исследования затруднительно. Тем не менее, все исследования продемонстрировали фармако-

экономические преимущества у больных с СН. Сделан вывод о необходимости проведения дополнительных фармакоэкономических исследований эплеренона в РФ.

Ключевые слова: фармакоэкономика, эплеренон, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 86–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-86-91>

Поступила 06/08-2015

Принята к публикации 11/08-2015

Pharmacoeconomic aspects of eplerenone usage in chronic heart failure

Lopatin Yu. M.^{1,2}, Lopatina E. Yu.³

¹SBEI HPE Volgograd State Medical University of the Healthcare Ministry. Volgograd, Russia; ²SBHI Volgograd Regional Clinical Cardiological Centre. Volgograd, Russia; ³University of Calgary. Calgary, Canada

Eplerenone (Inspra, Pfizer) improves the prognosis of patients with chronic heart failure and heart failure after acute myocardial infarction. Since Russia eplerenone pharmacoeconomics issues rarely discussed, the analysis of the literature on this topic was performed. 2 studies examined effects of eplerenone in patients with chronic heart failure, 6 — in patients with heart failure after myocardial infarction. The only Russian study on pharmacoeconomics of eplerenone used data from studies in both groups. Due to distinctive methodology, currencies and date of publication, direct comparison of these studies is difficult.

However, all studies have demonstrated the pharmacoeconomic benefits of eplerenone in patients with heart failure. A conclusion provided about the need for additional pharmacoeconomic studies of eplerenone in Russian Federation.

Key words: pharmacoeconomics, eplerenone, heart failure, myocardial infarction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 86–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-86-91>

ИМ — инфаркт миокарда, РКИ — рандомизированные клинические испытания, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, QALY — "сохраненные года качественной жизни"; EPHEUS — Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, EMPHASIS-HF — Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure, PRISMA — Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире, что делает ее весьма серьезной проблемой для системы здравоохранения любой страны [1, 2]. В РФ распространенность ХСН в популяции составляет 7% случаев (n=7,9 млн), она имеет тенденцию к росту и характеризуется достоверно более высокой годичной смертностью, чем в целом в популяции, а также является основной причиной госпитализации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3].

В связи с постоянно растущими затратами на здравоохранение во всем мире изучение фармакоэкономических аспектов прочно входит в различные области медицины. В большинстве развитых стран результаты экономического анализа используются при принятии решений, связанных с применением лекарственных препаратов в условиях реальной клинической практики. Как известно, фармакоэкономический анализ сравнивает клиническую эффективность ≥ 2 альтернативных медицинских технологий в соотношении с затратами

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: lopatin@vpost.ru

[Лопатин Ю. М. — профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ, ²зав. отделением, Лопатина Е. Ю. — стажер-исследователь Университета].

на них. В литературе наиболее часто упоминаются два метода фармакоэкономического анализа:

— анализ “затраты-эффективность”, который рассматривает эффективность и затраты ≥ 2 препаратов, при этом эффективность этих препаратов измеряется одним и тем же, клинически значимым для исследуемой нозологии, параметром;

— анализ “затраты-польза”, переводящий клинические результаты в понятие полезности, которая определяется предпочтениями пациента, и измеряющий эффективность вмешательств в единицах “полезности” — чаще всего в “сохраненных годах качественной жизни” (QALY).

Эплеренон, высокоселективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, относится к тем лекарственным средствам, которые рекомендованы потенциально всем больным с систолической ХСН (Класс и уровень доказательности IA) [3, 4]. Основу позиции эплеренона в современных рекомендациях [3, 4] определили результаты исследований оригинального препарата Инспра (Pfizer) в двух крупных рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [5] и EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [6], а также такие характеристики препарата, как отсутствие влияния на андрогеновые и прогестероновые рецепторы. Последнее имеет важное клиническое значение, поскольку в сравнении со спиронолактоном Инспра не вызывает развитие гинекомастии, нарушений менструального цикла и реже провоцирует ухудшение функции почек и гиперкалиемию [7].

Фармакоэкономическая оценка эффективности Инспры у пациентов с ХСН не раз обсуждалась в зарубежной литературе [7-10]. В РФ эти вопросы обсуждаются значительно реже. В этой связи проведен обзор международных и отечественных фармакоэкономических исследований эплеренона при ХСН с целью их систематизации и анализа полученных результатов.

Материал и методы

Для англоязычной литературы проводили поиск по ключевым словам и оглавлениям статей, содержащим слова “eplerenone OR inspra” AND “heart failure” AND “cost” (“эплеренон или инспра” и “сердечная недостаточность” и “цена”) в онлайн базах данных Ovid Medline и PubMed с момента их основания по июль 2015г. Для русскоязычной литературы дополнительно проводили ручной поиск в Google scholar по словам “эплеренон или инспра” и “затраты или цена или фармакоэкономический анализ”. Поиск литературы осуществлялся в соответствии рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [11].

Статьи были включены в анализ только в том случае, если они представляли собой оригинальное исследование,

рассматривающее действие Инспры у пациентов с ХСН и приводящее результаты экономического анализа и были опубликованы на английском или русском языках.

Результаты и обсуждение

По результатам поиска было обнаружено 69 статей. После удаления дубликатов, проанализированы 38 статей, из которых 10 удовлетворяли выбранным критериям. Они были включены в обзор. Из них в 2 статьях представлены результаты одного и того же исследования, поэтому в анализе они рассматривались как одна работа. Подробности поиска литературы изложены в диаграмме PRISMA на рисунке 1. Из 9 исследований два были выполнены в США, одно — в Великобритании, одно — в Великобритании и Испании, и по одному в Австралии, Нидерландах, России, Франции и Швейцарии. Дата публикации варьировала с 2006 по 2014гг. Краткое описание всех включенных в анализ работ представлено в таблице 1. Два исследования рассматривали действие эплеренона у пациентов с ХСН, 6 — у больных с сердечной недостаточностью (CH) после инфаркта миокарда (ИМ). Российское исследование по фармакоэкономике эплеренона использовало данные исследований как у пациентов с ХСН, так и у больных с СН после ИМ. Поэтому, а также и по причине важности этих данных для российской практики, эта работа рассмотрена отдельно.

Фармакоэкономический анализ эффективности эплеренона у больных с ХСН

В двух публикациях изложены фармакоэкономический анализ Инспры у пациентов с ХСН и оба были проведены на основании крупного многоцентрового РКИ EMPHASIS-HF [6] методами моделирования. Ademi Z, et al. 2014 [12] использовали модель Маркова, а Lee D, et al. [13] — имитационное моделирование (discrete-event simulation model). Оба исследования содержали два анализа — “затраты-эффективность” и “затраты-польза”.

В исследовании [12] смоделирован прием Инспры в дополнение к стандартной терапии на протяжении 10 лет, и проведено сравнение с группой стандартной терапии и плацебо. За 10-летний период наблюдения пациенты в группе эплеренона в среднем жили на 0,5 лет (0,4 QALY) дольше, чем в группе плацебо. Дополнительные затраты на лечение 1 пациента в группе эплеренона в среднем составили \$A6,117 за 10 лет. Таким образом, дополнительные затраты на один год сохраненной жизни и на один сохраненный QALY в группе эплеренона в среднем равнялись \$A 12,024 и \$A 16,700, соответственно.

Был смоделирован прием Инспры на протяжении всей жизни в добавление к стандартной терапии больных с ХСН, и сравнили результаты с группой

Таблица 1

Фармакоэкономические исследования эплеренона при СН

Автор	Год публикации	Страна	Методы	Препарат сравнения	Пациенты	Дополнительные затраты на 1 сохраненный год жизни	Дополнительные затраты на 1 QALY	Дополнительные затраты на лечение 1 пациента эплереноном
Weintraub WS, et al. [14]	2005	США	на основании клинического испытания	плацебо	СН после ОИМ	\$10402-\$21876	\$15330-\$32405	\$1513 за время исследования EPHEUS
van Genugten M, et al. [15]	2005	Нидерланды	на основании клинического испытания	плацебо	СН после ОИМ	€8098	€12147	€922 за время исследования EPHEUS
Szucs TD, et al. [16]	2006	Швейцария	на основании клинического испытания	плацебо	СН после ОИМ	CHF 7693-16178	CHF 11337-23965	CHF1028 за время исследования EPHEUS
de Pourville G, et al. [17]	2008	Франция	на основании клинического испытания	плацебо	СН после ОИМ	€9819-15382	Не проведен	€970 за время исследования EPHEUS
Zhang Z, et al. [18]	2010	США	на основании клинического испытания	плацебо	СН после ОИМ	\$7888-17506	\$11393-\$23447	\$1538 за время исследования EPHEUS
McKenna C, et al. [19, 20]	2010, 2012	Великобритания	моделирование	спиронолактон и плацебо	СН после ОИМ	Не проведен	£4457 (2-летнее лечение) и £7,893 (пожизненная терапия). Спинолактон менее эффективен и дороже стандартной терапии	£1120 время исследования EPHEUS
Рудакова А. В., Моисеева О. М. [22]	2012	Россия	моделирование	плацебо	СН после ОИМ	270900 руб. (1 год лечения) и 520900 руб. (пожизненная терапия)	Не проведен	15000 руб. за 6 мес.
Ademi Z, et al. [12]	2014	Австралия	моделирование	плацебо	ХСН	\$A12024	\$A16700	\$A6117 за 10 лет
Lee D, et al. [13]	2014	Великобритания и Испания	моделирование	плацебо	ХСН	£2825 и €4431	£3520 и €5532	£4284 и €7358

Примечание: ОИМ — острый ИМ.

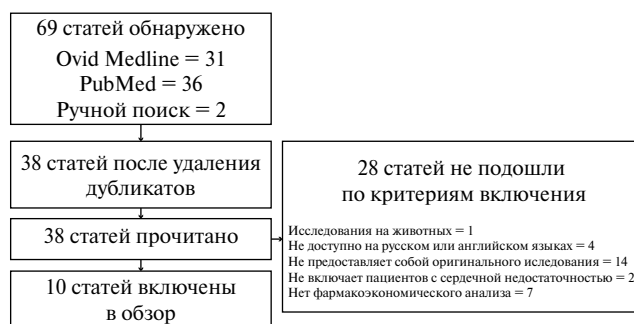


Рис. 1 Поиск литературы в соответствии с рекомендациями PRISMA.

стандартной терапии и плацебо [13]. За это время пациенты в группе Инспры в среднем жили на 1,52 лет (1,22 QALY) дольше, чем в группе плацебо. Дополнительные затраты на одного пациента

в группе Инспры в среднем составили £4284 в Великобритании и €7358 в Испании. Таким образом, дополнительные затраты на один год сохраненной жизни и на один сохраненный QALY в группе эплеренона составили £2825 и €3520 в Великобритании и €4431 и €5532 в Испании, соответственно. Средние затраты на госпитализацию по причине СН у пациентов в группе эплеренона равнялись £973 и €932 в Великобритании и Испании, соответственно.

Сравнивать непосредственно эти два исследования затруднительно, т.к. в исследовании [12] проведен анализ в австралийских долларах и моделировали наблюдение пациентов на протяжении 10 лет, а в работе [13] в фунтах стерлингов и евро и моделировали пожизненное наблюдение больных с ХСН. Тем не менее, оба исследования продемонстрировали фармакоэкономические преимущества терапии Инспрой у пациентов с ХСН.

Фармакоэкономический анализ эффективности эплеренона у больных с СН после острого ИМ

В 7 статьях представлены результаты 6 исследований, которые были посвящены фармакоэкономическому анализу Инспры у пациентов с СН после ИМ. В 4 из них сравнивали Инспру с плацебо (оба были добавлены к стандартной терапии), и были выполнены на основании крупного многоцентрового РКИ EPHESUS [14–18]. И еще в одном исследовании, описанном в двух работах [19, 20], сравнивали Инспру со спиронолактоном и плацебо, используя методы моделирования на основе исследований РКИ EPHESUS [5] и RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study – Исследование эффективности применения альдактона в комплексном лечении больных с тяжелой ХСН) [21].

Проведен фармакоэкономический анализ [14] эффективности Инспры на основании исследования РКИ EPHESUS [5] и использованы данные выживаемости из трех баз данных (Framingham, Saskatchewan, Worcester) для расчета лет сохраненной жизни и QALY. По результатам анализа пациенты в группе эплеренона в зависимости от базы данных в среднем жили на 0,06–0,1 лет (0,4–0,9 QALY) дольше, чем в группе плацебо. Дополнительные затраты на лечение одного пациента Инспрой составили \$1513 за время исследования EPHESUS. Таким образом, дополнительные затраты на один год сохраненной жизни и на один сохраненный QALY в группе эплеренона составили в зависимости от базы данных от \$10402 до \$21876 и от \$15330 до \$32405, соответственно.

В исследовании [15], схожем по методам с работой [14], изучили фармакоэкономику эплеренона в Нидерландах. Результаты РКИ EPHESUS экстраполировали на всю продолжительность жизни пациентов [15]. По данным анализа пациенты в группе Инспры в зависимости от базы данных в среднем жили на 0,1 лет (0,07 QALY) дольше, чем в группе плацебо. Дополнительные затраты на эплеренон составили €922 на одного пациента. Таким образом, используя базу данных Framingham, дополнительные затраты на один приобретенный год жизни и на один сохраненный QALY в группе эплеренона равнялись €8098 и €12147, соответственно. Заметим, что затраты на повторные госпитализации в группе эплеренона и плацебо составили 61% и 73% от общих затрат, соответственно, а госпитализации по причинам сердечно-сосудистых заболеваний 28% и 37%.

В исследовании [16], схожем по методам с двумя вышеуказанными работами [14, 15] изучали фармакоэкономическую эффективность Инспры в условиях Швейцарии. Пациенты в группе эплеренона в зависимости от базы данных в среднем жили на 0,07–0,15 лет (0,4–0,1 QALY) дольше, чем в группе плацебо. Дополнительные затраты на эплеренон

составили CHF1028 на одного пациента за время исследования EPHESUS. Таким образом, дополнительные затраты на один год сохраненной жизни и на один сохраненный QALY в группе эплеренона равнялись в зависимости от базы данных от CHF7693 до CHF16178 и от CHF11337 до CHF23965, соответственно.

В исследовании [17] применили те же методы для изучения фармакоэкономики эплеренона во Франции. Главными отличиями в методах от предыдущих работ [14–16] стало использование данных выживаемости только из баз данных Framingham и Saskatchewan, а также проведение анализа только в отношении лет сохраненной жизни (цена-эффективность анализ). По результатам исследования [17] пациенты в группе Инспры в зависимости от базы данных в среднем жили на 0,06–0,9 лет дольше, чем в группе плацебо. Добавление Инспры обошлось в среднем в €970 на одного пациента за время исследования EPHESUS. Таким образом, дополнительные затраты на один год сохраненной жизни в группе эплеренона составили €9819–15382 в зависимости от базы данных.

В исследовании [18] использовался методический подход, аналогичный другим работам [14–16]. Однако, в отличие от выше упомянутых работ, исследование было сфокусировано на подгруппе пациентов, которые на момент начала исследования EPHESUS принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторы. По результатам этого исследования, пациенты в группе эплеренона в зависимости от базы данных в среднем жили на 0,166–0,21 лет (0,67–0,15 QALY) дольше, чем в группе плацебо. Дополнительные затраты на эплеренон составили \$1538 на одного пациента за время исследования EPHESUS. Таким образом, дополнительные затраты на один год сохраненной жизни и на один сохраненный QALY в группе эплеренона составили в зависимости от базы данных от \$7888 до \$17506 и от \$11393 до \$23447, соответственно.

Отличительной особенностью исследования [19, 20], представленного двумя публикациями, стал факт, в фармакоэкономический анализ были включены не только группы эплеренона и плацебо, но и группа другого антагониста минералокортикоидных рецепторов — спиронолактона. По результатам этого исследования, пациенты в группе Инспры в зависимости от базы данных в среднем жили на 0,25 QALY дольше, чем в группе плацебо. Дополнительные затраты на Инспру составили £1120 на одного пациента за время исследования EPHESUS. В случае 2-летней продолжительности лечения, дополнительные затраты на один сохраненный QALY в группе эплеренона составили £4457 по сравнению с плацебо. В случае пожизненной терапии дополнительные затраты

на один сохраненный QALY в группе эплеренона были равны £7893 по сравнению с плацебо. Примечательно, что в обоих сценариях применение спиронолактона было менее эффективным и более дорогостоящим по сравнению со стандартной терапией.

Таким образом, несмотря на различия в методических подходах, валютах и датах публикаций все фармакоэкономические исследования подтвердили эффективность Инспры у больных с СН после перенесенного ИМ.

В единственной отечественной работе [22], отвечающей критериям включения в проводимый анализ, была дана фармакоэкономическая оценка эффективности Инспры у больных с ХСН. Как и в других исследованиях подобного рода авторы [22] задействовали методы моделирования на основе РКИ EPHESUS [5] и EMPHASIS-HF [6]. Затраты на госпитализацию по поводу СН были рассчитаны по тарифу обязательного медицинского страхования по г. Санкт-Петербургу в 2011г, при расчете среднего пребывания больного в стационаре, равного 16 сут. Эффективность эплеренона в исследовании [22] измерялась в годах дополнительной жизни. Было установлено, что дополнительные затраты на терапию Инспрой в течение 6 мес. составили ~15 тыс. руб. и позволили сохранить 17 жизней на 1 тыс. пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$ и 24 жизни на 1 тыс. пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$. Затраты на один год дополнительной жизни при терапии Инспрой у пациентов с СН после ИМ (при ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ и среднем возрасте больных = 64 года) и длительности лечения один год составили 270900 руб., а при терапии на период дожития — 520900 руб. Затраты на один год дополнительной жизни при терапии эплереноном у пациентов с ХСН (NYHA II, средний возраст 70 лет) равнялись 368400 руб. Анализ “затраты-польза” в этом исследовании отсутствовал.

Несмотря на то, что сравнение исследований, посвященных фармакоэкономической оценке эплеренона затруднительно по причинам различия методов, валют и дат публикации, общая тенденция очевидна. Во всех исследованиях было показано, что у больных с ХСН, а также пациентов с СН после перенесенного ИМ эплеренон был эффективнее и дороже препарата сравнения или плацебо.

Насколько экономически оправданы дополнительные затраты на эплеренон при включении препарата в схему лечения больных с ХСН? В большинстве стран мира принят условный лимит за QALY, до которого затраты на повышенную эффективность нового препарата считаются более чем оправданными. Этот лимит специфичен для каждой страны и зависит от многих факторов [23], например, в США он составляет \$50 тыс. за QALY,

в Великобритании — £30 тыс. [23-25]. Подавляющее большинство препаратов, соотношение цены и эффективности которых ниже этого лимита, рекомендуется для включения в стандарты лечения. Авторы [14, 18] рассчитали, при лимите в \$50 тыс. за QALY Инспра была оправдана в $>90\%$ случаев. По результатам [15] при лимите в €20 тыс. за QALY эплеренон был оправдан в $>92\%$ случаев, а по результатам [17] при лимите в €15 тыс. за QALY — в 75% случаев. В работе [19, 20] при лимитах в £10 тыс., 20 тыс. и £30 тыс. за QALY эплеренон был оправдан в $>50-60\%$ случаев.

Таким образом, можно заключить, что по результатам всех вышеописанных исследований, дополнительные затраты на Инспру в терапии больных с СН оправдывают себя в большинстве случаев. К такому же выводу приходят и авторы опубликованных ранее обзоров [8, 10]. В РФ фармакоэкономических исследований, которые бы учитывали лимит за QALY для определения эффективности затрат на эплеренон, нет. В единственном фармакоэкономическом исследовании эплеренона в РФ [22], в котором были проанализированы затраты на дополнительные годы жизни (анализ “затраты — эффективность”), не учитываются, так называемые, альтернативные издержки — упущенные возможности, которые могли бы быть профинансированы на сумму дополнительных затрат на эплеренон. Впрочем, авторы исследования, ссылаясь на лимит эффективности затрат, который по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения не должен превышать утроенной величины валового внутреннего продукта на душу населения в той или иной стране [26], приходят к заключению о высокой фармакоэкономической эффективности Инспры у больных с ХСН. По результатам отечественного фармакоэкономического исследования [22] терапия Инспрой в течение года после перенесенного ИМ может быть рекомендована всем пациентам с СН независимо от возраста в рамках региональных и федеральных программ.

В качестве заключения можно отметить, что Инспра занимает позицию одного из основополагающих препаратов (наряду с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторами) для медикаментозного лечения больных с систолической ХСН. Фармакоэкономические исследования эплеренона, в основном выполненные за рубежом, подтверждают высокую эффективность препарата у пациентов с ХСН. Вместе с тем, по-прежнему актуальны фармакоэкономические исследования Инспры в России, результаты которых будут способствовать включению этого высокоэффективного антагониста минералокортикоидных рецепторов в стандарты и формуляры ведения больных с ХСН.

Литература

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46-215.
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30-41.
- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines OSSN, RCS and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal Heart failure* 2013; 14(7):1-91. Russian (Мапеев В.Ю., Ареев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность* 2013; 14(7):1-91).
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J* 2012; 33:1787.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators *N Engl J Med* 2003; 348:1309-21.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11-21.
- Barnes BJ, Howard PA. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for patients with heart failure. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005; 39: 68-76.
- Nadin C. Eplerenone: the evidence for its place in the treatment of heart failure after myocardial infarction. *Core evidence* 2005; 1:125.
- Chatterjee S, Moeller C, Shah N, et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med* 2012; 125: 817-25.
- Croom KF, Plosker GL. Eplerenone: a pharmacoeconomic review of its use in patients with post-myocardial infarction heart failure. *Pharmacoeconomics* 2004;23: 1057-72.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG and PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010; 8:336-41.
- Ademi Z, Pasupathi K, Krum H, Liew D. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 209-16.
- Lee D, Wilson K, Akehurst R, et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *Heart* 2014; heartjnl-2014-305673.
- Weintraub WS, Zhang Z, Mahoney EM, et al. Cost-effectiveness of eplerenone compared with placebo in patients with myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure. *Circulation* 2005; 111:1106-13.
- van Genugten M, Weintraub WS, Zhang Z, Voors AA. Cost-effectiveness of eplerenone plus standard treatment compared with standard treatment in patients with myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Netherlands. *Netherlands Heart J* 2005; 13: 393.
- Szucs TD, Holm MV, Schwenkglenks M, et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction—an analysis of the EPHEsus study from a Swiss perspective. *Cardiovasc DrugsTher* 2006; 2:193-204.
- de Pouvourville G, Solesse A, Beillat M. Cost-effectiveness analysis of aldosterone blockade with eplerenone in patients with heart failure after acute myocardial infarction in the French context: the EPHEsus study. *Arch f Cardiovasc Dis* 2008; 101: 515-21.
- Zhang Z, Mahoney EM, Kolm P, et al. Cost Effectiveness of Eplerenone in Patients with Heart Failure after Acute Myocardial Infarction Who were Taking Both ACE Inhibitors and β -Blockers. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 55-63.
- McKenna C, Burch J, Suekarran S, et al. A systematic review and economic evaluation of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of aldosterone antagonists for postmyocardial infarction heart failure. 2010. *Health Technology Assessment* 2010; Vol. 14: No. 24 DOI: 10.3310/hta14240
- McKenna C, Walker S, Lorgelly P, et al. Cost-Effectiveness of Aldosterone Antagonists for the Treatment of Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *Value in Health* 2012; 15: 420-8.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
- Rudakova AV, Moiseyeva OM. Clinical and pharmacoeconomic aspects of the treatment of heart failure with selective aldosterone antagonist eplerenone. *Consilium Medicum* 2014; 16: 47-50. Russian (Рудакова А.В., Моисеева О.М. Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии сердечной недостаточности селективным антагонистом альдостерона эплереноном. *Consilium Medicum* 2014; 16: 47-50).
- Owens DK. Interpretation of cost-effectiveness analyses. *J General Internal Med* 1998; 13(10): 716-7.
- Wood B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-level cost-effectiveness thresholds: initial estimates and the need for further research (No. 109cherp). 2015.
- Cleemput I, Neyt M, Thiry N, et al. Using threshold values for cost per quality-adjusted life-year gained in healthcare decisions. *Int. J. Technol. Assessment Health Care* 2011; 27: 71-6.
- Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva. World Health Organization, 2003.

Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть 1. Микробиота кишечника, возраст и пол

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Бойцов С. А.

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

Накопленный за последнее десятилетие опыт позволяет комплексно оценивать здоровье человека, учитывая не только влияние внешних факторов, генетической предрасположенности, но и рассматривать организм как “среду обитания” миллиардов микроорганизмов, которые непрерывно взаимодействуют с организмом хозяина. Состав микробиоты кишечника — самого “густонаселенного” органа — как оказалось, взаимосвязан с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В серии статей будет дано описание новых данных о взаимосвязи микробиоты кишечника и факторов кардиоваскулярного риска. В представленной публикации отражены современные представления о взаимосвязи кишечной микробиоты и немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний — возраста и пола. Описаны некоторые аспекты формирования микробиоты кишечника и внутриутробного раз-

вития до раннего детского возраста, изменение микробиоты по мере старения, представлены результаты исследований последних лет. Также описаны некоторые сведения о взаимосвязи пола и микробиоты кишечника.

Ключевые слова: микробиота кишечника, хроническое вялотекущее воспаление, старение организма, формирование микробиоты кишечника.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 92–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-92-95>

Поступила 22/06-2015

Принята к публикации 26/06-2015

Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part 1. Gut microbiota, age and sex

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Boytsov S. A.

FSBI “State Scientific-Prevention Center of the Prevention Medicine” of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

The experience of the recent decade has led to ability of complex evaluation of human health, including not only external influences, genetic determinants, but to regard human body as an “environment” for billions of microbes that continuously interact with the host. Microbiota of the gut — the most “inhabited organ” — is it was discovered, relates to a variety of cardiovascular risk factors. In the series of articles the description of recent data to be provided of the relations of gut microbiota and cardiovascular risk factors. Current article focuses on the recent views on the relation with no modifiable cardiovascular risk

factors — sex and age. Some aspects to be described of the microbiota formation since in the womb development and during ageing, the recent results of the studies are described. Also some data on the relation of the sex and gut microbiota is mentioned.

Key words: gut microbiota, chronic subclinical inflammation, organism ageing, gut microbiota formation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 92–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-92-95>

КЦКЖ — короткоцепочечные жирные кислоты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Введение

В литературе последнего десятилетия все чаще обсуждается роль микробиоты кишечника в жизнедеятельности организма хозяина (рисунок 1).

В настоящее время микробиота уже рассматривается в качестве новой возможной мишени в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Микробиота взаимосвязана с факторами, лежащими в основе атерогенеза, увеличения жесткости сосудистой стенки, развитием ССЗ, с процессами воспаления. В представленной статье

будет рассмотрена взаимосвязь состава кишечной микробиоты с возрастом и полом.

Возраст и пол — основные немодифицируемые факторы риска ишемической болезни сердца, и к настоящему времени проведено множество исследований, подтвердивших связь с ними состава микробиоты кишечника. Не имея возможности повлиять ни на течение времени, ни на половую принадлежность, можно предупредить преждевременное старение, продлить здоровое активное долголетие, оказывая воздействие на развитие ССЗ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 393-91-88

e-mail: dr.kashtanova@gmail.com

[Каштанова Д. А.* — аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, зам. директора по научной и лечебной работе, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

Это та задача, которую ставят перед собой исследователи в современном мире.

Формирование микробиоты

Традиционно считалось, что колонизация микроорганизмами желудочно-кишечного тракта происходит после рождения. Последние исследования показали, что микроорганизмы присутствуют уже в плаценте, амниотической жидкости, пуповинной крови, меконии [1-3]. Известно также, что неправильное питание матери во время беременности или ребенка в раннем детском возрасте может привести к формированию обедненной, дефектной микробиоты кишечника [4], а в дальнейшем приводит к неправильному функционированию иммунной системы и регуляции генов, участвующих в липидном и углеводном обменах [5, 6]. Стресс матери во время беременности ведет к повышению содержания оппортунистических патогенов *Escherichia*, *Serratia* и *Enterobacter* и снижению лакто- и бифидобактерий у ребенка [7]. Таким образом, первым этапом в формировании микробиоты кишечника является внутриутробное развитие. В 2014г были опубликованы результаты исследования KOALA (Child, Parent and Health: Lifestyle and Genetic Constitution) о связи состава кишечной микробиоты в раннем детстве с последующим риском развития ожирения. У 909 одномесячных младенцев был выполнен анализ микробного состава кала. В течение 10 лет собирались данные об изменении массы тела. У детей с большим количеством при рождении *Bacteroides Fragilis* и некоторых других бактерий наблюдалось прогрессивное повышение индекса массы тела [8].

На микробиоту кишечника новорожденных среди прочих влияют такие факторы, как способ родоразрешения, гестационный срок и, конечно, питание ребенка в первые годы жизни [9]. Грудное вскармливание является оптимальным. Всемирная организация здравоохранения рекомендует не отказываться от грудного вскармливания до 2 лет [10]. Грудное молоко не только содержит протективные вещества, включая олигосахариды, обладающие пребиотической активностью и способностью вытеснять патогены, нуклеотиды, иммуноглобулины, цитокины, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), лактоферрин, но и служит источником важнейших для правильного развития и функционирования организма ребенка бактерий [11-13]. У детей на грудном вскармливании большее число бактерий рода *Bifidobacterium* и меньше потенциально неблагоприятных бактерий, в то время как у детей, получающих искусственное питание, более высокое содержание *Bacteroides*, *Clostridia*, *Klebsiella* [14, 15]. Продукция КЦЖК у детей, получающих грудное молоко, выше, чем у детей на искусственном вскармливании [16, 17].

Предполагают, что окончательное становление т.н. “энтеротипа” или “фекотипа” начинается с 18 мес. [18]. Примерно к 2-3 годам микробиота претерпевает последние изменения, формируется “взрослая” микробиота, которая на 60-70% будет оставаться неизменной на протяжении всей жизни [18]. Стоит отметить, что уровни некоторых бактерий, например, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, намного более стабильны, нежели бактерии филума *Firmicutes* или *Proteobacteria* [19, 20]. Максимального разнообразия микробиота кишечника достигает к юности, но может и немного увеличиваться во взрослом возрасте. В этой экосистеме преобладают *Bacteroides* и *Firmicutes*, а бактерии *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* представлены в меньших количествах [21]. Из домена Археев в микробиоте человека присутствует *Methanobrevibacter smithii* [22].

Старение

В отсутствии серьезных внешних факторов микробиота является высоко стабильной экосистемой, однако с возрастом соотношение меняется, по мере старения человека, стареет и его микробиота.

Физиологические процессы, связанные со старением, протекают у людей по-разному, и зависят от внешних факторов. Недостаточное усвоение питательных веществ — классический признак пожилого возраста, связанный с физиологическими изменениями, затрагивающими переваривание, всасывание, уменьшение чувствительности вкусовых, обонятельных рецепторов, затруднения при глотании, жевании. Снижается всасывание витамина B12, кальция, ионов железа, развивается атрофический гастрит. Снижение моторики ведет к копростазу, запорам, увеличению времени прохождения кала по кишечному тракту и накоплению белков бактерий и их брожению [23].

Дисбаланс между про- и противовоспалительными элементами у пожилых людей приводит к неспецифическому вяло текущему воспалению, называемому inflammaging (от англ. Inflammation — воспаление и aging — старение) [23]. Неспецифи-

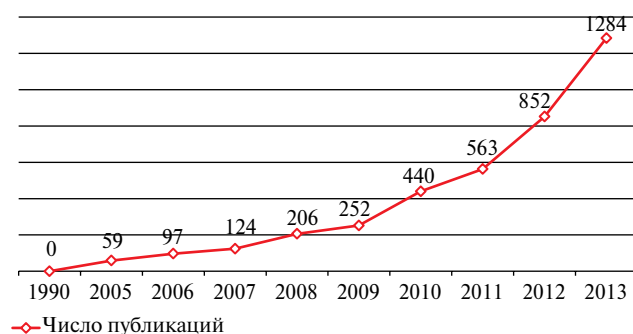


Рис. 1 Рост числа публикаций с 1990г по 2013г с упоминанием слов “gut microbiota” (“кишечная микробиота”) по данным Pubmed Medline trend.



Рис. 2 Микробиота кишечника и возраст.

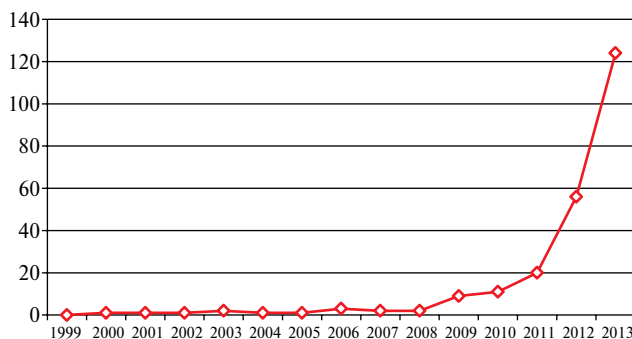


Рис. 3 Рост числа публикаций с 1999г по 2013г с упоминанием словосочетания “microbiota transplantation” (“трансплантация микробиоты”) по данным Pubmed Medline Trend.

ческое воспаление является основой развития онкологических, аутоиммунных, хронических неинфекционных заболеваний, болезни Альцгеймера, атеросклероза, остеоартрита, инсулинорезистентности, ССЗ и др. [24]. Механизмы развития хронического неспецифического воспаления еще не до конца изучены, но значительная роль отводится состоянию микробиоты, и доказательств воздействия микробиоты кишечника на процессы воспаления становится все больше.

Состав микробиоты кишечника пожилых людей отличается от микробиоты более молодых. Данные об изменениях в микробиоте несколько разнятся в зависимости от территории. С возрастом отмечается увеличение факультативных анаэробов и оппортунистических патогенов, повышение числа которых ассоциировано с неспецифическим воспалением и хрупкостью, а также ведет к уменьшению разнообразия микробиоты, снижению продукции КЦЖК, секреции муцина и повышению проницаемости слизистой оболочки для патогенов [25, 26]. С возрастом снижается представленность бактерий филума *Firmicutes*,

Bifidobacterium и *Lactobacillaceae*, *Clostridium* кластера XIVa, разнообразие микробиоты и увеличивается представленность *Bacteroidetes* и факультативных анаэробов [25]. У долгожителей, доживших до 100 лет, снижается содержание *Faecalibacterium prausnitzii*, и более чем в 10 раз повышается содержание *Eubacterium limosum* (*Clostridium* кластера XV), имеющих противовоспалительную активность, возможно, таким образом, у долгожителей поддерживается баланс иммунной системы [27].

Число и разнообразие видов *Bifidobacterium* в пожилом возрасте сокращается, одним из объяснений снижения содержания *Bifidobacterium* у пожилых людей является нарушение их адгезии из-за изменения химического состава и структуры слизистой оболочки толстой кишки. Причем у долгожителей их число выше, нежели у более молодых людей старшего возраста, но с худшим прогнозом [28]. В нескольких исследованиях было показано, что пробиотики оказывают положительное влияние на здоровье пожилых людей, например, при применении *Bifidobacterium lactis* у пожилых людей восстанавливается активность гранулоцитов и природных клеток-киллеров. Потребление *Lactobacillus pentosus* увеличивает секрецию иммуноглобулинов А у пожилых и снижает частоту инфекций дыхательных путей [29]. Таким образом, можно утверждать участие нормальной микробиоты кишечника в процессах “здорового старения”, что, вероятно, позволит в дальнейшем разработать дополнительные рекомендации не только для пожилых людей, но и для профилактики преждевременного старения (рисунок 2).

Пол и микробиота кишечника

Известно, что одним из немодифицируемых факторов риска ССЗ является мужской пол. Микробиота кишечника, по всей видимости, может различаться в зависимости от уровней половых гормонов, что, возможно, опосредованно влияет и на больший риск развития ССЗ у мужчин. Однако работ, посвященных изучению ассоциации пола или половых гормонов с микробиотой кишечника человека, не так много, в основном исследования проводились на животных.

В 2005г в одномоментном, поперечном исследовании на большой группе людей было показано, что граммотрицательные бактерии рода *Prevotella* и *Bacteroides* более представлены у мужчин, нежели у женщин. Многими исследованиями не подтверждаются различия микробиоты в зависимости от пола, однако это может быть связано с тем, что практически никогда не учитываются уровни половых гормонов.

Одним из наиболее ярких исследований на животных можно признать работу [30] в США, где изучалось состояние микробиоты кишечника у мышей мужского и женского пола до и после

пубертатного возраста. Результаты получились довольно интересными. Разнообразие микробиоты не различалось достоверно у мышей до пубертатного периода, но различалось после полового созревания, и было меньшим у мужских особей. Помимо того, состав микробиоты кишечника изменился только после пубертатного периода, причем в большей степени он изменился у мышей мужского пола. В дальнейшем некоторые мыши мужского пола были кастрированы, и оказалось, что состав их микрофлоры стал в большей мере схож с составом кишечной микробиоты мышей женского пола, нежели мужского. Для подтверждения результатов стерильным мышам была трансплантирована микробиота мышей женского пола, но в постпубертатном периоде их микробиота все равно менялась в зависимости от пола. У мышей мужского пола было больше представителей семейства *Porphyromonadaceae* (филум *Bacteroidetes*), а также *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae*, *Kineosporiaceae*, *Peptococcaceae* и *Enterobacteriaceae*, при колонизации стерильных мышей у мужских особей были выше уровни *Cytophagaceae*, *Peptostreptococcaceae* и *Bacteroidaceae*.

Литература

- Jimenez E, Fernandez L, Marin ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005; 51(4): 270-4.
- Moles L, Gomez M, Heilig H, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One* 2013; 8(6): e66986.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6(237): 237ra65.
- Salazar N, Arbolea S, Valdes L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet* 2014; 5: 406.
- Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev* 2011; 24(2): 198-205.
- Morais AC, Oyama LM, de Oliveira JL, et al. Jussara (Euterpe edulis Mart.) supplementation during pregnancy and lactation modulates the gene and protein expression of inflammation biomarkers induced by trans-fatty acids in the colon of offspring. *Mediators Inflamm* 2014; 2014. <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/987927/>
- Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, et al. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 53: 233-45.
- Scheepers LE, Penders J, Mbakwa CA, et al. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the KOALA Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(1): 16-25.
- Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118(2): 511-21.
- World Health Organization. Infant and young child feeding : model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. Geneva: World Health Organization 2009; 99 p.
- Marques TM, Wall R, Ross RP, et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol* 2010; 21(2): 149-56.
- Solis G, de Los Reyes-Gavilan CG, Fernandez N, et al. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe* 2010; 16(3): 307-10.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* 2012; 22(9): 1147-62.
- Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe* 2011; 17(6): 478-82.
- Fallani M, Young D, Scott J, et al. Other Members of the I.T. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51(1): 77-84.
- Arbolea S, Binetti A, Salazar N, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol* 2012; 79(3): 763-72.
- Le Huerou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast — v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev* 2010; 23(1): 23-36.
- Bergstrom A, Skov TH, Bahl MI, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80(9): 2889-900.
- Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013; 341(6141): 1237439.
- Rajilic-Stojanovic M, Heilig HG, Tims S, et al. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol* 2012; 15(4): 1146-59.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346): 174-80.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308(5728): 1635-8.
- Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, et al. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr)* 2012; 34(1): 247-67.
- Haq K, McElhaney JE. Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly. *Curr Opin Immunol* 2014; 29: 38-42.
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1: 4586-91.
- Tiitonen K, Tynkkynen S, Ouwehand A, et al. The effect of ageing with and without non-steroidal anti-inflammatory drugs on gastrointestinal microbiology and immunology. *Br J Nutr* 2008; 100(1): 130-7.
- Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010; 5(5): e10667.
- Wang F, Huang G, Cai D, et al. Qualitative and Semiquantitative Analysis of Fecal Bifidobacterium Species in Centenarians Living in Bama, Guangxi, China. *Curr Microbiol* 2015; 71(1): 143-9.
- Shinkai S, Toba M, Saito T, et al. Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 in elderly adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2013; 109(10): 1856-65.
- Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity* 2013; 39(2): 400-12.

Заключение

Необходимо отметить важность первых лет жизни и внутриутробного развития детей, здоровье населения начинается со здорового детства. Результаты исследований последних лет перевернули восприятие организма человека, более того, вновь подчеркнули необходимость комплексного подхода в лечении и профилактике, смелые идеи ученых “вырастить” здоровую флору сегодня кажутся все более реальными, активно во всем мире с большим успехом проводятся трансплантации кала, причем не только для лечения диареи, вызванной *Clostridium difficile*, но и идут исследования в области лечения воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, метаболического синдрома и других расстройств. Рост числа публикаций на эту тему отражен на рисунке 3.

А связь состояния микробиоты кишечника с факторами риска ССЗ открывает новые возможности для профилактики и лечения ССЗ, учитывать особенности не только самого человека, но и его “жильцов”, что может стать следующим шагом в развитии персонализированной медицины.

Теоретические аспекты (дефекты) профилактического направления в медицине (кардиологии) и их прикладное значение: критика и предложения

Димов А. С.

Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России. Ижевск, Россия

Профилактика заболеваний, в частности кардиальной патологии, содержит существенные противоречия. Концепция факторов риска не принесла ожидаемых результатов. Причинность большинства заболеваний сохраняется неизвестной или недостаточно ясной. Это не позволяет прогнозировать. В статье представлена оценка теоретического и практического опыта XX века по проблеме этиологии заболеваний. Изложено и обосновано оригинальное определение причинности и ее прикладное значение.

Ключевые слова: прогнозирование, профилактика, этиология, причинность, факторы риска, кондиционализм, диалектика.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 96–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-96-102>

Поступила 14/01-2015

Принята к публикации 25/05-2015

Theoretical aspects (defects) of the prevention direction in medicine (cardiology) and their applied significance: critics and suggestions

Dimov A. S.

Izhevsk State Medical Academy of the Healthcare Ministry. Izhevsk, Russia

Prevention of the diseases, particularly cardiac pathology, has its very significant controversies. The idea of the risk factors did not give the expected results. Causality of the majority of diseases is still unknown or not fully understood. This leads to inability of predicting. The article provides the reader with theoretical and practical experience evaluation of the XX century upon the problem of causality (etiology) of diseases. The original definition of causality is expressed and vindicated as its applied significance.

Key words: prediction, prevention, etiology, causality, risk factors, conditionalism, dialectics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 96–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-96-102>

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЯБ — язвенная болезнь.

“Всякая наука должна иметь свою философию, и только при этом условии она сделает действительные успехи. Тщетно потратят натуралисты время на описание новых видов, на установление в них всех оттенков, всех незначительных частных их изменений, увеличивающих огромный список уже зарегистрированных видов, пока философия науки в пренебрежении, успех останется мнимым и вся работа несовершенной”.

Ж.-Б. Ламарк “Философия зоологии” (М.-Л., 1935. с.53)

В профилактическом направлении в отечественной медицине сложилась диссоциация ряда теоретических и практических положений. Несмотря на, казалось бы, дальнейшее развитие отечественной медицин-

ской науки и определенные достижения в решении крупной проблемы человека — сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1], отсутствует или недостаточно проработана важнейшая основа в идеологии профилактики — представление о причинности заболеваний. И сегодня актуальна мысль крупнейшего патолога XX века И. В. Давыдовского, что “на данный момент медицина очень многое умеет, многое знает. И все же строго научных знаний, позволяющих проникнуть в сущность явлений, т.е. объяснить их и предвидеть, в медицине совсем немного” [2]. Сегодня, как и 100 лет назад, этиология заболеваний остается самым слабым разделом медицины [3]. Многие ведущие специалисты, каждый в своей области, вынуждены признать невыясненность этиологии большинства внутренних заболеваний, включая атеросклероз [4], язвенную болезнь (ЯБ) [3],

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3412) 68-69-98

e-mail: dimov1940@yandex.ru

[Димов А.С. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии].

значительную часть заболеваний соединительной ткани [6], >200 форм интерстициальных заболеваний легких [7] и т.д. Так, например, академик В. Т. Ивашкин очевидность этиологии гастроэнтерологических заболеваний обнаружил лишь в единичных случаях: вирусных гепатитах, алкогольной болезни печени, бактериальном холангите и др. [8].

Назрела необходимость оценить теоретический и практический опыт XX века для понимания основ причинности (этиологии) заболеваний как базы совершенствования профилактического направления в медицине и попытаться их развить.

О субъективизме в познании причинности в медицине

Многие авторы, в т.ч. в официозных изданиях [9–12], прикрываясь диалектико-материалистическим пониманием проблемы, в действительности, “утопают” в субъективизме. Это проявляется в том, что объективно существующее великое разнообразие элементов (и моментов) внешней среды субъективно сплошь и рядом подразделяется на причины и условия и даже на условия и повод, а сами условия градуируются на внутренние, необходимые, постоянные и близкие и на внешние, случайные, временные и отдаленные. Крупнейшие авторитеты в медицинском мире, также следовали этому искусственному делению факторов. Академик В. Х. Василенко утверждал, что этиология это: “внешний агент, или толчок, действующий через систему сопутствующих обстоятельств и внутренних условий” [13].

Но такого деления в природе не существует, это сугубо субъективный (антропоморфный) взгляд. Как можно утверждать объективность явления причинности (как независимого от исследователя), когда причины квалифицируются по произволу исследователя, например, на *главные* (или определяющие, специфические, пусковые) и *неглавные* (или относительные), необходимые и достаточные, внутренние и внешние, на прямые и не прямые причинно-следственные связи [9–11]. По другим источникам их объявляли неспецифическими, второстепенными или способствующими [14], т.е. голословно и безапелляционным образом эти “истины” декларировались и утверждались. Авторы [9–11] были вынуждены принять постулат, что “причина без условий” не срабатывает, а “условия без причины” также не вызывают “следствие”, и преподносят эту взаимосвязь как диалектическую закономерность.

Но следует понимать, что называть причину “причиной” уже логически ошибочно и лексически неправомерно, если она не производит следствия. Методологически — причина это есть явление, которое с неизбежностью (закономерно и без всяких исключений) приводит к следствию. По И. В. Давыдовскому, “...причина, которая не действует, не есть вовсе причина (Ф. Энгельс)” [2]. Такой удобный (прагматичный) путь для эмпирика — выделять важное (причину) и менее важное (условие) в возникновении следствия, есть

чистейший произвол в отношении объективной реальности и проявление самого заурядного субъективизма исследователей. Именно так и оценил это И. В. Давыдовский: “медицинская практика дает нам множество примеров того, как “главное” становится этиологически ничтожным, и наоборот” [2].

О монокаузализме в понимании причинности в медицине

В науке изучаются предметы и явления (процессы). Любой полученный наукой закон — это не предмет, а отношение между ними, имеющее неотвратимый характер. Причинно-следственная связь имеет силу закона, т.е. отношения. Напомним первый закон Ньютона о процессе (!) гравитации, это — отношение между любым предметом и планетой.

В медицине имеется тотальная подмена понятий, когда вместо процесса, явления, закономерности, в этом случае — причинности, оперируют понятием предмета — причины (ожирение, гиперхолестеринемия, гипертрофия левого желудочка, *Helicobacter pylori* и т.д.), что есть выражение механического (метафизического) манипулирования застывшими факторами. Кстати, ставший рутинным латинский термин “фактор” (factor) переводится как “движущий, производящий”, т.е. это действие, но никак не предмет. Наиболее часто метафизичность представлена абсолютизацией одного фактора риска (ФР).

Источником эндемии артериальной гипертонии (АГ) в России объявляется повышенное потребление населением поваренной соли, что не соответствует реальным фактическим данным [15]. В генезе первичной АГ, “ключевая роль” отводится первичной (генетически обусловленной) тканевой инсулинорезистентности [16], а нарушение микроциркуляции при АГ рассматривается как ее причина, а не следствие [17]. В Российских национальных рекомендациях по хронической сердечной недостаточности (ХСН) [18] указываются основные “этиологические причины” ее возникновения в виде АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) — в 88% и 56% случаев, соответственно. Это механическое рассуждение опровергается фактами, когда выясняется, что ХСН в структуре ИБС встречается лишь в 25–36%, а при АГ — в 11,7–22% случаях [19, 20].

Демагогически ссылаясь на диалектику [11], приводится общепризнанный “аргумент”, что причиной развития атеросклероза является гиперхолестеринемия, а ИБС — атеросклероз, а все остальные факторы (число которых, как известно, >300) объявляются условиями, которые “сами без атеросклероза не вызовут ишемии” [11]. Надуманность этого подтверждается мировой практикой [21], показывающей, что в 1/3 случаев инфаркт миокарда (ИМ) возникает при отсутствии поражения, в т.ч. и атеросклерозом, коронарных артерий и в 50% случаях развивается при отсутствии гиперхолестеринемии [22]. Остается фактом, что “подавляющее большин-

ство старых людей, имея атеросклероз, не страдают и не умирают от него” [23]. Как показывает статистика, только 6% населения РФ имеют ИБС [24].

Подобное имеет место и при других заболеваниях внутренних органов. В многочисленных исследованиях этиология ЯБ необоснованно сведена к *Helicobacter pylori* (за что была присуждена даже Нобелевская премия) и, соответственно, вся терапия — к эрадикации инфекта. Но факты утверждают иное. ЯБ развивается только у 12% инфицированных *Helicobacter pylori*, и наоборот, ЯБ может развиваться и без всякого участия НР-инфекции, о чем свидетельствует значительное число НР-негативных форм ЯБ, которые встречаются в 20-30% случаев при ЯБ двенадцатиперстной кишки и в 40-50% при ЯБ желудка [25]. В этом отношении И. В. Давыдовский писал: “сведение этиологии как учения о причинно-следственных отношениях к отдельно взятому фактору является религиозной идеей зла, злого духа или нечистой силы...божественного первотолчка” [2].

Исходя из диалектики, следует считать, что причинность есть явление, не только имеющее закономерность, но есть и взаимоотношение противоположностей. Поэтому причинность любой “патологии” следует всегда рассматривать, как итог двух взаимосвязанных противоположностей — “объективных (или внешних)” и “субъективных (или внутренних)” сторон в отношении каждого субъекта наблюдения.

Даже при самой примитивной форме движения материи — механической, этот всеобщий закон диалектики присутствует. По этому поводу И. В. Давыдовский цитирует философа В. И. Ленина: “шар, падающий на песок, делает ямку. Шар — “причина”, ямка — “действие” — так подсказывает рассудочное, некаузальное мышление. Каузальное мышление выдвигает целый комплекс факторов. Не только вес, объем шара и высота падения, но и плотность воздуха, весомость, структура песка, содержание воды в нем, т.е. сопротивление шару, будут со своей стороны “причиной” возникновения ямки и притом данной, а не иной глубины. Легко себе представить и такое сопротивление (плотно слежавшаяся порода), когда “причина” (шар) окажется вообще не действующей очевидным образом” [2].

В биологии механицизм абсолютно неприемлем. Надо понимать, что ребенок как следствие есть итог взаимоотношения двух сторон — мужчины и женщины. Ни тот, ни другой не может быть отдельной причиной (тем более главной, первичной, внутренней или облаченной какой-то иной антропоморфной аранжировкой), что абсолютно метафизично. В медицине, например, атеросклеротическая бляшка не есть итог “действия” одного агрессивного холестерина (что было в метафизическом представлении ученых >100 лет), а необходимо еще и “желание” стенки сосуда (дисфункция эндотелия и т.д.) допустить его в свою структуру.

В итоге, по мнению И. В. Давыдовского: “в сложных биологических явлениях (инфекция, рак, воспаление и т.д.) один единственный фактор никогда не может быть всей причиной; он лишь необходимая часть причины, к тому же не всегда важная” [2]. Это давно подтверждается и ведущими философами, изучающими проблемы причинности. Например, крупнейший специалист по философии медицины В. П. Петленко, в своих исследованиях (на основании >800 источников) показал, что такая простая (линейная, однозначная) причинность — монокаузализм, есть не более чем продукт человеческого ума, искусственно выделяющего и рассматривающего лишь одно (наиболее практически значимое) направление [26].

О релятивизме (абсолютизации относительности) в понимании причинности и полиэтиологичности заболеваний

Неизвестность этиологии подменяется и противоположным явлением — полиэтиологичностью. Эта ошибочное и “застарелое” представление многократно обсуждалось и критиковалось ранее крупнейшими отечественными авторитетами, в т.ч. >100 лет назад И. М. Сеченовым, а также П. Д. Горизонтовым и др. [27]. С лексической точки зрения “множество этиологий” при одном заболевании выглядит достаточно нелепо. В этом отношении используется “термин, ни к чему не обязывающий, как в отношении подлинной этиологии, так и сущности явления” [2]. Упомянутый выше Петленко В. П. находил, что “моноэтиологичность и полиэтиологический вариант... несостоятельны по философским и практическим основаниям” [28]. Тем не менее, эту “полиэтиологическую концепцию” в той или иной благопристойной форме, продолжают поддерживать многие специалисты, в т.ч. академического уровня, в частности при системных заболеваниях соединительной ткани [6]. При этом позитивен переход ряда авторов к ее трактовке как “мультифакторности” при интерстициальных заболеваниях легких [7], к “гетерогенному и полигенному” генезу эссенциального сахарного диабета (СД) [29], к “многофакторной этиологии и полигенных нарушений” при АГ [30].

В целом такое понимание этиологии в значительной части случаев подменяется хаотичной полигенностью. Например, при ХСН называются: ИБС, тахикардия, снижения массы тела, низкая фракция изгнания левого желудочка сердца, возраст и др. [31]. Создание набора, списка, каталога, свода, конгломерата ФР не завершается их интеграцией. “Очевидно, что никакой перечень факторов не создает теории, т.е. биологического обоснования явлений, не раскрывает связей причин и следствий, тем более сущности явлений” [2].

О кондиционализме в познании причинности

Кондиционализм, как и генетика, социология и некоторые другие сферы знаний в отечественной науке, ранее считались буржуазными измышлениями. Кондиционализм (от лат. *condicio* — условие) изна-

чально сформировался в медицине в исследованиях немецкого физиолога Макса Фервона (1910) и проистекал из реально существующего противоречия в медицинской науке, заключающегося в том, что микроб не всегда (закономерно и обязательно) вызывал болезнь [32]. Классический кондиционализм предполагал отказ от употребления термина “причина” и заменял его серией равнозначных условий. Эта концепция обвинялась марксистской идеологией в отрицании объективности причинно-следственной связи, что якобы объективно приводит и к отрицанию нозологии [32]. Но как раз все наоборот. М. Фервон и его последователи в данной концепции уходили от субъективизма, проявившегося в прямолинейном (метафизическом) понимании причинности в виде монокаузализма, которое и по настоящее время “процветает” в медицине [33]. Элементы метафизичности проявляются в ином, в признании “равноценности или абсолютной эквивалентности всех условий” [28]. Это преодолевалось в концепции Г. Геринга (1921), согласно которой предполагалась неоднозначность детерминирующей роли условий и вводится понятие коэффициента действия [14].

Если снять демонизацию рассмотренных выше антропологических терминов, а именно: условие, причина, повод, обстоятельства, предикторы или иную другую искусственную (по сути лишь различную лингвистическую) конструкцию, то правильное обозначить все эти элементы бытия как факторы, т.е. силы, моменты, элементы, действия в явлениях (процессах, событиях) природы. В этом плане концепция ФР, разработанная с 60-х годов XX века, также исходя из неизвестности истинных причин заболеваний [1, 34], соответствует классической теории кондиционализма.

Несмотря на это, на базе концепции ФР выработаны позитивные инструменты, в частности, шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [35], тем не менее, она в значительной мере механически учитывает, т.е. “складирует”, основные ФР: пол, возраст, курение, АГ, повышенный уровень холестерина и т.д. В настоящее время понятно, что значение даже таких “незыблемых” ФР, как избыточная масса тела, курение и диета с избытком жиров (холестерина) воспринималось слишком прямолинейно и механистически [1]. При таком подходе оказывалось, что, основные ФР АГ и атеросклероза только в 50% случаях объясняют развитие заболевания [36].

Одновременно опыт использования шкалы SCORE показал, что даже при механистической (изолированной) оценке ФР их вклад в причинность весьма различен: от нескольких % до многократности риска. Например, при увеличении толщины задней стенки левого желудочка сердца на 1 мм риск смерти увеличивается в 7 раз [37]. Сегодня это обозначают как относительный риск и, таким образом, эти многочисленные данные рискометрии подтверждают теорию

Г. Геринга [14]. Например, имеется различная уязвимость мужчин в плане ИБС, которая определяется в 2-3 раза, а для инсульта в 1,25 выше, чем для женщин; фактор наследственности (при наличии ССЗ у ближайшего родственника <55 у мужчин и <65 лет у женщин) делает риск раннего развития ССЗ выше в 3 раза, если возраст родственников <45 лет — в 6 раз; наличие СД повышает риск смерти у больных ИБС в 3-4 раза; повышение артериального давления (у лиц >50 лет) на каждые 10-20 мм рт.ст. увеличивает риск смерти от ССЗ в 2 раза; психосоциальный стресс (наличие депрессии) увеличивает риск ишемических инсультов более чем в 2 раза [38]. Таким же образом можно оценивать значение и других ФР.

Но оправдались ли надежды на концепцию ФР [39] в профилактике заболеваний? Ее обоснованно критикует целый ряд известных кардиологов (в числе >15) [40-44], которые на основании своих конкретных исследований отметили неудовлетворенность шкалой SCORE, особенно для лиц в самом трудоспособном возрасте — 20-29 и 30-44 лет, где многочисленные шкалы оценки риска в полной мере не применимы, а частота ССЗ увеличилась в 2,6 и 1,6 раза, соответственно [44]. Это позволило им в одном случае высказаться, что идеологии ФР оказалось “...совершенно недостаточно для создания более или менее эффективной стратегии предупреждения сосудистых катастроф” [40].

Напомним также, что недостаточность профилактики ССЗ подтверждаются и данными Росстата за 2000-2012гг [25]. Менее категорично, но в том же направлении, звучат и статьи академика Р.Г. Оганова, что отмечается даже в их названиях: “Достижения и неудачи в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний” [1]; “Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии” [39].

Отсутствие методологической основы понимания причинности, привело к тому, что, спустя более полувека, сегодня вынужденно (под давлением фактов), все-таки сформулирована ключевая идея профилактики, заключающейся не столько в оценке позиций тех или иных отдельных ФР, сколько в оценке общего (т.е. интегративного) кардиоваскулярного риска [35].

Современной наукой с помощью прикладных средств теории вероятности, кибернетики, с использованием математических моделей при анализе биологических систем и законов их взаимодействия показано существование именно стохастического характера соотношения бесконечного числа событий в человеческом организме и его среде [14]. Это, в известной мере, было предвосхищено еще 100 лет тому назад крупнейшим российским патологом Г.В. Шором, который совершенно справедливо (и диалектично) отметил: “в действительности ни один процесс, ни одно положение вещей не обусловлено одной только причиной. Всякое явление зависит от большого числа “условий” и все эти условия одинаково важны, потому что они

одинаково необходимы” (обратим внимание: одинаково важны, но это не значит, что одинаково значимы). “Чем больше какая-нибудь наука оперирует понятиями “причина” и следствие, тем более в примитивной стадии она находится” [45].

Наконец, сошлемся на позицию гения диалектики Г. Гегеля: “...в этом умножении причин, выдвигающихся между нею и окончательным действием, она связывается другими вещами и *обстоятельствами*, так что не то первое, которое признается в этом случае, а лишь все эти *многие причины, вместе взятые* заключают в себе полное действие” [13], т.е. процесс причинности.

Приходится с этим согласиться, как согласиться и с не менее ясным заключением И. В. Давыдовского: “следует вообще отбросить необходимость подразделения этиологических факторов на причины и условия...” [46]. Поэтому прав Г. В. Шор [45] — причин нет. И прав И. В. Давыдовский, утверждавший, что есть причинность как процесс: “этиология (причинность) — это не отдельно взятая вещь; это всегда процесс, отношение вещей на реальных основах их взаимодействия” [46].

О диалектическом представлении причинности (и этиологии) в медицине

Сложность и действительную индивидуальность образования этиологической ситуации в каждом конкретном случае очень схематично и поверхностно (учитывая невозможность “объять необъятное”) покажем на модели ЯБ, памятуя о том, человек и его среда представляют собой диалектическое (единое и противоречивое) единство.

Если взять за основу лишь небольшую группу ФР, значимость которых бесспорна, то к ФР *внешней* среды следует (условно) отнести: сезонность (резкие колебания метеоусловий), психоэмоциональные стрессовые ситуации (чаще хронические, профессионального или внутрисемейного происхождения), физические перегрузки, алиментарные нарушения в виде систематических срывов стереотипа питания (а также еда всухомятку, в спешке и т.д.), нарушения качества (состава) пищи, курение и, наконец, *Helicobacter pylori* [5, 33]. К ФР *внутренней* среды, опустив при этом роль возраста и пола, условно можно отнести: наличие ЯБ у кровных родственников, тип высшей нервной деятельности (возбудимый-тормозной), наличие или отсутствие 0(I) группы крови, гиперреактивность секреторного аппарата желудка, генетически детерминированное увеличение массы его обкладочных клеток, наличие антигенов HLA, вторичный иммунодефицит [5, 33].

Конечно, вклад каждого из этих 13 ФР (6 внешних и 7 внутренних) колеблется от 10% (гиперреактивность секреторного аппарата желудка — 10-40%) до 3-4 кратного риска (ЯБ у кровных родственников). И при этом следует понимать, что каждый из указанных элементов сам по себе может ничего не значить, и служить лишь “кофактором”. Все они в отдельности, безусловно,

повышают риск развития ЯБ, но не приводят к фатальной ее неизбежности [5, 33]. В целом, известно, по данным модельного анализа, что в развитии ЯБ 39% (32-47%) связано с внутренними или генетическими факторами, 61% (53-68%) — с факторами внешней среды, в т.ч. с *Helicobacter pylori* [5].

По законам математики (формула — факториал), вытекает, что при наличии 2 элементов (как в пространственном, так и временном отношении) возможны лишь 2 варианта их сочетаний (и взаимосвязи), при 3 элементах — 6 вариантов, при 4 — 24, а при, обозначенных, 6 внешних — 720, а 7 внутренних — 5040. Учет всей совокупности 13 названных ФР ЯБ число вариантов сочетаний составит 20 922 789 888 000. Именно в каком-то из этих конкретных вариантов (как этиологической ситуации) у конкретного пациента появится следствие в виде развития ЯБ. Это еще раз подтверждает давнюю истину об индивидуальности организма, которая существует не только в плане генотипа и фенотипа, но и в плане этиологии. Здесь уместно высказывание В. Х. Василенко, что “причины возникновения большинства болезней известны довольно широко. Но почему-то некоторые люди не болевают при тех же условиях жизни, которые ведут к гибели других?” [13].

Об определении причинности (и этиологии) в медицине

Практический опыт использования современных информационных технологий, в частности, многофакторного дискриминантного анализа и построения математической модели того или иного заболевания, показал доступность решения этой задачи. Была получена высокая достоверность прогноза, достигавшего 99% и 100%, при ИБС, ИМ и ряде других ССЗ. Это удалось достичь при использовании $\geq 120-150$ факторов, что для практики избыточно. Для практических целей были предложены варианты с меньшим числом факторов (7-15), но при неизбежном снижении надежности результата до 85-93% [47].

И. П. Павлов во многом предвидел такую возможность >100 лет назад. “Вся жизнь от простейших до сложнейших организмов, включая, конечно, и человека, есть длинный ряд все усложняющихся до высочайшей степени уравниваний внешней среды. Придет время, пусть отдаленное, когда математический анализ, опираясь на естественно научный, охватит величественными формулами уравнений все эти уравнивания, включая в них, наконец, и самого себя” [3].

Согласны, что сущность причинности раскрывается таким универсальным законом диалектики как “*единство многообразия*”, ярким примером которого является сам человеческий организм. Было предложено следующее определение причинности как явления более широкого, чем этиология [48].

Причина (причинность) есть диалектическое (неразрывное, интегративное) “единство многообра-

зия” (т.е. единство множественного числа качественно многообразных, взаимовлияющих и усиливающих по принципу синергизма) факторов, явлений, находящихся в каждом конкретном случае в определенном соотношении, которые, достигнув “критической массы”, неизбежно (закономерно) порождают следствие.

Этиология, как частный случай причинности, — это “критическая масса” факторов известных в отношении конкретной нозологии (например, как показано выше, при ЯБ и ИБС) и применительно к конкретному лицу. Не проводится разделение на внешние и внутренние факторы, поскольку теоретически следует допускать вероятность получения “критической массы” (взятой за 100%), например, при наличии их значимости во внешней среде на 90%, а внутренней только на 10%. Но эта же “критическая масса” может быть получена и при обратном или каком-то ином соотношении всего комплекса факторов. Вспомним утверждение С. П. Боткина: “болезнь вызывают не только явные вредоносные воздействия среды..., но — при изменении реактивности большого и обычные физиологические раздражители” [49].

Такое понимание причинно-следственной связи явлений позволяет понять известные каждому врачу клинические случаи, и нередко труднообъяснимые, когда так называемые “не основные” или “малые” ФР в своей совокупности, достигнув известной “критической массы”, приводили к заболеванию и, наоборот, при наличии основных (“ведущих”) ФР

не всегда развивалась патология. Математически это было уже давно показано философом В. П. Петленко в соавторстве с врачами при диагностике ЯБ, когда только специфические признаки давали 55-60% точности диагноза [50].

Истины и факты имеют свойство не стареть, а со временем — лишь уточняться или извращаться. Опыт предыдущей медицинской науки не только теоретический, но и практической, по-видимому, до сих пор во многом оказывается напрасен, если его не знаем (или не принимаем). История не прощает ее забвения.

Заключение

Заклячая статью, согласимся с И. В. Давыдовским, что, если “...этиология болезней станет достаточно полным знанием, отражающим подлинные отношения причин и следствий, тогда и успехи медицины превзойдут все ее прошлое. Профилактическая и этиологическая медицина станут синонимами” [2].

При нарастании информации есть два способа ее усвоения — логического (философского) подхода и применения математических законов, имеющих не меньшую всеобщность, чем законы биологии и философии. Медицина далека от математики, но существующий опыт математического моделирования показывает значимость порой совершенно неспецифических признаков и интегративного видения элементов этиологии определенного заболевания, успешность которого, по опыту, достигает специфичности 97-100%.

Литература

- Oganov RG, Maslennikova GY. Achievements and failures in the prevention of cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 1: 4-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Достижения и неудачи в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 1: 4-7).
- Davydovsky IV. Causality problems in medicine. Etiology. M.: Medicine; 1962. 175 p. Russian (Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине. Этиология. М.: Медицина; 1962. 175 с).
- Pavlov IP. Estestvoznaniye and brain. Sobr. soch. t III, book 1. M.: 1925. Russian (Павлов И. П. Естествознание и мозг. Собр. соч. т III, кн. 1. М.: 1925).
- Chazov EI. A view from the past to the future. Terapevticheskiy arkhiv 2004; 6: 8-12. Russian (Чазов Е. И. Взгляд из прошлого в будущее. Тер архив 2004; 6: 8-12).
- Tsimmerman YaS. Problems of an etiology and pathogenesis of stomach ulcer: re-reading V.H. Vasilenko. Klinicheskaya meditsina 2011; 1: 14-9. Russian (Циммерман Я. С. Проблемы этиологии и патогенеза язвенной болезни: перечитывая В. Х. Василенко. Клин мед 2011; 1: 14-9).
- Rheumatology: national management. / Ed. E. L. Nasonov, V. A. Nasonova. M.: GEOTAR-MEDIA; 2008. — 720 p. Russian (Ревматология: национальное руководство. / Ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с).
- Interstitial diseases of lungs. The management for doctors. / Ed. M. M. Ilkovich, A. N. Kokosov. St. Petersburg: Nordmedizdat; 2005. 560 p. Russian (Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей. / Ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. Санкт-Петербург: Нордмедиздат; 2005. 560 с).
- Gastroenterology: national management. / Ed. V. T. Ivashkin, T. A. Lapina. M.: GEOTAR-MEDIA; 2008. 704 p. Russian (Гастроэнтерология: национальное руководство. / Ред. В. Т. Ивашкина, Т. А. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 704 с).
- Causality. Philosophical encyclopedia. M.: Publishing house “Soviet encyclopedia”, 1967, T. 4. Page 371-6. Russian (Причинность. Философская энциклопедия. Москва: Из-во “Советская энциклопедия”; 1967, Т. 4. С. 371-6).
- Medicine philosophy. / Ed. Shevchenko YuL, Russian Academy of Medical Science 2004. Moscow. GEOTAR-MED publishing house of 2004 — 480 p. Russian (Философия медицины. / Под ред. РАМН Шевченко Ю. Л., 2004. Москва: Издательский дом “ГЭОТАР-Мед”; 2004 — 480 с).
- Karpin VA. Philosophical bases of the general theory of pathology: principle of similarity. Achievements of modern natural sciences 2005; 3: 22-5. Russian. (Карпин В. А. Философские основания общей теории патологии: принцип подобия. Успехи современного естествознания 2005; 3: 22-5).
- Proshutin VL. About philosophical criteria of the cause and effect relations and the principles of their medicolegal assessment. Medical examination and right 2013; 2: 3-4. Russian (Прошутин В. Л. О философских критериях причинно-следственных отношений и принципах их судебно-медицинской оценки. Медицинская экспертиза и право 2013; 2: 3-4).
- Vasilenko VH. To discussion about the concept of an illness and the related questions. Klinicheskaya meditsina 1976; 12: 114-24. Russian (Василенко В. Х. К дискуссии о концепции болезни и сопутствующих вопросах. Клин мед 1976; 12: 114-24).
- Bogomolov DV, Bogomolova IN. Rol and prospect of use of applied logic in modern forensic medicine (to a modern paradigm of methodology of science). Medical Examination problems 2002; 3: 5-8. Russian (Богомолов Д. В., Богомолова И. Н. Роль и перспектива использования прикладной логики в современной судебной медицине (к современной парадигме методологии науки). Проблемы экспертизы в медицине 2002; 3: 5-8).
- Beldyaev SN. Once again about “endemiya” of an arterial hypertension in Russia and “new” approaches to its prevention. Klinicheskaya meditsina 2010; 3: 77-8. Russian (Бельдяев С. Н. Еще раз об “эндемии” артериальной гипертонии в России и “новых” подходах к ее профилактике. Клин мед 2010; 3: 77-8).
- Abasova A. I., Dashdamirov R., Bakhshaliyev A. B. Arterial hypertension and metabolic syndrome. Features of antihypertensive therapy. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 4: 107-9. Russian (Абасова А. И., Дашдамиров Р., Бахшалиев А. Б. Артериальная гипертония и метаболический синдром. Особенности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 4: 107-9).
- Podzolkov VI, Bulatov VA. Violations of microcirculation at arterial hypertension: reason, consequence or one more “vicious circle”? Heart: the magazine for the practicing doctors 2005; 3: 132-7. Russian (Подзолков В. И., Булатов В. А. Нарушения микро-

- циркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один "порочный круг"? Сердце: журнал для практикующих врачей 2005; 3: 132-7).
18. National recommendations of VNOK and OASN about diagnostics and treatment of HSN (third revision). Heart Failure 2010; 1: 3-62. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная Недостаточность 2010; 1: 3-62).
19. Shakirova RM, Galyavich AS, Kamalov GM. The prevalence of cardiovascular diseases and diabetes in the Republic of Tatarstan and their interrelation with symptoms of heart failure. Heart Failure 2005; 2: 72-3. Russian (Шакирова Р.М., Галаявич А.С., Камалов Г.М. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в республике Татарстан и их взаимосвязь с симптомами сердечной недостаточности. Сердечная Недостаточность 2005; 2: 72-3).
20. Otrokhova EV, Mareev VYu. Epidemiological and etiologic features of patients with heart failure. Heart Failure 2007; 2: 69-75. Russian (Отрохова Е.В., Мареев В.Ю. Эпидемиологические и этиологические особенности больных сердечной недостаточностью. Сердечная Недостаточность 2007; 2: 69-75).
21. Maximov NI, Dimov AS, Multanovsky BL, et al. About some actual and methodological contradictions in ideas of cardiac (coronary) pathology (literature review). Practical medicine 2013; 3: 14-20. Russian (Максимов Н.И., Димов А.С., Мультиановский Б.Л. и др. О некоторых фактических и методологических противоречиях в представлениях о кардиальной (коронарной) патологии (обзор литературы). Практическая медицина 2013; 3: 14-20).
22. Zhuravlev Yul, Nazarenko GI, Ryzanov VV, et al. A new method of the analysis of risk of coronary heart disease with use of genomic and computer technologies. Cardiology 2011; 2: 19-25. Russian (Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В. и др. Новый метод анализа риска ишемической болезни сердца с использованием геномных и компьютерных технологий. Кардиология 2011; 2: 19-25).
23. Davydovsky IV. Gerontology. M.: Medicine; 1966. 300 p. Russian (Давыдовский И.В. Геронтология. М.: "Издательство Медицина"; 1966. 300 с).
24. Dimov AS, Maximov NI. The rationale for a systematic approach to the prevention of sudden cardiac death as a possible way of solving the problem of super-mortality in Russia (literature review). Part 1. Cardiovascular aspects of the high death rate in Russia: situation analysis and prevention opportunities. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 2: 98-104. Russian (Димов А.С., Максимов Н.И. К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы). Часть 1. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 2: 98-104).
25. Tsimmerman YaS. Discussion regarding the article Prof. Maeva I.C. et al. "Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection". Klinicheskaya meditsina 2014; 5: 74-9. Russian (Циммерман Я.С. Дискуссия по поводу статьи проф. Маева И.В. и соавт. "Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*" Клин мед 2014; 5: 74-9).
26. Petlenko VP. Filosofiya i medicina. Arkhiv patologii 1982; 4: 3-8. Russian (Петленко В.П. Философия и медицина. Архив патологии 1982; 4: 3-8).
27. Vertkin IM. About a poliologiizm and the cause and effect relations. Pathological physiology and experimental therapy. 1982; 2: 87-9. Russian (Верткин И.М. О полиэтиологии и причинно-следственных отношениях. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 1982; 2: 87-9).
28. Petlenko VP, Strukov AI, Khmelnytsky OK. Determinizm and the theory of causality in pathology. M.: Medicine; 1978. 216 p. Russian (Петленко В.П., Струков А.И., Хмельницкий О.К. Детерминизм и теория причинности в патологии. Москва: Медицина; 1978. 216 с).
29. Balabolkin MI. Urgent problems of modern endocrinology. Quality of life. Medicine. 2006; 3: 10-14. Russian (Балаболкин М.И. Неотложные проблемы современной эндокринологии. Качество жизни. Медицина 2006; 3: 10-14).
30. Gogin EE. Gipertonicheskaya illness. M.: News, 1997. 400 p. Russian (Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М.: Известия, 1997. 400 с).
31. Ilyukhin OV, Ilyukhina MV, Lopatin YuM. Prognostic importance of speed of distribution of a pulse wave at patients with chronic heart failure of an ischemic etiology. Heart Failure 2009; 3: 145-7. Russian (Илюхин О.В., Илюхина М.В., Лопатин Ю.М. Прогностическая значимость скорости распространения пульсовой волны у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная Недостаточность 2009; 3: 145-7).
32. Konditsionalizm. Philosophical encyclopedia. M.: "The Soviet encyclopedia", 1967, T 4. Page 41-2. Russian (Кондиционализм. Философская энциклопедия. Москва: Изд-во "Советская энциклопедия"; 1967, Т 4. С. 41-2).
33. Tsimmerman YaS, Dimov AS. Problem of an etiology of diseases of internals (medicobiological aspect). Klinicheskaya meditsina 2013; 10: 4-11. Russian (Циммерман Я.С., Димов А.С. Проблема этиологии заболеваний внутренних органов (медико-биологический аспект). Клин мед 2013; 10: 4-11).
34. Oganov RG, Maslennikova GYa. Vklad kardiovaskular and other noninfectious diseases in health of the population of Russia. Heart: the magazine for the practicing doctors 2003; 2: 58-61. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. Сердце: журнал для практикующих врачей 2003; 2: 58-61).
35. National recommendations about cardiovascular prevention. Cardiovascular therapy and prevention 2011; 6. Appendix 2. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 6. Приложение 2).
36. Parkhanyuk EV, Katz AYa. All-pathological regularities and problems of prevention and treatment of atherosclerosis and hypertensive illness. Klinicheskaya meditsina 2012; 1: 80-1. Russian (Парханюк Е.В., Кац А.Я. Общепатологические закономерности и проблемы профилактики и лечения атеросклероза и гипертонической болезни. Клин мед 2012; 1: 80-1).
37. Nazarenko GI, Anokhin VN, Kuznetsov EA, et al. Cardiovascular markers of aging, their value at coronary heart disease. Russ J Cardiol 2005; 4: 47-52. Russian (Назаренко Г.И., Анохин В.Н., Кузнецов Е.А. и др. Кардиоваскулярные маркеры старения, их значение при ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал 2005; 4: 47-52).
38. Vorobyova EN, Schumacher GI, Horeva MA, et al. Disfunktion an endoteliya — a key link in pathogenesis of atherosclerosis. Russ J Cardiol 2010; 2: 84-91. Russian (Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А. и др. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза. Российский кардиологический журнал 2010; 2: 84-91).
39. Oganov RG. Unfulfilled hopes and paradoxes of preventive cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 8: 4-9. Russian (Оганов Р.Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8: 4-9).
40. Shirokov EA. Haemodynamic crises from a synergetics position. Klinicheskaya meditsina 2011; 5: 4-9. Russian (Широков Е.А. Гемодинамические кризы с позиции синергетики. Клин мед 2011; 5: 4-9).
41. Katamadze NO, Berstein LL, Grishkin YuN. Diagnosis of subclinical atherosclerosis as element of modern strategy of stratification of cardiovascular risk. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 2: 76-84. Russian (Катамадзе Н.О., Берштейн Л.Л., Гришкин Ю.Н. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 2: 76-84).
42. Urazalina SG, Rogoz AN, Balakhonova TV, et al. Znacheniye of markers of preclinical defeat of a wall of a carotid for determination of size of cardiovascular risk on a scale of Recommendations of EOAG/EOK (2003,2007, 2009). Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 4: 14-20. Russian (Уразалина С.Ж., Порожа А.Н., Балахонova Т.В. и др. Значение маркеров доклинического поражения стенки сонной артерии для определения величины сердечно-сосудистого риска по шкале Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК (2003, 2007, 2009). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 4: 14-20).
43. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as risk factor of cardiovascular complications. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 3: 82-6. Russian (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 3: 82-6).
44. Zwolinska EY, Aleksandrov AA. Assessment risk of cardiovascular disease in young adults. Cardiolgia 2010; 8: 37-45. Russian (Зволинская Е.Ю., Александров А.А. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста. Кардиология 2010; 8: 37-45).
45. Shor GV. About death of the person (introduction to thanatology). Leningrad, Publishing house of KUBUCH, 1925; 270 p. Russian (Шор Г.В. О смерти человека (введение в танатологию). Ленинград. Изд-во КУБУЧ 1925; 270 с).
46. Davydovsky IV. General pathology of the person. M.: Medicine; 1969; 611 p. Russian (Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: "Издательство Медицина" 1969; 611 с).
47. Dimov AS, Maximov NI. The rationale for a systematic approach to the prevention of sudden cardiac death as a possible way to solve the high death rate in Russia (literature review). Part II. Some shortcomings of existing systems for the prevention of cardiovascular mortality and possible ways of overcoming them. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 6: 34-40. Russian (Димов А.С., Максимов Н.И. К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы). Часть II. Некоторые недостатки существующих систем профилактики сердечно-сосудистой смертности и возможные пути их преодоления. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 6: 34-40).
48. Leshchinskiy LA, Dimov AS, Maximov NI. Clinical and methodological aspects of an etiology of coronary heart disease (review) Klinicheskaya meditsina 2006; 10: 11-6. Russian (Лещинский Л.А., Димов А.С., Максимов Н.И. Клинические и методологические аспекты этиологии ишемической болезни сердца (обзор) Клиническая медицина 2006; 10: 11-6).
49. Botkin SP. Kurs of clinic of internal diseases and clinical lectures. T.1. M.: GIML; 1950. 336 p. Russian (Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. Т.1. М.: ГИМЛ; 1950. 336 с).
50. Petlenko VP, Baranovsky Ayu. Methodological bases of forecasting in medicine. Klinicheskaya meditsina 1992; 1: 3-9. Russian (Петленко В.П., Барановский А.Ю. Методологические основы прогнозирования в медицине. Клиническая медицина 1992; 1: 3-9).

Актуальные вопросы классификации ожирения

Самородская И. В.¹, Болотова Е. В.², Бойцов С. А.¹

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО “Кубанский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Краснодар, Россия

Целью настоящего обзора является анализ современных классификаций ожирения, рассматриваемых с точки зрения стратификации риска сердечно-сосудистых (ССЗ) и метаболических заболеваний, оценки влияния на риск осложнений и отдаленный прогноз (смертность). Новая классификация ожирения AACE/ACE (2014) позволяет сконцентрировать внимание и начать многофакторную коррекцию веса именно у лиц с наибольшим риском развития осложнений и ухудшения состояния здоровья. Вместе с тем, в условиях дефицита времени, отведенного врачу первичного звена на осмотр пациента, а также необходимости проведения дополнительных к программе диспансеризации исследований, использование данной классификации проблематично. К настоящему времени не получено убедительных доказательств того, что ИМТ 25-35 кг/м² без учета метаболических изменений, окружности талии (ОТ), соотношения жира и мышечной ткани является фактором риска (ФР) более высокой сердечно-сосудистой смер-

ности (по сравнению с нормальным ИМТ) в долгосрочной перспективе. В настоящее время существует целый ряд определений метаболически здорового ожирения (МЗО), в которых используются различные критерии оценки здорового метаболизма. Соответственно, будущие исследования должны сосредоточиться на разработке единого определения МЗО и выделения контингентов, наиболее подверженных высокому риску развития ССЗ и метаболических заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, классификация, метаболически здоровое ожирение.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(4): 103–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-103-110>

Поступила 09/04-2015

Принята к публикации 25/05-2015

Current issues of obesity classification

Samorodskaya I. V.¹, Bolotova E. V.², Boytsov S. A.¹

¹FSBI “State Scientific-Prevention Center of the Prevention Medicine” of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia; ²SBEI HPE “Kubanskiy State Medical University” of the Healthcare Ministry. Krasnodar, Russia

The main aim of the review is analysis of recent obesity classifications, taken from the viewpoint of cardiovascular diseases (CVD) risk stratification and metabolic diseases, evaluation of the complication risk and long-term prognosis (mortality). Novel obesity classification of AACE/ACE (2014) concentrates the attention on and makes it to begin multifactorial weight correction for the persons with the highest risk of complication development and worsening of the health state. However, in time deficiency conditions of the primary healthcare physician's practice, and necessity of additions for the screening programmes, usage of the classification is problematic. Recently there is no convincing evidence for that BMI 25-35 kg/m² without mention of metabolic

changes, waist circumference (WC), fat-muscle ration, is itself a risk factor (FR) of higher cardiovascular mortality (comparing to normal BMI) in long-term prognosis. Recently there is a row of metabolically healthy obesity (MHO) definitions which use different criteria for the evaluation of healthy metabolism. Hence further studies shall focus on the development of unified MHO definition and selection of groups that are at the most risk of CVD and metabolic diseases.

Key words: obesity, classification, metabolically healthy obesity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(4): 103–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-4-103-110>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МЗО — метаболически здоровое ожирение, МНЗО — метаболически нездоровое ожирение, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска.

Рост распространенности ожирения в последние десятилетия является актуальной медико-социальной проблемой, увеличивающей расходы на медицинскую помощь и ухудшающей качество жизни пациентов. Ожирение — независимый фактор риска (ФР) для ряда хронических неинфекци-

онных заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых (ССЗ), являющихся ведущей причиной смертности населения [1-3]. Индекс массы тела (ИМТ) в настоящее время является наиболее простым, надежным, скрининговым критерием для оценки нормальной, избыточной массы тела и ожи-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (961) 509-79-33

e-mail: bolotova_e@mail.ru

[Самородская И. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории, Болотова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии №1 ФПК и ППС, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

рения. Вместе с тем, данные ряда исследований свидетельствуют об отсутствии доказательств негативного воздействия избыточной массы тела и ожирения I степени, оцениваемых на основании ИМТ, на течение болезни, развитие ряда жизнеугрожающих осложнений и преждевременной смерти от них [4-7]. К настоящему времени опубликовано значительное количество исследований, в которых в той или иной степени, рассматривается новая концепция оценки нормального и патологического веса тела, с учетом ИМТ, окружности талии (ОТ), метаболических процессов и имеющейся у пациента патологии органов и систем [8-11].

Поэтому целью настоящего обзора явился анализ современных классификаций ожирения, рассматриваемых с точки зрения стратификации риска ССЗ и метаболических заболеваний, оценки влияния на риск осложнений и отдаленный прогноз (смертность).

Классификация ожирения на основе ИМТ

Сегодня в большинстве клинических рекомендаций профессиональных сообществ, существующих во многих странах мира, в т.ч. в России, для оценки избыточного веса и ожирения используется классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2004) [12]. Классификация основана на определении ИМТ и согласно этой классификации ИМТ $\geq 18,5 \leq 24,9$ кг/м² считается нормальным, а ≥ 40 кг/м² свидетельствует о “болезненном (морбидном)” ожирении (таблица 1).

Именно такие цифры ИМТ (25,00-29,99 кг/м² — избыточный ИМТ и ИМТ ≥ 30 кг/м² — ожирение) рекомендуют использовать АНА/ACC/TOS, (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society), США, 2014 [13], VA/DoD (Department of Veterans Affairs, Department of Defense), США, 2014 [14], NHMRC (National Health and Medical Research Council), Австралия, 2013 [15], AND (Academy of Nutrition and Dietetics), США, 2014 [16], EES (Европейское Endocrine Society), 2015 [17] в качестве критерия ожирения при проведении

скрининга среди лиц >18 лет с целью выявления взрослых с повышенным риском смерти от всех причин. В то же время, на основании результатов проспективных исследований, выполненных в разных странах мира, и среди людей с характерными этническими особенностями строения тела было установлено, что ИМТ далеко не всегда коррелирует с риском смерти от всех причин и от ССЗ. В исследованиях не удалось выявить идеального точечного значения ИМТ в прогностическом плане [18, 19].

Напротив, ИМТ демонстрирует U- или J-образную взаимосвязь с клиническими исходами и смертностью. Такая обратная зависимость в литературе получила название “парадокс ожирения”, т.к. как пациенты с избыточным ИМТ, страдающие ССЗ, имеют лучшую выживаемость и меньшее число сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, имеющими нормальный или сниженный ИМТ [20, 21]. В исследовании [22] было показано, что скорректированное отношение рисков, касающихся ожирения и смертности от всех причин, составило 1,24 — 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11-1,39. Скорректированные показатели риска при сравнении пациентов с ожирением и без ожирения с наличием или отсутствием ССЗ составили 0,79 — 95% ДИ 0,68-0,91 и 1,30 — 95% ДИ 1,12-1,50, что указывает на защитную роль ожирения у пациентов с ССЗ. В крупном, проспективном, когортном исследовании The Adventist Health Study 2, в которое были включены верующие — адвентисты 7 дня, не употребляющие алкоголь, мясо, табак, не выявлено увеличения риска смертности при избыточном ИМТ, но риск преждевременной смерти был выше среди лиц с ожирением. При многофакторном анализе с учетом возраста, особенностей пищевых привычек и физических нагрузок установлено сокращение ожидаемой продолжительности жизни на 6,2 года (95% ДИ 2,8-10,2) у женщин с ИМТ $>30,8$ кг/м² по сравнению с референсным ИМТ, а у мужчин с аналогичным ИМТ — на 5,9 лет (95% ДИ 2,1-9,5) [23].

Многочисленные исследования показали обратную зависимость между ИМТ и прогнозом ишемической болезни сердца (ИБС) [18]. В мета-анализе [19] — 97 исследований, 2,88 млн. человек, показано, что отдаленная выживаемость среди пациентов с избыточным ИМТ и ожирением I степени выше, чем среди пациентов с нормальным ИМТ, в то время, как среди пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² риск преждевременной смерти возрастал почти на 30% [19].

В рекомендациях ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement), США, 2013 [24] и рекомендациях Европейского общества кардиологов (2012) [25] указывается, что ИМТ не является надежной оценкой наличия жировой ткани и может как переоценивать, так и недооценивать ее содержание.

Таблица 1
Классификация ИМТ (ВОЗ, 2004)

	ИМТ (кг/м ²)
Недостаток веса	<18,50
Тяжелая кахексия	<16,00
Кахексия средней степени	16,00-16,99
Снижение веса	17,00-18,49
Нормальные значения	18,50-24,99
Избыточный вес	25,00-29,99
Ожирение	$\geq 30,00$
1 степень	30,00-34,99
2 степень	35,00-39,99
3 степень	$\geq 40,00$

Таблица 2

Классификация ожирения (WGO, 2011)

			Ожирение		
			1	2	3
	Норма	Избыточный вес			
		Западные страны			
ИМТ, кг/м ²	25,0-26,9	27,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9	≥40
ОТ, см					
Мужчины	94-102	94-102	≥102	≥102	
Женщины	80-88	80-88	≥88	≥88	
		Страны Азии			
ИМТ, кг/м ²	23,0-24,9	25,0-29,9	30,0-34,9	≥35	≥35
		ОТ, см			
Мужчины	<90	<90	≥90	≥90	
Женщины	<80	<80	≥80	≥80	

Классификация ожирения с учетом ИМТ, ОТ, пола и этнической принадлежности

В ряде исследований показано, что не любое, а именно абдоминальное ожирение: ОТ >88 см у женщин и >102 см у мужчин, повышает риск развития хронических заболеваний и смерти, в первую очередь от сердечно-сосудистых событий. В рекомендациях ICSI, США, 2013 [24], рекомендациях Европейского общества кардиологов (2012) [25], рекомендациях NHMRC (Австралия, 2013) [15], АНА/ACC/TOS (США, 2014) [13], AND, США, 2014 [16], NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Великобритания, 2014 [26], VA/DoD, США, 2014 [14] отмечается, что для корректной оценки веса тела и степени наличия ожирения целесообразно использовать сочетанную оценку веса на основании ИМТ и ОТ или индекса ОТ/окружность бедра.

WGO (World Gastroenterology Organisation), 2011 [27] предлагает классификацию ожирения в зависимости от ИМТ, ОТ, пола и принадлежности к этнической группе (таблица 2).

Классификация веса с учетом метаболизма

В настоящее время существует целый ряд определений, которые связывают метаболизм и ожирение. В литературе существует описание, по меньшей мере, 15 различных синдромов, связывающих ожирение с нарушением метаболизма, в т.ч. атеротромбогенный синдром, синдром пивного живота, сердечно-сосудистый метаболический синдром, хронический сердечно-сосудистый синдром с кластеризацией по факторам риска, смертельный квартет — ожирение, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия, дисгармональный квартет, дисметаболический синдром, дисметаболический синдром Х, синдром инсулинорезистентности, синдром дислипидемии, метаболический синдром (МС), МС Х, множественный МС, синдром Ривена [28].

Одновременно появился термин метаболически здоровое ожирение (МЗО), для оценки которого используются различные критерии. Понятие “метаболически здоровое ожирение” (“metabolically healthy obesity”) является новой концепцией для стратификации пациентов с высоким риском ССЗ и метаболических заболеваний. Результаты клинических и фундаментальных исследований показывают, что у пациентов с МЗО отсутствуют повышенный риск смертности, повышенный риск ССЗ или сахарного диабета 2 типа (СД-2) по сравнению с контрольной группой, имеющей нормальную массу тела [8, 11, 29, 30]. Фенотипы “метаболически здорового ожирения” (“metabolically healthy obesity”), метаболически нездорового ожирения — “metabolically unhealthy obesity” (МНЗО) и nonobesity (нормальный ИМТ) были предложены еще в 1980-е гг. прошлого века [29]. Фенотип МЗО отражает благоприятный метаболический профиль, характеризующийся высоким уровнем чувствительности к инсулину, низким уровнем заболеваемости АГ, благоприятным липидным профилем, удовлетворительным распределением жира и низким уровнем системных воспалительных реакций [31-34]. В настоящее время исследователи сходятся во мнении, что разработка критериев фенотипов ожирения представляет собой важный инструмент, который может быть использован для оценки вклада различных типов распределения жировой ткани в развитие ССЗ и метаболических заболеваний. Некоторые исследователи используют концепцию фенотипа МЗО как взаимозаменяемое понятие инсулинчувствительного ожирения [35].

Фенотипы ожирения являются результатом взаимодействия генетических, экологических и поведенческих факторов, каждый из которых влияет на распределение и накопление висцерального жира, резистентность к инсулину, которые являются основными этиологическими факторами, способствующими развитию МНЗО [34]. Пластичность жировой ткани может быть главным фактором, дифференци-

рующим “здоровое” ожирения от “нездорового”. Масса висцерального жира у инсулинрезистентных лиц, страдающих ожирением, независимо связана с ИМТ и жировой массой тела [36, 37]. Лица с МЗО демонстрируют большую долю подкожного жира по сравнению с МНЗО субъектами [38]. Когда потребление калорий превышает их расход, то положительный баланс с накоплением энергии в жировой ткани часто вызывает гипертрофию адипоцитов и накопление висцеральной жировой ткани, которые могут запускать метаболические и иммунные реакции, способствующие развитию АГ, дислипидемии, СД-2 [39]. По мнению [40], важнейшее значение в развитии фенотипов МЗО и МНЗО имеет белая жировая ткань. Таким образом, концепция фенотипа МЗО является важным средством для стратификации пациентов с высоким риском ССЗ и метаболических заболеваний. Соответственно, будущие исследования должны сосредоточиться на разработке единого определения МЗО и выделения контингентов, наиболее подверженных высокому риску ССЗ и метаболических заболеваний [11].

Классификация на основе объема, функции и распределения жировой ткани

Фактически такой классификации еще нет, несмотря на то, что многие специалисты, сходятся во мнении, что для оценки ожирения необходимо знать эти параметры. Например, для диагностики объема жировой ткани ESC (2012) предлагает использовать ряд дополнительных лабораторных, инструментальных и физикальных методов [25].

Жировая масса, распределение жира и количество адипоцитов являются наследственными признаками, где гены составляют от 25% до 70% от наблюдаемой изменчивости [41]. Показано, что распределение жира и различия в секреторных свойствах адипоцитокинов жировых депо, вероятно, играют важную роль в формировании фенотипа МНО [42, 43]. Жировая ткань приобретает иммунологические свойства при инфильтрации в нее активированных макрофагов, нейтрофилов и Т- и В-клеток [44]. МНО характеризуется более благоприятным профилем системного воспаления, меньшей массой висцерального жира, меньшей инфильтрацией макрофагами жировой ткани и меньшим размером адипоцитов клеток [45].

Патологическое ожирение, которое называют адипозопатией, связано с негативным влиянием на состояние здоровья. С его точки зрения адипозопатия аналогична таким состояниям, как кардиомиопатия, энцефалопатия, офтальмопатия, ретинопатия, энтеропатия и т.д. Если рассматривать “кардиомиопатию” как “болезнь”, в которой имеет место патологическое увеличение размеров сердца с нарушением его функции, то точно так же, адипозопатия отражает “болезнь”, проявлениями которой являются патологическое увеличение размеров

жировых клеток, нарушение их функционирования: дисфункция эндоплазматической сети и митохондрии адипоцитов, увеличение объема свободных жирных кислот, увеличение лептина, снижение адипонектина, и увеличение минералокортикоидов, и увеличение объема жировой ткани в области висцеральных органов, перикарда, периваскулярном пространстве, что и ведет к неблагоприятным клиническим последствиям [39].

В рекомендациях AACE/ACE (The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology, The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology), США, 2014, предлагается рассмотреть возможность замены термина “ожирение” на термин “хроническое заболевание, обусловленное избыточным накоплением жировой ткани” ABCD (“adiposity-based chronic disease”). Избыточным предлагается считать накопление жировой ткани в организме у мужчин >10-15%, у женщин >20-25% от массы тела [46].

Классификация, основанная на ИМТ и комплексной оценке состояния здоровья

В рекомендациях AACE/ACE, США, 2014 предлагается перейти от количественной оценки ожирения на основе ИМТ — подход, ориентированный на ИМТ, к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний — подход, ориентированный на осложнения. В тех случаях, когда ИМТ выше нормальных значений, но отсутствуют заболевания, ассоциированные с ожирением, рекомендуется не рассматривать такое состояние как заболевание (ожирение) [46].

Согласно рекомендациям ICSI (2013, США), оценку состояния здоровья необходимо проводить одновременно с оценкой ИМТ [24]. Такая оценка включает клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования для выявления симптомов и заболеваний, ассоциированных с ожирением или усугубляющих риск развития жизнеугрожающих осложнений (таблица 3). К таким признакам, согласно рекомендациям, относятся величина ОТ, ИБС (наличие в анамнезе инфаркта миокарда, и/или стентирования, и/или коронарного шунтирования, и/или острого коронарного синдрома), заболевания периферических сосудов (облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей), аневризма брюшного отдела аорты, симптоматический стеноз сонных артерий, СД-2, синдром обструктивного апноэ, курение, АГ, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) >130 мг/дл, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) <40 мг/дл для мужчин и <50 мг/дл для женщин, семейный анамнез — преждевременная смерть от ИБС, возраст ≥65 лет для мужчин и ≥55 лет для женщин (или менопауза).

Таблица 3

Классификация риска заболеваний, ассоциированных с ожирением (ICSI 2013, США)

ИМТ, кг/м ²	ОТ Мужчины >102 см ОТ Женщины >88 см	ОТ Мужчины <102 см ОТ Женщины <88 см
<18,5	-	-
18,5-24,9	-	-
25,0-29,9	Умеренный	Высокий
30,0-34,9	Высокий	Очень высокий
35,0-39,9	Очень высокий	Очень высокий
≥40	Чрезвычайно высокий	Чрезвычайно высокий

Таблица 4

Классификация ожирения AACE/ACE, 2014

Диагноз	Антропометрические данные	Коморбидная патология
Нормальный вес	ИМТ <25 кг/м ² (<23 кг/м ² для некоторых этнических групп)	Не учитывается
Избыточный вес	25-29,9 (или 23-25 кг/м ² с увеличенной ОТ для некоторых этнических групп)	Нет связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний
Ожирение 0 стадия	ИМТ ≥30 кг/м ²	Нет связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний
Ожирение 1 стадия	ИМТ ≥25 кг/м ²	Есть одно или более связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний средней степени выраженности
Ожирение 2 стадия	ИМТ ≥25 кг/м ²	Есть одно или более связанных с ожирением осложнений, заболеваний, состояний тяжелой степени

Участники XXIII ежегодного научного конгресса AACE (2014) пришли к заключению, что ожирение нецелесообразно оценивать только с помощью количественных значений. По их мнению, оценка степени и значимости ожирения для состояния здоровья должна быть основана на комплексном рассмотрении причин, патофизиологических корреляциях, оценке рисков развития осложнений и стадии осложнений. Проводя скрининг на наличие и риск развития ожирения, необходимо не только измерять ИМТ, но и оценивать ИМТ с учетом особенностей конституции, а при необходимости проводить оценку количественной массы жировой ткани, выявлять ассоциированную с ожирением патологию. И только в тех случаях, когда избыточному ИМТ сопутствуют определенные заболевания, рассматривать избыточный вес, как часть комплекса коморбидной патологии и классифицировать ожирение с учетом ИМТ и тяжести сопутствующей патологии [46]. В таблице 4 представлена классификация ожирения, предложенная AACE/ACE, США, 2014.

К связанным с ожирением заболеваниям и состояниям отнесены МС, преддиабет, СД-2, дислипидемия, АГ, неалкогольная жировая дистрофия печени, синдром поликистозных яичников, ночное апноэ, остеоартрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, затруднение/неспособность активно двигаться (таблица 5).

Аналогичный подход эксперты, участвующие в составлении рекомендаций, предлагают использо-

вать при сочетании избыточного веса/ожирения с заболеваниями, прогрессирование которых возможно будет замедлено при снижении веса: внутричерепная гипертензия, высокий риск наследственных форм рака, застойная сердечная недостаточность, бесплодие, не связанное с поликистозом яичников, гипогонадизм, сексуальная дисфункция, боли в спине; тромбофлебит и тромбоз глубоких вен, язвенная болезнь желудка, хронические болезни легких, включая астму, подагра, хронические болезни почек.

В таблице 6 представлен диагностический алгоритм, предлагаемый AACE/ACE (2014) для оценки веса и состояния здоровья [46].

Заключение

Таким образом, разработка наиболее оптимальной классификации ожирения с точки зрения ее влияния на развитие и прогноз ССЗ и метаболических заболеваний продолжается. Новая классификация ожирения AACE/ACE (2014) позволяет сконцентрировать внимание и начать многофакторную коррекцию веса именно среди лиц, у которых риск развития осложнений и ухудшения состояния здоровья наиболее велик. Вместе с тем, в условиях дефицита времени, отведенного врачу первичного звена на осмотр пациента, а также необходимости проведения дополнительных (и необходимых для уточнения степени ожирения) к программе диспансеризации исследований,

использование данной классификации проблематично. Поэтому новая классификация ожирения (ААСЕ/АСЕ, 2014) при профилактических осмотрах не имеет преимуществ перед классификацией ожирения ВОЗ (2004) и требует дальнейшего углубленного изучения перед внедрением в практику врача первичного звена. К настоящему времени не выявлено убедительных доказательств того, что ИМТ 25–35 кг/м² без учета метаболических изменений, ОТ, соотношения жира и мышечной ткани является ФР более высокой сердечно-сосудистой

смертности по сравнению с нормальным ИМТ в долгосрочной перспективе и, что снижение ИМТ приведет к увеличению выживаемости. Анализ результатов исследований показывает, что “парадокс ожирения” может быть обусловлен методологическими особенностями и погрешностями планирования исследований, сложностью анализа результатов популяционных исследований (случайные и систематические ошибки). Понятие “метаболически здоровое ожирение” (“metabolically healthy obesity”) является новой концепцией для

Таблица 5

Ассоциированная с ожирением патология, скрининг и комплексная оценка тяжести

Синдромы, связанные с ожирением	Скрининговые тесты	Дополнительные исследования	Оценка тяжести ожирения (стадия) с учетом особенностей синдромов и заболеваний, ассоциированных с ожирением
МС	ОТ, АД, триглицериды, общий ХС, ЛНП, уровень глюкозы крови натощак	Скрининг на наличие ССЗ	0 стадия — отсутствие факторов, способствующих инсулинрезистентности (ОТ, нормальные показатели АД, ХС и липидов, уровня глюкозы натощак) 1 стадия — наличие 1 или 2 ФР (АД, ХС и липидов, уровня глюкозы натощак, МС) 2 стадия — преддиабет, МС, СД-2
Преддиабет	Уровень глюкозы крови натощак	Повторное исследование глюкозы при повышенном уровне, тест толерантности к глюкозе и/или уровень гликированного гемоглобина, скрининг на наличие ССЗ	
СД-2	Уровень глюкозы крови натощак	Повторное исследование глюкозы при повышенном уровне, уровень гликированного гемоглобина, скрининг на наличие ССЗ и микрососудистых осложнений	
Дислипидемия	Липидный профиль	Комплексная оценка состояния пациента	0 стадия — триглицериды <150 мг/дл, ЛВП ≥40 мг/дл у мужчин и ≥50 мг/дл у женщин 1 стадия — триглицериды 150–399 мг/дл и/или ЛВП <40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин при отсутствии других ФР 2 стадия — уровень триглицеридов ≥400 мг/дл при отсутствии других ФР или уровень триглицеридов ≥150 мг/дл и ЛВП <40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин с наличием кардиометаболического синдрома 2–4 степени
Гипертензия	Систолическое и диастолическое АД	Комплексная оценка состояния, суточное мониторирование АД, выявление поражения органов-мишеней	0 стадия — АД <130/85 мм рт.ст. 1 стадия — АД ≥130/85 мм рт.ст. при отсутствии других ФР 2 стадия — невозможность достижения целевых уровней АД на фоне антигипертензивной терапии (АД ≥130/85 мм рт.ст.), поражение органов мишеней, наличие ФР ССЗ (СД-2, МС, курение, сердечная недостаточность)
Неалкогольная жировая дистрофия печени	Методы визуализации (ультразвуковые исследования, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография), лабораторные тесты	При необходимости — биопсия	0 стадия — отсутствие стеатоза 1 стадия — наличие стеатоза, но без воспаления и фиброза 2 стадия — жировой гепатоз в сочетании с фиброзом и/или положительными воспалительными тестами

Таблица 5. Продолжение

Ассоциированная с ожирением патология, скрининг и комплексная оценка тяжести

Синдром поликистозных яичников	Осмотр гинеколога	Гормональное тестирование	0 стадия — синдром поликистозных яичников отсутствует 1 стадия — наличие синдрома поликистозных яичников и 1 или 2 ФР (АГ, повышен уровень ХС и липидов, глюкозы натощак, МС) при отсутствии бесплодия и сохранении овуляции 2 стадия — синдром поликистозных яичников в сочетании с нарушениями менструального цикла и/или кардиометаболическим синдром 2-4 степени и/или СД
Остеоартроз	Опрос, физикальное исследование	Рентгенологическое исследование	0 стадия нет клинических или рентгенологических симптомов остеоартроза 1 стадия — клинические симптомы и/или нарушение функции и /или анатомические изменения в суставах 2 стадия — выраженные клинические симптомы и/или тяжелые функциональные нарушения (по данным специализированного опросника), анатомические изменения, необходимость протезирования коленного или тазобедренного сустава
Стрессовое недержание мочи	Анамнез	Посев мочи, уродинамическое тестирование	0 стадия — нет симптомов недержания, нормальная уродинамика 1 стадия — умеренные симптомы 2 стадия — тяжелые проявления (оценивается с помощью специальных опросников)
Гастроинтестинальный рефлюкс	Опрос, физикальное исследование	Эзофагогастродуоденоскопия, исследование моторики пищевода	0 стадия — нет симптомов, нет других проявлений 1 стадия — умеренные симптомы 2 стадия — пищевод Баррета, эрозивное поражение пищевода
Затруднение/ неспособность активно двигаться	Опрос	Комплексная оценка состояния, функциональные тесты	0 стадия — нет симптомов, 1 стадия — умеренные симптомы 2 стадия — неспособность активно двигаться
Психологические расстройства, стигматизация	Опрос	Психологические тесты	0 стадия — нет симптомов, 1 стадия — умеренные симптомы 2 стадия — тяжелые симптомы
Ожирение, как вторичный синдром, наследственность, ятрогения	Опрос	Генетическое и/или гормональное тестирование	

Таблица 6

Диагностический алгоритм, предлагаемый AACE/ACE (2014) для оценки влияния избыточного веса на состояние здоровья

1 этап	Скрининг ИМТ и веса	
	ИМТ >25 кг/м ² — следующий этап	ИМТ <25 кг/м ² = нет ожирения
2 этап	Клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования	
	1 или более ассоциированных с ожирением заболеваний (осложнений)	Нет ассоциированных с ожирением заболеваний = избыточный вес или ожирение 0 стадии
3 этап	Оценка коморбидной патологии	
	1 или > осложнений средней степени тяжести, которые с высокой степенью вероятности могут быть скорректированы при небольшом снижении избыточного веса = ожирение 1 степени	1 или > осложнений тяжелой степени и требуется агрессивное снижение избыточного веса = ожирение 1 степени = ожирение 2 степени

стратификации пациентов с высоким риском ССЗ и метаболических заболеваний. В настоящее время существует целый ряд определений МЗО, в которых используются различные критерии оценки здорового метаболизма. Соответственно, будущие

исследования должны сосредоточиться на разработке единого определения “metabolically healthy obesity” и выделения контингентов, наиболее подверженных высокому риску ССЗ и метаболических заболеваний.

Литература

- Zheng W, McLerran D, Rolland B, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med* 2011; 364: 719-29.
- Frühbeck G, Toplak H, Yumuk EWW, et al. Obesity: The Gateway to ill Health — an EASO Position Statement on a Rising Public Health, Clinical and Scientific Challenge in Europe. *Obes Facts* 2013; 6(2): 117-120.
- Jill J. Obesity and the Heart. *JAMA* 2013; 310(19): 2113.
- Badkeha A, Rathod A, Kizilbash M, et al. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med* 2010; 123(7): 646-51.
- Carnethon M, De Chavez P, Biggs M, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA* 2012; 308(6): 581-90.
- Ma S, Park B, Yang J, et al. Interaction of body mass index and diabetes as modifiers of cardiovascular mortality in a cohort study. *J Prev Med Public* 2012; 45(6): 394-401.
- Kit B, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with Health. — Overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1): 71-82.
- Arnlov J, Sundstrom J, Ingelsson E, Lind L. Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2011; 34: 61-5.
- Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14: 219-27.
- Samocha-Bonet D, Dixit VD, Kahn CR, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese: the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev* 2014; 15: 697-708.
- Seo MH, Rhee EJ. Metabolic and cardiovascular implications of a metabolically healthy obesity phenotype. *Endocrinol Metab* 2014; 29(4): 427-34.
- <http://www.who.int/>
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *JACC* 2014; 63(25 Pt B): 2985-3023.
- Management of Overweight and Obesity Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for screening and management of overweight and obesity. Washington (DC): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2014. p. 178.
- National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. Melbourne (Australia): National Health and Medical Research Council; 2013. p. 202.
- Academy of Nutrition and Dietetics. Adult weight management evidence-based nutrition practice guideline. Chicago (IL): Academy of Nutrition and Dietetics; 2014.
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 342-62.
- De Schutter A, Lavie CJ, Milani RV. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease—the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56(4): 401-8.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1): 71-82.
- Lavie CJ, Schutter AD, Archer E, et al. Obesity and prognosis in chronic diseases — impact of cardiorespiratory fitness in the obesity paradox. *Curr Sports Med Rep* 2014; 13(4): 240-5.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56(4): 369-81.
- Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. *Prev Med* 2014; 62: 96-102.
- Singh P.N., Clark R.W., Herring P. et al. Obesity and Life Expectancy Among Long-Lived Black Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(1): 63-72.
- Fitch A, Everling L, Fox C, et al. Prevention and management of obesity for adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 May. p. 99.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-701.
- Obesity: Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Children, Young People and Adults: Partial Update of CG43. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Nov.
- World Gastroenterology Organisation (WGO). World Gastroenterology Organisation global guideline: obesity. Milwaukee (WI): World Gastroenterology Organisation 2011.
- Bays H, Abate N, Chandalia M. Adiposopathy: sick fat causes high blood sugar, high blood pressure and dyslipidemia. *Futur Cardiol* 2005; 1: 39-59.
- Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese," normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1617-21.
- Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001; 50: 1499-504.
- Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes* 2011; 35: 971-81.
- Samocha-Bonet D, Chisholm DJ, Tonks K, et al. Insulin-sensitive obesity in humans: a 'favorable fat' phenotype? *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 116-24.
- Stefan N, Haring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 152-62.
- Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 38-43.
- Naukkarinen J, Heinonen S, Hakkarainen A, et al. Characterising metabolically healthy obesity in weight-discordant monozygotic twins. *Diabetologia* 2014; 57: 167-76.
- Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E506-15.
- Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab* 2008; 7: 410-20.
- Koster A, Stenholm S, Alley DE, et al. Health ABC Study. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity* 2010; 18: 2354-61.
- Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(3): 343-68.
- Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, Mutch DM. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J* 2015; 29(3): 748-58.
- Rice T, Perusse L, Bouchard C, Rao DC. Familial clustering of abdominal visceral fat and total fat mass: the Quebec Family Study. *Obes Res* 1996; 4: 253-61.
- Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans* 2001; 29(Pt 2): 72-5.
- Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007; 117: 2621-37.
- Kanneganti TD, Dixit VD. Immunological complications of obesity. *Nat Immunol* 2012; 13: 707-12.
- Navarro E, Funtikova AN, Fito M, Schröder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Mol Nutr Food Res* 2015; 59(1): 75-93.
- Advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology; 2014.

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэты Полиграф

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала — www.rosocardio.ru

Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

Научная деятельность

Новости

ПРЕЗЕНТАЦИЯ: ПОСОБИЕ ДЛЯ АВТОРОВ

На сайте размещена презентация “**10 трудностей при подготовке научной статьи**”, в которой наглядным способом показаны основные организационные моменты подготовки рукописи в Российский кардиологический журнал, в соответствии с новыми правилами для авторов.

<http://www.rosocardio.ru/ru/news/item/141-presentaciya-posobie-dlya-avtorov.html>



Кардиоваскулярная терапия и профилактика — научно-практический рецензируемый журнал. Главный редактор — академик РАМН, профессор Оганов Р. Г.

Журнал публикует научные статьи по вопросам первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью различных методов лечения.

Каждый номер журнала формируется ответственным редактором — одним из ведущих специалистов в области кардиологии.

В 2015 году:

4-2015 Шальнова С. А.

5-2015 Глезер М. Г.

6-2015 Драпкина О. М.

Журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика выпускается с 2002г., включен в перечень изданий, рекомендованных для публикации статей, содержащих материалы диссертаций (ВАК), включен в Российский индекс научного цитирования, SCOPUS, зарегистрирован в Клубе главных редакторов научных журналов Европейского общества кардиологов.

Выпускается под эгидой Российского общества кардиологов и Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной электронной библиотеки — www.elibrary.ru, сайт издательства — www.rosocardio.ru.

Правила для авторов: <http://rosocardio.ru/ru/information-for-authors-ctp.html>

Подписка на журнал: <http://rosocardio.ru/ru/subscription.html>

ISSN 1728—8800, формат A4, объем от 96 полос, 6 номеров в год, тираж — 5 000 экз.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

Журнал	Цена подписки на 2015 год	Способ оформления
Российский кардиологический журнал	1050,00 руб.	Выберите способ оплаты ☐ Наличными в отделении Сбербанка ☐ Электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном- МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами)
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	600,00 руб.	
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)	1800,00 руб.	

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>

ЛЕЧЕНИЕ ХСН И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Инспра®
эплеренон
снижает риск,
сохраняет жизнь!

При
постинфарктной
сердечной
недостаточности,

А теперь и при
хронической сердечной
недостаточности,
добавь Инспру,
сохрани жизнь!

МОЖНО ЛИ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ?

Инспра® – первый и единственный селективный блокатор рецепторов альдостерона в России^{1,2}:

- Улучшает прогноз выживаемости
- Снижает риск смертности
- Уменьшает возможную частоту госпитализаций

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИНСПРА®¹

Торговое название: Инспра®. **Международное непатентованное название:** эплеренон. **Регистрационный номер:** ЛСР-004052/10. **Фармакологические свойства:** эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных с альдостероном – ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. **Показания к применению:** Инфаркт миокарда: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Хроническая сердечная недостаточность: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA, при дисфункции левого желудочка (фракция выброса $\leq 35\%$). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата; клинически значимая гиперкалиемия; содержание калия в сыворотке крови в начале лечения более 5.0 ммоль/л ; умеренная или тяжелая почечная недостаточность ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) у пациентов с ХСН со II ФК по классификации NYHA; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью); одновременный прием калийсберегающих диуретиков,

препаратов калия или сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, например итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нефлинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона; редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; концентрация креатинина в плазме крови $> 2.0 \text{ мг/дл}$ (или $> 177 \text{ ммоль/л}$) у мужчин или $> 1.8 \text{ мг/дл}$ (или $> 159 \text{ ммоль/л}$) у женщин; опыта применения препарата у детей в возрасте до 18 лет нет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется. **С осторожностью:** сахарный диабет 2 типа и микроальбуминурия; пожилой возраст; нарушения функции почек (КК менее 50 мл/мин); одновременное применение эплеренона и ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II; сильных индукторов изофермента CYP3A4; препаратов, содержащих литий, циклоспорин или такролимус; диоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с эплереноном. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. Стартовая доза – 25 мг один раз в сутки, титрация через 4 недели с учетом концентрации калия в сыворотке крови до 50 мг один раз в сутки. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Сведений о применении препарата у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. Возможное нежелательное влияние эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестно, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью,

или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери. **Побочное действие:** Наиболее частые нежелательные явления, которые могли быть связаны с лечением: гиперкалиемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, головокружение, обморок, инфаркт миокарда, снижение АД, кашель, тошнота, диарея, запор, нарушение функции почек, кожный зуд, судороги в икроножных мышцах ног, мышечно-скелетные боли. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, 25 мг или 50 мг по 14 таблеток в блистере; по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. По 10 таблеток в блистере; по 2, 3, 5, 10 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

Литература

- Инструкция по медицинскому применению препарата Инспра®. ЛСР-004052/10-150714.
- Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-2.

