

Заболеваемость острым инфарктом миокарда в г. Томске. 10-летняя динамика по данным регистра острого инфаркта миокарда

А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Ю.И. Зяблов

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Томск, Россия

City: 10-year data of the MI register

A.A. Garganeeva, S.A. Okrugun, Yu.I. Zyablov

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

Цель. Анализ заболеваемости острым инфарктом миокарда (ОИМ) населения г. Томска в возрасте > 20 лет за период 1997–2006 гг.

Материал и методы. Исследование проводили по методике и с использованием диагностических критериев программы ВОЗ “Регистр острого инфаркта миокарда”.

Результаты. За анализируемый период выявлено достоверное снижение заболеваемости в последние 2 года по сравнению с предыдущим, как в целом – с 2,73 до 2,46 и 2,45 случаев на 1 тыс. жителей ($p < 0,05$), так у мужчин – с 3,71 до 3,34 и 3,35 ($p < 0,05$) и у женщин – с 1,93 до 1,74 и 1,73 ($p < 0,05$). Данное снижение произошло за счет “первичных” случаев заболевания и регистрировалось как среди молодых, так среди старших возрастных групп. В ходе исследования не отмечено никаких признаков “омоложения” ОИМ.

Заключение. После длительного периода стабильно высокого уровня заболеваемости ОИМ в г. Томске, наметилась тенденция к снижению. Ведущей предпосылкой для этого, возможно, является экономический фактор, заставляющий больных, потенциально угрожаемых в плане развития ОИМ, активно лечить имеющиеся у них сердечно-сосудистые заболевания.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, заболеваемость.

Aim. To analyse acute myocardial infarction (AMI) mortality in Tomsk City population over the period of 1997–2006.

Material and methods. The methods and diagnostic criteria of WHO programme “AMI Register” were used.

Results. Over the follow-up period, a significant reduction in AMI mortality was observed in the last two years – in all population (from 2,73 to 2,46 and 2,45 cases per 1000; $p < 0,05$), in men (from 3,71 to 3,34 and 3,35; $p < 0,05$) and women (from 1,93 to 1,74 and 1,73; $p < 0,05$). This reduction was due to decreased primary AMI case number and was observed in both younger and older age groups. No evidence of increased AMI rates in younger groups was available.

Conclusion. After a long period of high stable AMI mortality in Tomsk City population, a tendency for its decrease had emerged. It could be explained by socioeconomic factors, forcing patients with high AMI risk to treat their pre-existent cardiovascular disease more actively.

Key words: Acute myocardial infarction, morbidity.

Несмотря на очевидные успехи современной кардиологии в борьбе с ишемической болезнью сердца (ИБС), в структуре заболеваемости населения экономически развитых стран эта патология занимает лидирующие позиции [1,2]. Наиболее грозным проявлением ИБС был и остается острый инфаркт миокарда (ОИМ), что делает важным изучение различных аспектов частоты распространения, а также особенностей возникновения и течения данного

заболевания. Усилия здравоохранения, направленные на эффективный контроль за распространением ОИМ, связаны с необходимостью изучения заболеваемости ОИМ в динамике [3]. Все вышесказанное объясняет актуальность исследований, направленных на изучение различных эпидемиологических параметров ОИМ.

Целью настоящей работы, явилась оценка динамики заболеваемости ОИМ среди населения

среднеурбанизированного города Западной Сибири Томска за период 1997–2006 гг.

Материал и методы

Исследование проводили в рамках программы ВОЗ “Регистр острого инфаркта миокарда” (РОИМ) с использованием соответствующих методов и диагностических критериев [4]. Эта программа действует в городе с 1984г. В настоящей работе анализируемая ситуация ограничивается последними 10 годами, поскольку за предшествующий, более чем десятилетний период времени, значительных изменений как положительных, так и отрицательных, в частоте заболеваемости ОИМ отмечено не было.

За анализируемый период был зарегистрирован 9861 случай заболевания ОИМ среди населения г. Томска в возрасте > 20 лет. Ежегодно, в среднем, регистрировали 986 случаев. У 6645 (67,4 %) больных в соответствии с критериями ВОЗ ОИМ был “определенным”, у 3216 (32,6 %) – “возможным”. Среди заболевших ОИМ 5886 (59,7 %) – мужчины и 3975 (40,3 %) – женщины. В 7743 (78,5 %) случаях ОИМ проявлялся типичным ангинозным приступом, в 2118 (21,5 %) – начало заболевания было атипичным.

Результаты

В первые 8 лет исследования уровень заболеваемости ОИМ существенно не изменился, составив в 1997г 2,77, а в 2004г – 2,73 случая на 1 тыс. жителей. Аналогичная ситуация распространялась как на мужчин – 3,37 и 3,71 случаев, соответственно, так и на женщин – 2,24 и 1,93 соответственно. Следует отметить, что в целом для заболеваемости в анализируемый период времени было характерным волнообразное течение с общей тенденцией к росту. В последние 2 года исследования (2005–2006 гг.) отмечено достоверное снижение частоты заболеваемости ОИМ по сравнению с 2004г до 2,46 и 2,45 случаев на 1 тыс. жителей, соответственно ($p < 0,05$). Такая динамика наблюдалась как в популяции мужчин – 3,34 и 3,35 случая, соответственно ($p < 0,05$), так и в женской популяции – 1,74 и 1,73, соответственно ($p < 0,05$). Тенденция к снижению заболеваемости имела место практически во всех возрастных группах населения в целом и в мужской и женской популяциях отдельно. Оценка динамики заболеваемости ОИМ среди населения города в целом, установила статистически достоверное снижение этого показателя в возрастной группе лиц > 60 лет, с 10,43 в 2004г до 9,79 в 2005г и до 9,56 в 2006г ($p < 0,05$). Аналогичная динамика прослеживалась в мужской популяции – с 15,86 до 14,56 и до 14,04, соответственно ($p < 0,05$). Среди женщин выявлена особенность динамики заболеваемости ОИМ. Она достоверно снизилась в более молодых возрастных группах. В группе женщин 40–49 лет отмечено снижение этого показателя с 0,59 до 0,30 и 0,34 соответственно ($p < 0,05$), а в группе 50–59 лет – с 1,76 до 1,69 и 1,55 соответственно ($p < 0,05$). Поскольку в основном авторы исследований

по аналогичной программе ограничивались изучением только части населения в возрасте 20–65 лет, то и в г. Томске определяли экстенсивный показатель заболеваемости для данной возрастной группы. В первые восемь лет исследования он колебался в пределах 1,40–1,59 и в последние 2 года также снизился с 1,47 до 1,27 и 1,29 случаев на 1 тыс. жителей соответствующего возраста ($p < 0,05$).

По результатам выполненного исследования установлено, что стабильно высокий уровень заболеваемости ОИМ в городе длительное время поддерживался за счет “первичных” эпизодов заболевания и колебался в пределах 2,38–2,65 случаев на 1 тыс. жителей. При этом заболеваемость “повторным” ОИМ (в соответствии с критериями ВОЗ, это ИМ, возникший в первые 12 месяцев после предыдущего) имела тенденцию к снижению. В 1997г этот показатель составил 0,30, а в 2001–2005гг. 0,22–0,23 случая на 1 тыс. жителей ($p < 0,05$). В связи с этим, заслуживает пристального внимания установленный факт, свидетельствующий о том, что в последние годы анализируемого периода ситуация радикально изменилась, и показатель заболеваемости “первичным” ОИМ снизился с 2,51 в 2004г до 2,23–2,17 в 2005–2006гг ($p < 0,05$), в то время как “повторным” увеличился с 0,22 до 0,26–0,28 случаев на 1 тыс. жителей, соответственно ($p < 0,05$).

В возрастно-половом аспекте, не только за последние 10 лет, но и за все время существования РОИМ в г. Томске, для заболеваемости ОИМ оказались характерными известные закономерности, нашедшие отражение в литературе [5–7]. Данный показатель во всех возрастных группах у мужчин был достоверно выше, чем у женщин. С возрастом и у мужчин и у женщин заболеваемость достоверно возрастала в каждой последующей возрастной категории по отношению к предыдущей, достигая максимального значения в возрасте > 60 лет. Важно отметить, что более чем за 20-летний период существования РОИМ, заболеваемость ОИМ в молодых возрастных группах как в целом среди населения города, так в мужской и женской популяциях, существенно не менялась, а тем более, никогда не имела тенденции к росту. Динамические изменения заболеваемости, в частности увеличение этого показателя, происходили исключительно за счет старших возрастных групп.

Обсуждение

В результате многолетнего анализа эпидемиологической ситуации в отношении ОИМ в г. Томске установлен важный в научном и практическом отношении факт, свидетельствующий о том, что после длительного периода стабильно высокого уровня заболеваемости ОИМ среди жителей города, наметилась явная тенденция к его снижению. В настоящее время сложно однозначно утверждать

сохранится ли эта тенденция в дальнейшем, однако, определенные предпосылки к этому имеются. Во-первых, к их числу можно отнести появление четких, основанных на современных достижениях медицинской науки, национальных рекомендаций по лечению основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также широкое применение в терапии различных форм ИБС, гипертонической болезни, дислипидемии (ДЛП) и сахарного диабета (СД) высокоэффективных, безопасных и современных лекарственных средств. Во-вторых, более интенсивное и профессиональное проведение различных профилактических мероприятий, в частности, использование санитарно-просветительной пропаганды. В-третьих, и это особенно важно, появление среди населения мотивации на здоровый образ жизни, которая, безусловно, подкрепляется экономической составляющей, в частности пониманием того, что “болеть — это затратно и не выгодно”. Все вышеперечисленное не могло не повлиять на частоту развития “первичных” случаев заболевания ОИМ и обусловило их снижение. Следует отметить, что тенденция к снижению частоты возникновения ОИМ в конце 90-х годов и в начале XXI века зарегистрирована также по результатам других долговременных крупномасштабных исследований [1,3]. Вместе с тем, выявленный в ходе настоящего исследования рост заболеваемости “повторным” ОИМ в очередной раз указывает на очевидную актуальность для г. Томска проблемы поэтапной, многопрофильной

реабилитации больных, перенесших ИМ как на стационарном, санаторном, так и на амбулаторном этапах.

В сравнительном аспекте (при всей относительности подобного сравнения) уровень заболеваемости ОИМ в г. Томске можно расценить как средний. Он был и остается близким к таковому в г. Каунасе, но существенно ниже, чем в г. Новосибирске [3,8]. Отдельно следует отметить, что в течение многих лет в отечественной и зарубежной литературе неоднократно указывали на тенденцию к “омоложению” ИМ [9,10]. Отсутствие роста заболеваемости ОИМ в течение длительного времени среди жителей г. Томска молодых возрастных групп, позволяет уверенно заявить, что данный тезис применительно к этому городу никогда не являлся актуальным.

Выводы

После длительного периода стабильно высокой заболеваемости ОИМ в г. Томске, наметилась явная тенденция к ее снижению, связанному как с медицинскими, так и социальными факторами.

Уровень заболеваемости ОИМ в городе можно, в целом, расценить как средний.

Заболеваемость ОИМ в г. Томске никогда не имела и не имеет в настоящее время тенденции к “омоложению”.

Увеличение числа случаев повторного ОИМ свидетельствует о целесообразности и актуальности оптимизации поэтапной системы реабилитации больных, перенесших ОИМ.

Литература

1. Гафаров В.В., Благинина М.Ю. смертность от острого инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на основе программ ВОЗ “Регистр острого инфаркта миокарда”, МОНИКА). Кардиология 2005; 5: 49–51.
2. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Тер архив 2002; 9: 5–8.
3. Блужас Й., Буйвидайте К., Домаркене С. и др. Динамика заболеваемости острым инфарктом миокарда и риска острого коронарного синдрома среди населения Каунаса в 1986–2001 гг. Кардиология 2006; 4: 52–3.
4. Бетиг З., Мазур Н.А., Метелица В.И. Сравнительные данные по регистрам инфаркта миокарда в Москве и Берлине. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. Москва “Медицина” 1977; 166–93.
5. Адамян К.Г., Казанчан А.Ф. Регистр острого инфаркта миокарда в Ереване. Кардиология 1989; 5: 88–90.
6. Махмудов Б.Х., Кадырова Ф.Р. Заболеваемость, смертность и летальность больных острым инфарктом миокарда в Ташкенте. Тер архив 1990; 1: 23–6.
7. Lamm G. The cardiovascular disease programme of WHO\ EURO. A critical review of its first 12 years. Eur Heart J 1981; 2: 269–80.
8. Гафаров В.В. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири. Новосибирск 1992.
9. Блужас Н.И., Гражулявичене Р.И., Растенене Д.П. Регистр острого инфаркта миокарда: динамика заболеваемости, смертности и летальности в Каунасе. Кардиология 1988; 4: 8–10.
10. Ulrich J. Srdecni infaret na Mostecku v letech 1953–1975. Unitrni Lek 1978; 24: 529–35.

Поступила 15/04–2008

К вопросу оценки качества медицинской помощи при инсульте по данным регистра острого мозгового инсульта в г. Вологде

Г.Т. Банщиков², А.И. Попугаев¹, А.В. Соколов³, А.М. Калинина¹

¹ФГУ ГНИЦ Профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва; ²Департамент здравоохранения Вологодской области. Вологда; ³Городская больница № 1. Вологда, Россия

Stroke care quality assessment based on stroke register in Vologda City

G.T. Bانشchikov², A.I. Popugaev¹, A.V. Sokolov³, A.M. Kalinina¹

¹State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow;

²Vologda Region Healthcare Department. Vologda; ³City Hospital No. 1. Vologda, Russia

Цель. Проанализировать характеристики организации оказания медицинской помощи в г. Вологде в континууме ее преемственности на амбулаторном, догоспитальном и стационарном этапах в течение первых 28 дней при остром мозговом инсульте (МИ).

Материал и методы. Разработана и внедрена в городское здравоохранение г. Вологды технология регистрации случаев острого МИ (регистр МИ), оценены результаты в течение 2001–2005 гг.

Результаты. Все годы наблюдения среди жителей г. Вологды регистрировались случаи раннего МИ в возрасте < 30 лет. Анализ данных показал, что на протяжении всего периода наблюдения у больных АГ, перенесших острый МИ, снижается качество медикаментозного лечения. В первые сутки острого МИ госпитализируют большинство больных (~ 3/4). Больные поздно вызывают врача скорой медицинской помощи (СМП), а ~ 1/4 пациентов, имея признаки нарушений мозгового кровообращения, вызывают участкового врача или приходят на амбулаторный прием. Диагноз острого МИ устанавливался бригадами СМП в 65,6–68,2 %, участковым врачом в 17,9–23,1 % случаев в разные годы наблюдения. В течение первых 28 дней заболевания умирает ~ 1/4 больных, летальность в течение первого года после острого МИ составляет 46,4 %. Эффективность контроля артериальной гипертензии (АГ) на стационарном этапе у больных острым МИ высокая.

Заключение. Регистр МИ позволил выявить недостатки амбулаторного ведения больных, особенно с высоким сердечно-сосудистым риском. Эффективность контроля АГ на стационарном этапе медицинской помощи больным острым МИ повышена.

Ключевые слова: эпидемиология, мозговой инсульт, регистр, качество медицинской помощи.

Заболевания мозговых сосудов в последние годы становятся одной из ведущих проблем здоровья населения [1].

Aim. To analyze the quality of medical help to Vologda citizens with acute cerebral stroke (S), considering healthcare continuum at ambulatory, pre-hospital and hospital levels in the first 28 days from S development.

Material and methods. In the Vologda City healthcare system, the technology for registering acute S cases (S register) has been developed, with 2001–2005 results analyzed.

Results. During the whole follow-up period, early S cases (<30 years) have been registered among Vologda City citizens. In patients with arterial hypertension (AH), pharmaceutical therapy quality deteriorated after S. Most S patients (approximately 75 %) were hospitalized in the first 24 hours. Many patients applied for emergency medical help (EMH) late, and about 25 % applied to their general practitioner, via home visits or ambulatory appointments. In various years of follow-up, acute S was diagnosed by EMH doctors in 65,6–68,2 % of the cases, and by general practitioners – in 17,9–23,1 %. During the first 28 days, about 25 % of the S patients died, during the first year – 46,6 %. AH control effectiveness was high in S individuals during their hospital treatment.

Conclusion. S register demonstrated the defects of ambulatory S treatment, especially in patients with high cardiovascular risk. AH control effectiveness was high in hospitalized hypertensive patients with acute S.

Key words: Epidemiology, cerebral stroke, register, healthcare quality.

Научной основой для оценки эпидемиологической ситуации в регионах и эффективности работы по профилактике и лечению острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) служит регистр мозгового инсульта (МИ), в задачи которого входит не только определение частоты заболеваний, но и качества, полноты системы оказания помощи больным и расчет потребности в различных видах медицинской помощи — профилактической, лечебной и реабилитационной, на всех этапах ее оказания [2–5].

В рамках программы “Регистр инсульта в России” [6] показано, что заболеваемость инсультом в России в 2001–2003 гг. среди лиц > 25 лет составила 3,5 на 1 тыс. населения в год. Стандартизованный по возрасту показатель — 2,6 на 1 тыс. населения в год.

Материал и методы

В г. Вологде разработана технология регистрации случаев острого МИ (регистр острого МИ) и внедрена в здравоохранение с 2000г; первые результаты были опубликованы в 2004г. [8]

Технология регистра МИ в г. Вологде преследовала три основные цели:

- оценить полноту регистрации случаев острого МИ по сравнению с данными официальной медицинской статистики по г. Вологде для возможности использования этой инновационной технологии в качестве инструмента оценки программ по профилактике и лечению МИ в регионе;

- изучить связь острого МИ с возрастными-гендерными характеристиками и традиционными управляемыми факторами риска (ФР) для формирования научно-обоснованной региональной стратегии целевой профилактики этого грозного осложнения на индивидуальном уровне;

- проанализировать с позиции управления качеством медицинской помощи при остром МИ на муниципальном/региональном уровне особенности организации оказания медицинской помощи (полнота, качество, эффективность) в континууме ее преемственности в г. Вологде:

- на предшествовавшем острому МИ амбулаторном этапе динамического наблюдения за больными артериальной гипертензией (АГ);
- на догоспитальном этапе в острой фазе МИ;
- на стационарном этапе в течение первых 28 дней.

Ежегодная регистрация случаев острого МИ среди взрослого населения г. Вологды осуществлялась под руководством главных специалистов Департамента здравоохранения Вологодской области (ДЗВО) по специально разработанному алгоритму сбора данных и единому протоколу с заполнением унифицированной регистрационной карты. Непосредственный сбор данных выполняли врачи-неврологи отделения неотложной неврологии городской больницы № 1, подготовленные по стандартной методике диагностики МИ.

Информацию о случаях острого МИ или подозрениях на его возникновение, в т.ч. случаях летального исхода до приезда скорой медицинской помощи (СМП), собирали

ежедневно от старших дежурных врачей СМП, от заведующих терапевтическими, неврологическими отделениями поликлиник/стационаров. Еженедельно анализировались данные патолого-анатомических и судебно-медицинских аутопсий. На каждого больного, включенного в регистр МИ, заполняли стандартную карту “Регистр острого мозгового инсульта”, составленную совместно с НИИ неврологии РАМН на основе рекомендаций ВОЗ и адаптированную к задачам принятия управленческих решений на региональном уровне по совершенствованию организации медицинской и, в частности, профилактической помощи [4]. Диагноз МИ устанавливался в соответствии с рекомендациями НИИ неврологии РАМН на основе стандартных критериев [8]. В случаях смертельных исходов диагноз верифицировался по данным вскрытия.

Карта содержала данные объективного обследования пациента, информацию, полученную от родственников и лечащего врача, выкопировку из амбулаторной карты/истории болезни. В случае смерти в карту вносились данные патолого-анатомического и судебно-медицинского вскрытия.

Критерии острого МИ — ОНМК, характеризующиеся внезапным (в течение минуты, реже часов) появлением очаговой неврологической и/или мозговой симптоматики, которая сохранялась > 24 ч или приводила к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной этиологии.

Диагноз острого МИ ставился в соответствии с МКБ-10 и включал следующие коды: I60,0 (I60,1) — субарахноидальное кровоизлияние; I61 (I61,0) — внутримозговое и другие кровоизлияния; I63 — инфаркт мозга; I64 — инсульт неуточненный. При анализе официальной медицинской статистики эти состояния часто анализируют в общем классе цереброваскулярных болезней (ЦВБ), в который входят помимо перечисленных кодов острого МИ, также остальные коды класса “I” до I69 включительно.

В настоящей статье представлен анализ результатов в соответствии с перечисленными выше задачами, полученными за 5-летний период 2001–2005 гг. (за исключением данных 2003г, когда сбор данных не проводился).

Результаты и обсуждение

За весь период наблюдения зарегистрированы 3067 случаев острого МИ среди взрослого населения г. Вологды, что позволило провести достоверный статистический анализ характеристик заболевания. В большинстве случаев во все годы наблюдения острый МИ происходил у пациентов на дому: 2001г — 80,7 %, 2002г — 81,3 %, 2004г — 81,9 %, 2005г — 81,7 %; ~ 5–6 % случаев острого МИ развивались у больных, когда они находились на улице, 4–5 % — на работе. У остальных острый МИ возникал либо в больнице (2–3,5 %), либо в неизвестном месте (5,0–0,3 %) в разные годы наблюдения.

Возрастная структура больных острым МИ по годам наблюдения представлена на рисунке 1 (женщины) и рисунке 2 (мужчины).

Возрастная структура случаев острого МИ имеет достоверные гендерные различия — в структуре острых МИ возрастная группа < 50 лет и среди мужчин, и среди женщин была практически одинакова все

Таблица 1

Характеристика больных острым МИ (по данным регистра МИ г. Вологда): анамнез, сопутствующие заболевания и ФР

Характеристики	2001		2002		2004		2005	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анамнез								
МИ в анамнезе	125	16,9	88	12,6	122	14,1	93	12,3
ИМ в анамнезе	44	5,9	72	10,3	93	10,8	67	8,8
АГ в анамнезе	544	73,4	547	78,1	673	77,5	624	82,3
Отягощенная наследственность	437	59,0	386	55,3	458	52,8	598	78,9
Сопутствующие заболевания								
Стенокардия	431	58,2	458	65,8	581	66,9	551	72,7
Переменная хромота	88	11,9	115	16,6	176	20,5	105	13,9
СД	82	11,1	79	11,4	100	11,6	86	11,3
Нарушения ритма сердца	183	24,7	205	29,5	203	23,5	202	26,6
Ревматический порок сердца	14	1,9	12	1,7	16	1,9	15	2,0
ВСЕГО оба пола	741	100,0	700	100,0	868	100,0	758	100,0
Поведенческие ФР								
Курение, мужчины	183	51,8*	180	56,3*	215	51,7*	208	57,5*
Психоэмоциональное напряжение, мужчины	24	6,8*	14	4,5*	34	8,2*	21	5,8*
Чрезмерное употребление алкоголя, мужчины	30	8,5*	35	11,2*	36	8,7*	55	15,2*
Всего мужчин	353	100,0	313	100,0	416	100,0	362	100,0
Курение, женщины	7	1,8*	9	2,3*	19	4,2*	21	5,3*
Психоэмоциональное напряжение женщины	57	14,7*	39	10,1*	58	12,8*	51	12,9*
Чрезмерное употребление алкоголя, женщины	4	1,0*	6	1,6*	11	2,4*	13	3,3*
Всего женщин	388	100,0	387	100,0	452	100,0	396	100,0

Примечание: * $p < 0,05$ между мужчинами и женщинами.

годы наблюдения; возрастная группа 50–59 лет превалировала среди мужчин, что закономерно привело к изменению структуры в старших возрастных категориях – резко, практически в 1,7–2 раза все годы наблюдения, уменьшается доля мужчин с острым МИ в возрасте > 60 лет и, особенно, > 70 лет.

Все годы наблюдения среди населения г. Вологды регистрировались случаи раннего острого МИ – в возрасте < 30 лет. Снижение среди мужчин доли острого МИ в пожилом возрасте свидетельствует о наиболее неблагоприятном течении у мужчин заболевания, осложнившегося МИ, и обосновывает важность приоритета профилактики этого осложнения в молодом и среднем возрастах особенно у мужчин.

Проведен среди больных острым МИ углубленный анализ ряда характеристик, влияющих на прогноз и развитие осложнений (таблица 1).

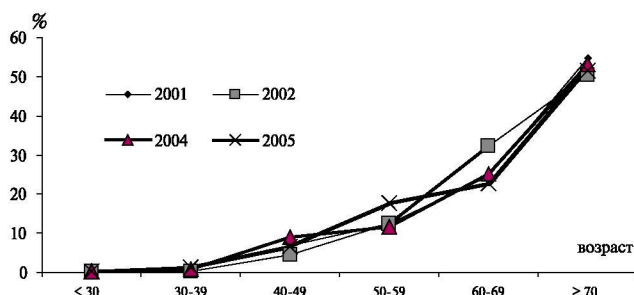


Рис. 1 Возрастная структура больных острым МИ (по данным регистра МИ) в г. Вологде. Женщины.

Как и ожидалось, большинство больных острым МИ имели в анамнезе АГ – 73–82 % в разные годы наблюдения. Перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) 6–11 %, МИ – 12–17 %, страдали перемежающейся хромотой – 12–21 %, стенокардией – 58–73 %. Такая высокая частота среди больных острым МИ заболеваний, связанных с атеросклерозом, подтверждает единство их патогенетического развития и доказывает обоснованность единой концепции их профилактики. Частота сахарного диабета (СД), который, как известно, повышает риск и ухудшает прогноз, особенно в ситуации уже развившегося осложнения, встречался у 11–13 % больных.

Четверть больных имели нарушения ритма сердца, что также является важным ФР инсульта. Неатерогенную природу МИ можно было предположить только у 2 % больных с ревматическими пороками сердца, что, впрочем, не исключает

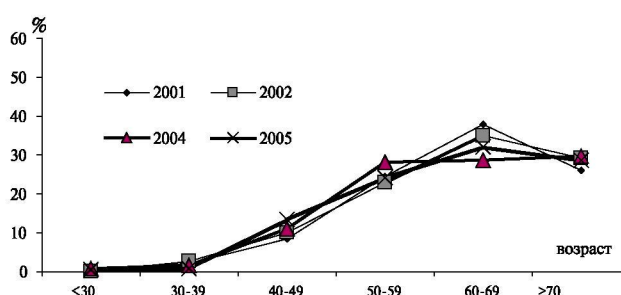


Рис. 2 Возрастная структура больных острым МИ (по данным регистра МИ) в г. Вологде. Мужчины.

Таблица 2

Сроки госпитализации больных острым МИ (данные регистра острого МИ)
в г. Вологде в период 2001–2005 гг.

Время пол	Сроки госпитализации							
	до 6 ч		7–24 ч		позднее 24 ч		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2001г								
мужчины	177	73,1	45	18,6	20	8,3	242	100,0
женщины	204	79,1	28	10,9	26	10,1	258	100,0
оба пола	381	76,2	73	14,6	46	9,2	500	100,0
2004г								
мужчины	251	60,3	82	19,7	83	20,0	416	100,0
женщины	252	55,8	107	23,7	93	20,6	452	100,0
оба пола	503	57,9	189	21,8	176	20,3	868	100,0
2005г								
мужчины	203	56,1	63	17,4	96	26,5	362	100,0
женщины	253	63,9	70	17,7	73	18,4	396	100,0
оба пола	456	60,2	133	17,5	169	22,3	758	100,0

и сочетанной патологии с атеросклеротическими заболеваниями. Большинство больных острым МИ имели отягощенную наследственность (53–79 %).

Характеристика течения АГ у больных острым МИ (по данным регистра). У большинства больных, перенесших острый МИ в анамнезе, была АГ. Кризовое течение АГ может стать дополнительным ФР сосудистого осложнения. Среди больных острым МИ кризовое течение АГ за 2 года, предшествовавших мозговой катастрофе, отмечено в 2001г у 60,5 % от всех больных острым МИ и у 82,4 % больных АГ в анамнезе; в 2002г у 71,9 % и 95,1 % соответственно; в 2004г – у 68,0 % и 87,7 %, в 2005г – у 74,4 % и 90,4 % соответственно. Следовательно, полученные данные подтверждают положение о том, что наличие гипертонических кризов (ГК) является прогностически более неблагоприятным течением АГ. В качестве практической рекомендации для врачей первичного звена следует указать на то, что при кризовом течении АГ и, особенно, при появлении ГК на фоне относительно ровного течения заболевания риск развития острого МИ наиболее велик.

Амбулаторный этап ведения больных АГ, предшествовавший развившемуся острому МИ (по данным регистра). Известно, что АГ является основным ФР острого МИ. Проведен анализ качества лечения больных АГ, включенных в регистр МИ: в течение 2-х, предшествовавших развитию острого МИ, лет – долгосрочный контроль АГ, и в течение последних 3-х месяцев перед развитием острого МИ – краткосрочный контроль АГ (рисунок 3). Анализ показал, что на протяжении всего периода наблюдения у больных АГ, перенесших острый МИ, снижается качество долгосрочного медикаментозного лечения. Во-первых, доля больных, принимающих постоянно антигипертензивные препараты (АГП), среди

перенесших острый МИ менее половины и постепенно снижается за годы наблюдения: 2001г – 40,1 %; 2002г – 41,4 %; 2004г – 36,4 %; 2005г – 33,7 %. Имеют место гендерные различия – на протяжении всех лет наблюдения охват постоянным медикаментозным лечением среди мужчин был в 1,5–2 раза ниже, чем у женщин. По данным 2005г за последние 2 года до развития МИ не лечились 22,3 % мужчин с АГ и 12,3 % женщин.

Анализ качества контроля АГ в краткосрочный период показал аналогичные результаты (рисунок 1). Доля больных, принимающих постоянно АГП в течение последних 3 месяцев до МИ, сохраняется низкой на протяжении всех лет наблюдения и практически не отличается от вышеприведенных данных: 2001г – 41,0 %; 2002г – 42,4 %; 2004г – 37,9 %; 2005г – 34,6 %. Не было установлено, что охват медикаментозным лечением больных АГ увеличивается перед угрозой осложнения, т. е. ни у врача, ни у больных не возникло настороженности в отношении возможной катастрофы. Регистр МИ позволил выявить недостатки амбулаторного ведения больных, особенно с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Вместе с тем, необходимо отметить, что проведенный анализ, безусловно, не может претендовать на полную экспертную оценку качества лечения АГ, т.к., во-первых, оценивалось только одно направление медикаментозной коррекции сердечно-сосудистого риска у больных АГ (терапия АГП), во-вторых, данные о приеме препаратов, как указано выше, собирались по разным источникам, что могло повлиять на их достоверность. Однако полученные результаты обращают на себя внимание с позиции принятия управленческих решений. Безусловно, имеют место недостатки медикаментозного контроля АГ в первичном звене здравоохранения, прежде всего в отношении групп высокого риска, а также подтверждается, что плохой медикаментозный контроль АГ у больных

Таблица 3

Летальность больных острым МИ к 28 дню заболевания за период 2001–2005 гг. (по данным регистра острого МИ), г. Вологда, 2001–2005 гг.

Годы	2001			2002			2004			2005		
Возраст (лет)	абс.	умерли	%	абс.	умерли	%	абс.	умерли	%	абс.	умерли	%
< 30	3	-	-	1	1	100,0	4	1	25,0	3	-	-
30–39	13	2	15,4	9	2	22,2	11	4	36,4	8	-	-
40–49	57	7	12,3	48	13	27,1	87	18	20,7	75	11	14,7
50–59	135	18	13,3	120	29	24,2	170	27	15,9	158	42	26,6
60–69	229	60	26,2	235	55	23,4	232	59	25,4	206	44	21,4
≥ 70	304	110	36,2	287	101	35,2	364	108	29,7	308	89	28,9
Всего	741	197	26,6	700	201	28,7	868	217	25,5	758	186	24,5

с высоким сердечно-сосудистым риском служит дополнительным ФР развития таких грозных осложнений как острый МИ.

Таким образом, необходимость реализации стратегии высокого риска, особенно в долгосрочной перспективе нашла свое подтверждение по данным многолетнего регистра острого МИ в г. Вологде.

Догоспитальный этап. Для оценки качества оказания первой медицинской помощи больным острым МИ проанализированы сроки госпитализации больных от начала заболевания. В анализ включены случаи острого МИ у больных, выживших к моменту госпитализации, и на которых собрана информация из амбулаторных карт (таблица 2). Анализ представлен за 2001, 2004, 2005 гг. Данные 2002г по данному параметру отсутствуют (выкопировка карт не проводилась).

В первые сутки заболевания госпитализируется большинство (~ 3/4) больных, что важно для эффективности лечения. Диагноз острого МИ устанавливался бригадами СМП в 2001г в 65,6 % случаев, в 2004г – в 67,5 %, в 2005г – в 68,2 %. Больные поздно вызывают врача СМП, а ~ 1/4 не обращаются за СМП, а вызывают участкового врача или приходят к врачу на амбулаторный прием, уже имея признаки НМК. Отмечается высокий процент выявления острого МИ участковым врачом – в 2001, 2004 и 2005 гг. – 17,9 %; 21,9 %; 23,1 % соответственно, неврологом – 14,4 %; 9,0 %; 7,1 % соответственно, и другими специалистами, что свидетельствует о

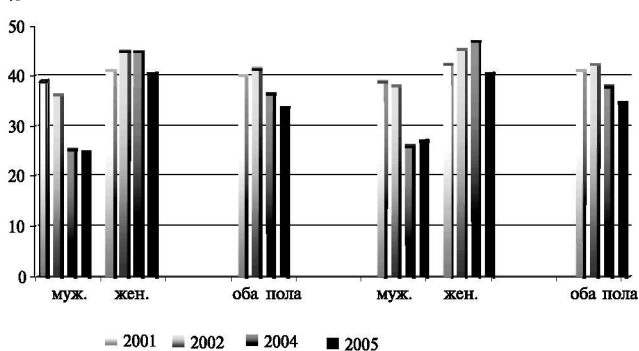


Рис. 3 Охват постоянным приемом АПП больных АГ, перенесших острый МИ (по данным регистра МИ), г. Вологда 2001–2005 гг.

недостаточной настороженности в отношении риска этого осложнения. На дому остаются (или оставляются медицинскими работниками) в основном пациенты пожилого возраста. Вместе с тем, нередки случаи отказа родственников или самих пациентов от госпитализации. Тот факт, что на протяжении всего периода наблюдения продолжают регистрироваться случаи отказов (часто не обоснованных) со стороны родственников заслуживает внимания и требует более интенсивной работы с населением, больными и их родственниками по повышению медицинской грамотности и формированию в целом культуры здоровья.

Таким образом, проведенный анализ подтверждает, что качество оказания своевременной первой, догоспитальной помощи больным острым МИ, а соответственно и помощи, определяющей прогноз и исходы заболевания, остается низким, прежде всего, по причине недостаточной информированности больных. Данные подтверждают, что информирование больных – основа не только профилактики осложнений, но и их успешного лечения. В этой связи развитие в регионе школ здоровья для пациентов с АГ и настороженность в отношении риска осложнений со стороны участковой службы являются первостепенными факторами своевременности и качества оказания медицинской амбулаторной помощи при таком грозном осложнении как острый МИ.

Стационарный этап: клинико-организационные аспекты. Летальность при остром МИ в рамках

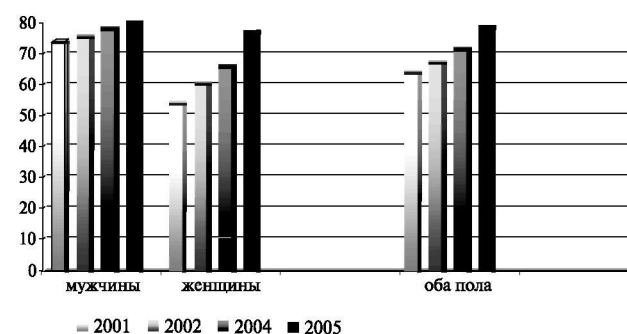


Рис. 4 Уровень АД < 140/90 мм рт.ст. на 28 день острого МИ, в % от выживших больных (по данным регистра МИ), г. Вологда 2001–2005 гг.

регистра оценивалась в течение первых 28 дней (таблица 3). Анализ показал, что в течение первых 28 дней заболевания умирает ~ четверти больных на протяжении всех лет наблюдения, причем с возрастом летальность увеличивается. Отмечены различия в динамике показателя летальности в период наблюдения в зависимости от возраста — если в старших возрастах летальность сохраняется все годы на стабильно высоком уровне, то в более молодых возрастах (< 50 лет) в период 2001–2004 гг. летальность увеличивалась (таблица 3). К 2005г наметилась тенденция к увеличению выживаемости в первые 28 дней больных острым МИ молодого возраста.

Данные регистра острого МИ первого года наблюдения (2001г) позволили проследить долгосрочный прогноз выживаемости больных [7,8]. Всего в течение первого года летальность составила 46,4 %, причем в большинстве летальных исходов наступали в первые 28 дней заболевания (67,2 % от умерших).

Эффективность контроля АГ на стационарном этапе медицинской помощи больным острым МИ. К 28 дню наблюдения среди выживших больных изучена частота различных уровней артериального давления (АД). Данный анализ не ставил целью оценить достижение целевого уровня АД у каждого пациента, т. к. это потребовало бы долгосрочной экспертной оценки, что не входит в задачи регистра острого МИ. Вместе с тем, оценка величины АД по современным критериям ВНОК [9] позволила оценить уровни АД среди выживших к 28 дню заболевания острым МИ.

Анализ показал, что на 28 день заболевания у большинства больных АД было < 140/90 мм рт.ст., что можно считать хорошим прогностическим признаком. Отмечено, что доля больных с таким уровнем АД с годами увеличивалась и достигла к 2005г 78,4 %. Следует отметить, что стационарный этап лечения в отличие от амбулаторного выявил обратные гендерные особенности — если амбулаторное лечение АГ было более эффективным у женщин, то на протяжении всех лет наблюдения в период пребывания в стационаре женщины лечились менее успешно, чем мужчины (рисунок 4). Эти закономерности представляют интерес и требуют углубленного изучения с оценкой тяжести течения, психологической переносимости пребывания в стационаре и др., что в задачи регистра острого МИ не входило, и может быть изучено в дальнейшем в клинических исследованиях.

Таким образом, внедрение инновационной технологии регистра острого МИ в системе городского здравоохранения г. Вологды позволило получить важные для управленческих решений результаты:

- обоснована потребность в расширении массовых мероприятий среди населения и больных по повышению уровня медицинской грамотности в вопросах профилактики МИ;

- выявлена недостаточная настороженность медицинских работников и больных в отношении риска развития МИ;

- отмечен недостаточный уровень контроля за больными с высоким риском заболевания;

- программные мероприятия должны быть расширены в направлении повышения медицинской активности больных, приверженности выполнению врачебных назначений, обучения самоконтролю и самопомощи;

- именно амбулаторный этап медицинского контроля определяет вероятность развития осложнений, нелеченные больные представляют группу дополнительно повышенного риска МИ, особенно среди мужчин;

- отмечено улучшение лечения больных на стадии острого МИ в стационарных условиях города, что можно рассматривать как позитивный результат областной целевой программы профилактики АГ.

Выводы

Все годы наблюдения среди жителей г. Вологды регистрировались случаи раннего острого МИ — в возрасте < 30 лет. Среди мужчин в пожилом возрасте отмечается снижение доли острого МИ, что свидетельствует о наиболее неблагоприятном течении у мужчин АГ, осложняющейся острым МИ в более молодых возрастах, чем у женщин, и обосновывает приоритет профилактики этого осложнения в молодом и среднем возрастах, особенно среди мужчин.

Регистр МИ позволил выявить недостатки амбулаторного ведения больных, особенно с высоким риском ССО. Анализ показал, что на протяжении всего периода наблюдения у больных АГ, перенесших острый МИ, снижается качество медикаментозного лечения.

В первые сутки острого МИ госпитализируется большинство больных (~ 3/4), что важно для эффективности лечения. Однако диагноз острого МИ на протяжении наблюдения устанавливали бригады СМП в 65,6–68,2 %. Больные поздно вызывают врача СМП, а ~ четверти не обращаются за СМП, а вызывают участкового врача или приходят к врачу на амбулаторный прием, уже имея признаки НМК. Диагноз острого МИ устанавливал участковый врач в 2001, 2004 и 2005 гг. — 17,9 %; 21,9 %; 23,1 %, соответственно, что свидетельствует о недостаточной настороженности в отношении риска этого осложнения.

Анализ показал, что в течение первых 28 дней заболевания умирает ~ 1/4 больных на протяжении всех лет наблюдения, с возрастом летальность увеличивается. В течение первого года после острого МИ летальность составила 46,4 %, причем в большинстве летальных исходов смерть наступала в первые 28 дней заболевания (67,2 % от умерших).

Эффективность контроля АГ на стационарном этапе медицинской помощи больным острым МИ на 28 день заболевания по критерию достижения целевого уровня АД оказалась высокой, что

можно считать хорошим прогностическим признаком. Доля больных с целевым уровнем АД с годами увеличивалась и достигла к 2005г 78,4 % на момент выписки.

Литература

1. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России и экономически развитых странах. (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). РКЖ 2005; 2: 3–9.
2. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты, проблемы. Инсульт 2001; 1: 34–40.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. Cons med 2003; 5: 22–9.
4. Фейгин В.Л., Никитин Ю.П., Холодов В.А. Эпидемиология мозгового инсульта в Сибири по данным регистра. Эпидем организ неврол психиатр пом 1996; 6: 59–65.
5. Elkind MS, Sacco RL. Stroke risk factors and stroke prevention. Semin Neurol 1998; 18: 429–40.
6. Регистр инсульта. Методические рекомендации по проведению исследования. Москва 2001.
7. Баншиков Г.Т., Колинко А.А., Калинина А.М. и др. Результаты анализа регистра мозгового инсульта в г. Вологде. Профил забол укреп здор 2004; 4: 34–7.
8. Баншиков Г.Т. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация и оптимизация ее контроля в первичном звене здравоохранения областного центра. Автореф дисс докт мед наук. Москва 2004.
9. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов “Диагностика и лечение артериальной гипертензии”. Приложение 2 к журналу “Кардиоваск тер профил” 2008; 7(6): 32 с.

Поступила 01/11–2008

Суррогатные маркеры атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией I-II степеней

Е.А. Григоричева, Э.Г. Волкова

ГОУ ДПО Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава. Челябинск; ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия

Surrogate atherosclerosis markers in patients with stage I-II arterial hypertension

E.A. Grigorieva, E.G. Vlkova

Ural State Medical Academy of Post-Diploma Education. Chelyabinsk; State Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Выявить связь процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, эндотелиального гемостаза и атеросклеротического поражения сосудистой стенки сонных (СА) и коронарных артерий (КА) в условиях повышенного системного артериального давления.

Материал и методы. Проведено когортное, контролируемое, клинико-инструментальное и лабораторное исследование 320 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I-II степеней, в возрасте 40–59 лет, 75 практически здоровых в качестве группы контроля (ГК). Проводились доплерэхокардиография для определения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), типа ремоделирования ЛЖ, измерения толщины интимы-медии (ТИМ) общей СА (ОСА), проба с реактивной гиперемией плечевой артерии (ПА), ультразвуковая доплерография сосудов шеи и среднемозговых артерий, коронароангиография, определение протеина С.

Результаты. Атеросклеротическое поражение СА и КА выявлено у более половины больных АГ, что достоверно чаще, чем в ГК. Атеросклероз СА ассоциировался с ТИМ ($r=0,61$), ГЛЖ (0,34) и скоростью кровотока в среднемозговой артерии ($r=-0,32$); атеросклероз КА – с ТИМ ($r=0,55$), ГЛЖ ($r=0,45$), толщиной задней стенки ЛЖ ($r=0,43$), концентрическим типом геометрии ЛЖ ($r=0,28$), протеином С ($r=-0,29$) и нарушением релаксации по результатам пробы с реактивной гиперемией ПА ($r=0,31$).

Заключение. ЛЖ и увеличение ТИМ являются общими суррогатными маркерами системного атеросклеротического процесса. Особенности коронароатеросклероза является его ассоциация с концентрическим типом геометрии ЛЖ и нарушением функции эндотелия. Для атеросклероза СА характерно сопутствующее снижение кровотока в сосудах головного мозга.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, толщина сосудистой стенки, атеросклероз, ремоделирование.

Aim. To investigate the associations between cardiovascular remodeling, endothelial hemostasis and carotid (CA) and coronary artery (CorA) atherosclerosis in patients with high blood pressure.

Material and methods. This controlled cohort study included 320 40–59-year-old patients with Stage I-II arterial hypertension (AH) and 75 healthy controls. The examination included Doppler echocardiography, carotid and middle cerebral artery dopplerography (evaluation of left ventricular hypertrophy (LVH), LV remodeling type, common carotid artery (CCA) intima-media thickness (IMT)), brachial artery (BA) reactive hyperemia test, coronary angiography, and C protein level measurement.

Results. CA and CorA atherosclerosis was observed in more than 50 % of AH patients, significantly more often than in controls. CA atherosclerosis was associated with IMT ($r=0,61$), LVH (0,34) and blood flow velocity in the middle cerebral artery ($r=-0,32$); CorA atherosclerosis – with IMT ($r=0,55$), LVH ($r=0,45$), LV posterior wall thickness ($r=0,43$), concentric LV geometry ($r=0,28$), C protein ($r=-0,29$) and impaired relaxation in BA reactive hyperemia test ($r=0,31$).

Conclusion. LVH and increased IMT are common surrogate markers of systemic atherosclerotic process. CorA atherosclerosis was associated with concentric LV geometry and endothelial dysfunction, CA atherosclerosis – with reduced cerebral blood flow.

Key words: Left ventricular hypertrophy, vascular wall thickness, atherosclerosis, remodelling.

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистый континуум предполагает непрерывную цепь взаимодействия его составляющих, среди которых можно выделить «традиционные» и «новые» факторы риска (ФР), ремоделирование сердечно-сосудистой системы (ССС), присоединение атеросклеротического процесса, вначале клинически бессимптомного, затем проявляющегося нефатальными и фатальными осложнениями [1]. Поступательность процесса обеспечивается взаимодействием его вертикальных составляющих путем сложных межуровневых связей «дефект клеточных мембран — сердечно-сосудистое ремоделирование — декомпенсация в виде атеросклероза и функциональной недостаточности» [2-6]. В качестве отправных точек сердечно-сосудистого континуума выступают ФР, в качестве конечных — осложнения атеросклероза и гипертонического повреждения ССС. Сердечно-сосудистая дисфункция и бессимптомный атеросклеротический процесс являются промежуточными звеньями, которые вмешиваются в течение патологического процесса и выступают в качестве суррогатных маркеров неблагоприятного исхода [7, 8].

Цель исследования — выявить связь процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, эндотелиального гемостаза и атеросклеротического поражения сосудистой стенки сонных (СА) и коронарных артерий (КА) в условиях повышенного системного артериального давления (АД).

Материал и методы

Проведено когортное, контролируемое, клинико-инструментальное и лабораторное исследование 395 работников промышленного предприятия г.Челябинска в возрасте 40-59 лет, из которых 320 составили основную группу (ОГ) — пациенты с выявленным на периодическом медицинском осмотре двукратным в течение месяца повышением АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., из них 145 мужчин, 175 женщин; 75 практически здоровых (35 мужчин, 45

женщин) вошли в группу контроля (ГК). Критерии исключения из исследования: гипертоническая болезнь III стадии, АГ III степени (ст.), сахарный диабет, наличие хронических сопутствующих заболеваний, симптоматическая АГ, нарушения ритма сердца кроме редкой желудочковой экстрасистолы. Средний возраст в ОГ составил $51,2 \pm 4,7$ года, включенных в ГК — $50,8 \pm 4,5$ лет.

Клиническое исследование было стандартным и проводилось с целью верификации АГ и ее степени, выявления критериев исключения из исследования и ФР сердечно-сосудистых осложнений. Для оценки нарушений в системе протеина С применяли набор реактивов фирмы «Технология-Стандарт». О нарушениях в системе протеина С судили на основании нормализованного отношения $НО < 0,7$. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и сосудов проводилось на сканере ACUSON ASPEN датчиками 2,0-10,5 мГц. Измерялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), его размеров в систолу и диастолу (КДР, КСР), вычисление индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины задней стенки (2ТЗС/КДР) ЛЖ с выделением типа геометрии ЛЖ.

Измерение толщины интимы-меди (ТИМ) СА проводилось по методу Poli A и Tremoli E 1991 в общей СА (ОСА), на ее дальней стенке, на 2 см проксимальнее бифуркации СА. При визуализации атеросклеротической бляшки (АБ) измерялся процент стеноза.

Пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии (ПА) выполняли по методу Celermajer DS в модификации Ивановой О.В. 1998. Вычислялись: Δd — прирост диаметра ПА в % на 1 минуте после пробы, ΔV — прирост максимальной скорости кровотока в ПА в % на 1 мин после пробы, Δt — прирост напряжения сдвига на эндотелии ПА в % на 1 мин после пробы, t восстановления, мин — время восстановления кровотока. При УЗ доплерографии (УЗДГ) среднемозговых артерий измерялись максимальная и минимальная пиковые скорости кровотока (V_{max} и V_{min}) и вычислялся индекс резистентности (IR) по результатам 6 измерений с двух сторон.

Ангиографическое исследование КА (КАГ) по методу Judkins M 1967 выполнено у 75 пациентов с АГ и у 23 человек из ГК с оценкой по Ю.С. Петросяну-Л.С. Зиндерману.

Таблица 1
Структурно-функциональные показатели сердца и атеросклероз СА у пациентов с АГ

	Атеросклероз СА + (n=170)	Атеросклероза СА – (n=150)	p
ИММЛЖ, г/м ²	167,1 $\pm$ 37,6	159,4 $\pm$ 41,4	<0,05
КДР, мм	47,5 $\pm$ 7,8	48,7 $\pm$ 9,4	>0,05
ТЗС, мм	11,3 $\pm$ 3,1	10,6 $\pm$ 3,5	>0,05
2ТЗС/КДР	0,71 $\pm$ 0,18	0,74 $\pm$ 0,19	>0,05
ТИМ, мм	0,98 $\pm$ 0,17	0,81 $\pm$ 0,15	<0,01
Функция эндотелия			
Δd , %	-0,02 $\pm$ 0,06	0,04 $\pm$ 0,05	>0,05
ΔV , %	0,25 $\pm$ 0,48	0,22 $\pm$ 0,21	>0,05
Δt , %	0,17 $\pm$ 0,34	0,18 $\pm$ 0,27	>0,05
Протеин С, ед.	0,79 $\pm$ 0,06	0,75 $\pm$ 0,15	>0,05
Кровоток в среднемозговых артериях			
– V max, см/с	63,1 $\pm$ 11,5	67,8 $\pm$ 15,4	<0,05
– IR	0,64 $\pm$ 0,20	0,66 $\pm$ 0,18	>0,05

Примечание: p — достоверность по t-тесту либо по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2

Показатели структурно-функционального состояния миокарда и сосудов у пациентов с АГ в зависимости от состояния коронарных артерий.

показатели	Коронаро-атеросклероз + (n=40)	Коронаро-атеросклероз – (n=35)	p
ИММЛЖ, г/м ²	169,3±41,6	155,1±35,1	<0,05
КДР, мм	49,1±5,0	49,5±7,1	>0,05
ТЗС, мм	11,4±1,8	10,2±2,5	<0,05
2ТЗС/КДР	0,49±0,19	0,38±0,11	<0,05
ТИМ, мм	0,99±0,15	0,86±0,19	<0,05
функция эндотелия			
Δd, %	-0,01±0,07	0,05±0,1	>0,05
ΔV, %	0,32±0,21	0,17±0,24	>0,05
Δt, %	0,32±0,21	0,12±0,29	<0,05
кровоток в среднемозговых артериях			
– V max, см/с	65,5±10,3	66,7±18,1	>0,05
– IR	0,48±0,14	0,43±0,15	>0,05
Протеин С, ед.	0,70±0,03	0,84±0,05	<0,05

Примечание: p – достоверность по t-тесту либо по критерию Манна-Уитни.

При статистической обработке полученных результатов использован стандартный пакет программ SPSS13 и EXEL5. Для оценки различий непрерывных показателей применяли критерий Стьюдента t или непараметрический U-критерий Манна-Уитни в зависимости от типа распределения; для оценки связи между явлениями – ранговый коэффициент Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По данным КАГ и УЗИ СА ту или иную степень атеросклеротического стеноза имели ~ 50% пациентов. У больных, включенных в исследование, не было выявленных клинических признаков поражения СА и сосудов головного мозга, что подтверждалось осмотром невропатолога. У 46% (n=150) пациентов АБ в СА отсутствовали. У 42% атеросклеротическое поражение СА представлено единичными и множественными мелкими незначимыми АБ со стенозом <50%. У 1% (n=4) пациентов атеросклеротический процесс в СА был выражен значительно, АБ имели гемодинамическую значимость; в связи с чем выставлены показания к оперативному лечению. Таким образом, АБ в изучаемой группе встречались более чем у половины пациентов (54%), однако гемодинамически значимые стенозы являлись редкой УЗ находкой. В ГК АБ отмечены в 30% случаев ($\chi^2=4,6$) и были представлены мелкими единичными и множественными АБ со стенозом < 10%, как и в ОГ. Таким образом, АГ меняет структуру артериальной стенки, что приводит к более частому развитию атеросклероза СА, однако у пациентов с АГ I-II ст. редко сопровождается гемодинамически значимыми нарушениями. В таблице 1 приведены данные о морфофункциональном состоянии миокарда и сосудов у пациентов с разным состоянием СА.

Степень выраженности атеросклеротического стеноза СА ассоциирована с гипертрофией ЛЖ (ПЛЖ) без разделения на типы геометрии, толщи-

ной сосудистой стенки и снижением кровотока в среднемозговых артериях. Ассоциация степени выраженности атеросклероза СА и возможных “кандидатов на роль” его суррогатных маркеров была вычислена методом Спирмена. Результаты представлены на рисунке 1.

Сильная корреляционная связь была обнаружена с ТИМ ($r=0,61$), связь средней силы – с ГЛЖ ($r=0,34$) и скоростью кровотока в среднемозговых артериях ($r=-0,32$). Связь с остальными изучаемыми показателями оставалась слабой.

У 75 пациентов с АГ выполнена КАГ. В ГК аналогичное исследование проведено в 23 случаях, ни в одном из них признаков гемодинамических стенозов не было. У 5 из 23 практически здоровых лиц обнаружены единичные стенозы КА <30%. Для оценки тяжести коронароатеросклероза применяли систему оценки в баллах по классификации Ю.С.Петросяна и Л.С.Зингермана. У 35 (48%) пациентов просвет КА был не изменен, у 23 (30%) зарегистрирована 1 степень, у 10 (13,3%) – 2 степень, у 7 (4%) – 3 степень поражения КА; поражения 4 степени (окклюзия) отсутствовали. У 17 больных стеноз был > 50%, что позволило выставить показания к оперативной коррекции. Таким образом, у пациентов с АГ без клинических признаков ишемической болезни сердца атеросклероз КА встречается в 52% случаев, из которых почти половина (42%) приходится на гемодинамически значимые стенозы. У больных АГ интактные КА обнаружены в 48% случаях, что достоверно реже, чем в ГК ($\chi^2=4,5$). Гемодинамически значимые стенозы КА > 50% были характерны только для пациентов с АГ. По результатам КАГ среди мужчин с АГ выделено две группы – без признаков сужения КА (n=35) и с наличием сужения (n=40). В таблице 2 приведены показатели ремоделирования



Рис. 1 Корреляционные связи атеросклероза СА и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования.

сердца и сосудов у пациентов с АГ в зависимости от наличия коронароатеросклероза.

Ассоциация степени выраженности коронароатеросклероза и возможных “кандидатов на роль” его суррогатных маркеров была вычислена методом Спирмена. Результаты представлены на рисунке 2. Самая сильная корреляционная связь была обнаружена с ТИМ ($r=0,55$, $p<0,001$), ГЛЖ ($r=0,45$), ТЗС ($r=0,43$). Связь средней силы была с ТЗС/КДР ($r=0,28$), протеином С ($r=-0,29$) и Δt ($r=0,31$). В качестве суррогатных маркеров атеросклероза КА у пациентов с АГ выступали ГЛЖ, концентрический тип ремоделирования, утолщение сосудистой стенки, нарушение релаксации ПА, снижение гемостатической функции эндотелия.

По степени отражения процессов ремоделирования сердца и сосудов можно судить о выраженности изменений коронарного кровотока. ТИМ СА является самым надежным маркером атеросклероза, по крайней мере, двух локализаций. Возможно, что ГЛЖ служит не столько независимым ФР нарушений мозгового кровообращения, сколько маркером его развития, ассоциируясь с увеличением ТИМ, нарушением гемостатической функции эндотелия, формированием АБ [8-11]. С

методологической точки зрения процесс измерения ММЛЖ является наиболее стандартизированным, поэтому ГЛЖ выступает в качестве ФР (а фактически, наверное, суррогатного маркера) атеросклеротических осложнений у больных АГ. Единство механизмов поражения сердца и сосудов предполагает развитие в конечном итоге ГЛЖ (по концентрическому типу), утолщение сосудистой стенки и нарушение функциональной способности эндотелия [3,12]. Последняя проявляется нарушением релаксации ПА, почечного и мозгового кровотоков [13,14]. Параллельно у пациентов с АГ начинаются процессы атерогенеза, чему способствует травматизация сосудистой стенки на фоне высокого АД, развитие воспалительной реакции как патогенетической составляющей дисфункции эндотелия, утолщение сосудистой стенки с нарушением барьерной функции слоя интима-медиа [15-17]. Постоянно пересекающееся существование локального (атеросклероз) и генерализованного (утолщение и дисфункция сосудистой стенки) процессов приводит к выводу: один процесс является маркером другого. Наличие АГ, той или иной комбинации ФР свидетельствуют о вероятности развития атеросклероза, поражение органов-ми-

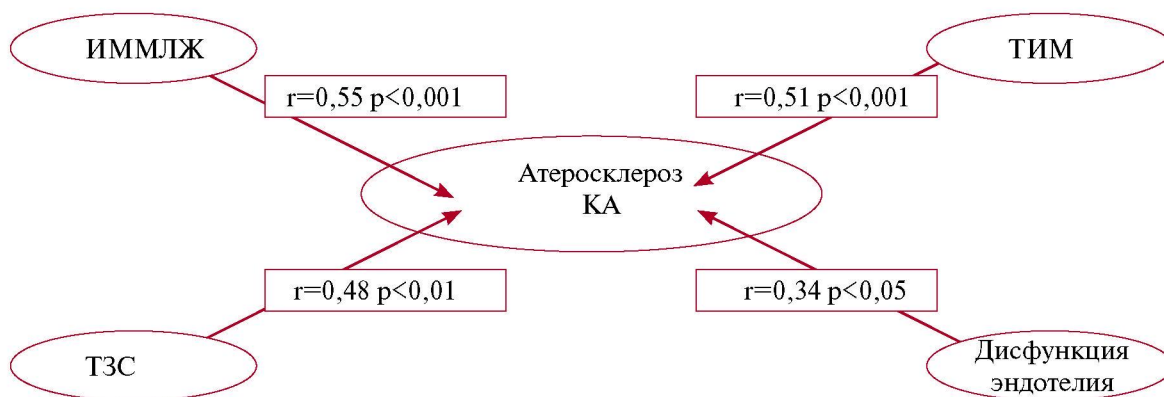


Рис. 2 Корреляционные связи атеросклероза КА и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования.

шений (в первую очередь ТИМ) — о факте существования атеросклероза.

Таким образом, сердечно-сосудистое ремоделирование у больного является поступательным процессом, охватывающим функциональные нарушения, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки, нарушения кровотока в органах-мишенях, локальные атеросклеротические сосудистые стенозы. Процессы ГЛЖ, утолщения сосудистой

стенки объединены в патогенетическом механизме формирования осложнений “гипертонического сердца” и определяют, в качестве суррогатных маркеров атеросклероза СА и КА, прогноз больных АГ. Наличие атеросклероза СА дополнительно ассоциировано со снижением кровотока в среднемозговых артериях. Нарушенная функция эндотелия сопровождается развитием коронароатеросклероза.

Литература

1. Braunwald E. Heart disease, 5th ed. W.B.: Saunders company 1997; 165.
2. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца Москва «Наука» 1993; 150 с.
3. Хаютин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни. Кардиология 1996; 7: 27-35.
4. Постнов Ю.В. К истокам первичной гипертензии — подход с позиций биоэнергетики. Кардиология 1998; 12: 41-8.
5. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности. Тер архив 1994; 9: 3-7.
6. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. Am J Physiol 1982; 62: 347-504.
7. Temple RJ. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints In: Ed. Nimmo WS, Tucker GT. Clinical measurements in drug evaluation. N.Y., J.Wiley 1995; 139.
8. Hansson L. Evaluation of endpoints in hypertension. Blood Pressure 1997; 6(Suppl 2): 76-80.
9. Багмет А.Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии. Кардиология 2002; 3: 83-6.
10. Искендеров Б. Г., Шибаева Т. М., Минкин. А. А., Богданова С. Р. Оценка коронарного резерва у больных гипертонической болезнью в зависимости от геометрии левого желудочка. Кардиология 2005;1: 6-10.
11. Celemajer DS, Sorensen KE, Gook VV, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
12. De Simone G, Palmieri V. Left ventricular hypertrophy in hypertension as a predictor of coronary events: relation to geometry. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11(2): 215-20.
13. Толпыгина С.Н., Ощепкова Е.В., Варвкин Ю.Я. Мозговой кровоток при артериальной гипертензии. Кардиология 2001; 4: 71-7.
14. Хамасуридзе И.С., Лелюк С.Э., Карпочев М.В., Лелюк В.Г. Ультразвуковое исследование цереброваскулярной реактивности в оптимизации терапии артериальной гипертензии. Ультразвук функций диагн 2003; 1: 103-10.
15. Bots ML, Nikitin Y, Salonen JT, et al. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. J Epid Com Health 2002; 56: i8-13.
16. Elliott HL. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: risk factor, risk marker, or surrogate end point? J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32(Suppl 3): 74-7.
17. Sun Y, Lin CH, Lu CJ, et al. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. Atherosclerosis 2002; 164: 89-94.

Поступила 10/07-2008

Клиническая эффективность эпросартана и гидроксизина у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией с коморбидным тревожным состоянием

Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов, Е.Ю. Спивак, Ю.С. Белова, А.В. Карпова

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологии. Москва, Россия

Clinical effectiveness of eprosartan and hydroxyzine in patients with mild to moderate arterial hypertension and coexisting anxiety

G.V. Pogosova, I.E. Koltunov, E.Yu. Spivak, Yu.S. Belova, A.V. Karpova

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies.
Moscow, Russia

Цель. Оценить клиническую эффективность эпросартана и гидроксизина у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) с коморбидным тревожным состоянием.

Материалы и методы. В исследование были включены 34 больных (8 мужчин и 26 женщин) в возрасте 36–76 лет (средний возраст $56,7 \pm 11,1$) АГ I–II степеней (ст.) тяжести. У 6 пациентов имела место АГ I ст., у 28 – II; средняя продолжительность АГ – $9,29 \pm 6,2$ года. Больные были рандомизированы в основную и контрольную группы (ОГ и ГК). В течение 4 недель все больные принимали эпросартан в дозе 600 мг/сут. и больные ОГ – гидроксизин в дозе 25–50 мг/сут. Оценивали динамику клинко-психологического статуса и когнитивную функцию больных АГ.

Результаты. Под влиянием терапии гидроксизином значительно улучшилось психологическое: средний балл по подшкале тревоги снизился на 42 % ($-5,2 \pm 0,47$ балла; $p < 0,0001$), по подшкале депрессии на 19 % ($-1,62 \pm 0,61$ балла; $p < 0,0001$); уровень стресса на 28 % (с $5,7 \pm 0,40$ до $4,1 \pm 0,43$ балла; $p < 0,001$). Нарушение когнитивной функции пациентов на фоне приема гидроксизина, по результатам пробы Мюнстерберга, показало отсутствие существенной динамики. В обеих группах произошло достоверное снижение систолического артериального давления (АД) на $23,8 \pm 2,77$ и $22,8 \pm 2,60$ мм рт. ст. в ОГ и ГК, соответственно и диастолического АД на $13,4 \pm 1,69$ и $14,8 \pm 2,02$ мм рт.ст., соответственно.

Заключение. Прием гидроксизина в фиксированной дозе 25 мг 2 раза в сутки является эффективным средством лечения тревожных состояний легкой/средней ст. тяжести у больных мягкой и умеренной АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, гидроксизин, эпросартан.

Aim. To evaluate clinical effectiveness of eprosartan and hydroxyzine in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) and coexisting anxiety.

Material and methods. The study included 34 patients (8 men, 26 women) aged 36–76 years (mean age $56,7 \pm 11,1$ years) with Stage I–II AH. Stage I AH was registered in 6 participants, Stage II AH – in 28; mean AH duration was $9,29 \pm 6,2$ years. All patients were randomised into two groups: main group (MG) and control group (CG). For 4 weeks, all participants received eprosartan (600 mg/day); MG individuals also received hydroxyzine (25–50 mg/day). The dynamics of clinico-psychological status and cognitive function in AH patients was assessed.

Results. Hydroxyzine therapy was associated with improved psychological status: mean score for anxiety subscale reduced by 42 % ($-5,2 \pm 0,47$ points; $p < 0,0001$), for depression subscale – by 19 % ($-1,62 \pm 0,61$ points; $p < 0,0001$); for stress level – by 28 % (from $5,7 \pm 0,40$ to $4,1 \pm 0,43$ points; $p < 0,001$). No significant changes in cognitive dysfunction severity, according to Munsterberg test results, were observed. In both groups, systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) levels reduced: SBP – by $23,8 \pm 2,77$ and $22,8 \pm 2,60$ mm Hg in MG and CG, respectively; DBP – by $13,4 \pm 1,69$ and $14,8 \pm 2,02$ mm Hg, respectively.

Conclusion. Hydroxyzine therapy in a fixed dose of 25 mg twice per day was effective in treating mild to moderate anxiety disorders among patients with mild to moderate AH.

Key words: Arterial hypertension, therapy, hydroxyzine, eprosartan.

Сегодня общепризнанна роль психологических факторов в этиопатогенезе эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). Исследования последних лет показывают, что наиболее значимыми из психологических факторов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. АГ, являются острый и хронический психоэмоциональный стресс (ПЭС), а также тесно связанные с ним тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) [1]. Эти расстройства не только способствуют развитию АГ, но и в значительной степени определяют клиническое течение заболевания и прогноз.

Исследования показывают, что при наличии коморбидных ТДС, клиническое течение АГ носит неблагоприятный характер, нередко сопровождается повышенной вариабельностью артериального давления (АД) и гипертоническими кризами. Показано, что ТДР более чем в 2 раза повышают риск развития наиболее грозного осложнения АГ — мозгового инсульта, и являются независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [2,3].

В связи с этим представляется важным своевременное выявление тревожных состояний у больных АГ и их коррекция с использованием современных анксиолитических препаратов, не оказывающих нежелательного воздействия на сердечно-сосудистую систему и имеющих минимальный риск межлекарственных взаимодействий со средствами, применяемыми для лечения ССЗ. В ряду таких препаратов находится гидроксизин [4]. Препарат является небензодиазепиновым атипичным транквилизатором с центральным механизмом действия.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности эпросартана и гидроксизина у пациентов с мягкой и умеренной АГ с коморбидным тревожным состоянием.

Материал и методы

В ходе исследования 111 пациентов с АГ I-II степени (ст.) тяжести по классификации ВНОК по уровню АД [5] прошли скринирующее тестирование на предмет выявления тревожной и депрессивной симптоматики. С этой целью использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [6], русская версия которой была верифицирована [7]. Клинически значимую тревожную и депрессивную симптоматику диагностировали при суммарном балле >10 по подшкалам тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D), соответственно.

Клинически значимая тревожная симптоматика имела место у 34,2 % (n=38) больных, клинически значимая депрессивная симптоматика — у 17,1 % (n=19). Пациенты с выявленной на скрининге тревожной симп-

томатикой прошли клиническое интервью, в ходе которого было подтверждено наличие тревожного состояния легкой и средней ст.тяжести в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-пересмотра (МКБ-10) [8].

Из числа этих пациентов в исследование были включены 34 больных (8 мужчин и 26 женщин) в возрасте 36–76 лет (средний возраст $56,7 \pm 11,1$). У 6 пациентов имела место АГ I ст., у 28 — II ст. тяжести; средняя продолжительность АГ составляла $9,29 \pm 6,2$ года. Критериями исключения служили: вторичные формы АГ, стеноз почечных артерий, острые коронарные синдромы и острые нарушения мозгового кровообращения, выраженные нарушения сердечного ритма и проводимости, сердечная недостаточность II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), декомпенсированный сахарный диабет, выраженные нарушения функции печени и почек, эндогенные психозы, алкогольная или иная зависимость. В исследование также не включали пациентов с клинически выраженной депрессивной симптоматикой по шкале HADS.

Всем больным, участвующим в исследовании, на одну неделю отменяли предшествующую антигипертензивную терапию (АГТ), и больные рандомизировались в основную (ОГ) и контрольную группы (ГК) (Д-0). В обеих группах назначалась одинаковая АГТ: эпросартан в дозе 600 мг/сут. однократно. При не достижении целевого уровня АД на 10 день исследования к лечению добавляли гипотиазид в дозе 12,5 мг/сут. (Д-10). Больные ОГ помимо АГТ получали гидроксизин (Атаракс®, ЮСБС.А. Фарма Сектор, Бельгия) в дозе 25–50 мг/сут. Длительность лечения составляла 4 недели (Д-28) (рисунк 1).

Динамику психического состояния пациентов определяли клинически, по данным шкалы HADS и шкалы уровня ПЭС. Шкала представляет собой линию с одиннадцатью обозначенными цифрами (баллами) от 0 до 10. Пациенту предлагают обвести кружочком одну цифру, соответствующую уровню испытываемого им постоянного стресса. 0 соответствует минимальному, 10 — максимальному уровню стресса. Обе шкалы пациенты заполняли на “нулевой” и 28 день лечения. В начале и в конце лечебного периода изучались также когнитивные функции больных АГ. Для оценки объема и концентрации внимания использовали корректурную пробу: при оценке объема внимания нормой считается 850 знаков, концентрации внимания — не более 5 ошибок, и пробу Мюнстерберга для оценки избирательности внимания [9].

В ходе каждого визита регистрировались АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) и переносимость терапии. Офисное АД определяли как среднее трех измерений ручным сфигмоманометром в положении больного сидя после 10-минутного отдыха. Переносимость терапии оценивалась по общепринятым критериям:

- отличная — отсутствие побочных эффектов в течение всего периода лечения;
- хорошая — незначительно выраженные побочные

Гидроксизин 25-50мг + эпросартан 600 мг ± гипотиазид 12,5 мг

34 больных АГ с тревожным состоянием

Д-0

Д-10

Д-28

эпросартан 600 мг ± гипотиазид 12,5 мг

Рис. 1 Дизайн исследования.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных ОГ и ГК

Показатель	ОГ (n=18)	ГК (n=16)	p
Возраст, годы	59,3±2,40	53,3±2,56	нд
Мужчины/женщины, n	2/16	6/10	нд
Образование: среднее / высшее	6/12	8/8	нд
ФР:			
отяг. наследственность по ССЗ	3	5	нд
избыточная МТ (ИМТ=25-29,9 кг/м ²)	5	9	нд
ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²)	8	8	нд
ДЛП	10	7	нд
курение	3	4	нд
частые ПЭС	16	12	нд
алкоголь (> 1-2 стандартных доз)	0	0	нд
одинокое проживание	8	6	нд
длительность АГ, годы	10,0±6,5	8,4±4,3	нд
Нерегулярное лечение по поводу АГ	8	8	нд

эффекты, не требующие коррекции дозы;

- удовлетворительная – побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы;
- неудовлетворительная – побочные эффекты, требующие отмены препарата.

Клинико-демографическая характеристика больных.

Случайное распределение больных обеспечило сопоставимость ОГ и ГК по основным клинико-демографическим характеристикам (таблица 1). Из факторов риска (ФР) ССЗ отмечались частые (ежедневно или несколько раз в неделю) ПЭС, дислипидемия (ДЛП), избыточная масса тела (МТ), наследственная отягощенность и курение. 44,4 % больных ОГ и 50 % из ГК имели низкую приверженность АГ: лечились нерегулярно, “курсами”, прерывая лечение после “нормализации” АД.

Все больные, включенные в исследование, завершили его в соответствии с протоколом.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием парного и непарного *t*-критериев Стьюдента.

Результаты и обсуждение

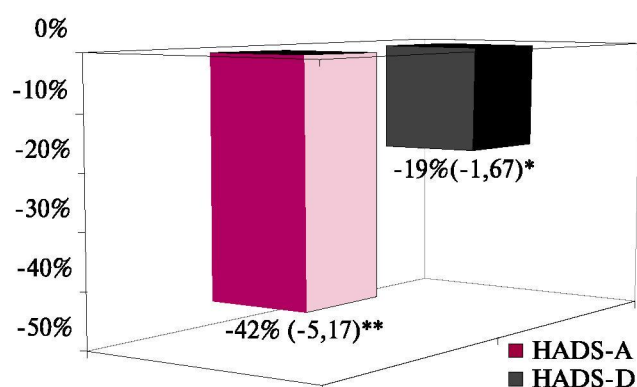
К концу лечения психологическое состояние больных ОГ, получавших гидроксизин в дозе 25–50 мг/сут., значительно улучшилось (таблица 2). Средний балл по подшкале тревоги в ОГ за период лечения снизился на 42 % – $-5,2 \pm 0,47$ балла ($p < 0,0001$), по подшкале депрессии на 19 % – $-1,62 \pm 0,61$ балла ($p < 0,0001$) (рисунок 2). В ГК также

отмечена позитивная, хотя и значительно менее выраженная, динамика по подшкале тревоги HADS на 4,3 % – $-0,5 \pm 0,22$ балла ($p < 0,01$) и отсутствие достоверной динамики по подшкале депрессии HADS.

Уровень ПЭС, измеренный по аналоговой шкале, в ОГ уменьшился на 28 % – с $5,7 \pm 0,40$ до $4,1 \pm 0,43$ балла ($p < 0,001$), в ГК снижение этого показателя менее выражено – на 18 %, с $6,1 \pm 0,69$ до $5,0 \pm 0,57$ балла ($p < 0,01$).

При клиническом осмотре пациенты предъявляли типичные для больных АГ жалобы на головные боли, головокружения, неприятные ощущения в области сердца, сердцебиения, особенно при повышении АД, слабость. В ходе клинического интервью выяснялось, что пациенты имеют также жалобы на нарушения сна (трудности засыпания, поверхностный сон), беспокойство, внутреннее напряжение, страхи, тревожность, раздражительность, мышечное напряжение, неспособность расслабиться, несколько сниженное настроение, невозможность сосредоточиться (“пустота” в голове), чувство хронической усталости, пониженную устойчивость к стрессовым ситуациям.

Описанные симптомы психоэмоционального расстройства пациенты считали естественным



Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,0001$; различия усредненных показателей по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 2 Динамика показателей HADS в ОГ на фоне лечения.

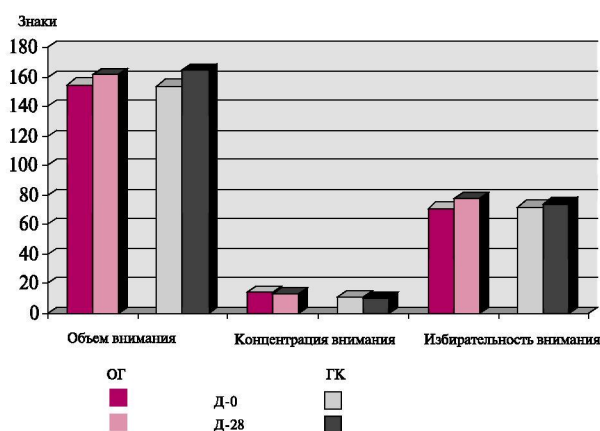


Рис. 3. Динамика показателей корректурной пробы и пробы Мюнстерберга в ОГ и ГК.

Таблица 2

Динамика показателей по подшкалам HADS у больных ОГ и ГК

Показатель (баллы)	ОГ			ГК		
	Д-0	Д-28	р	Д-0	Д-28	р
HADS-A	12,4±0,36	7,2±0,47	<0,0001	11,6±0,22	11,1±0,22	<0,01
HADS-D	8,7±0,66	7,0±0,61	<0,05	8,9±0,62	8,4±0,65	нд

Примечание: данные представлены в виде М±m.

Таблица 3

Динамика офисных показателей АД и ЧСС у больных ОГ и ГК

Показатель	ОГ			ГК		
	Д-0	Д-10	Д-28	Д-0	Д-10	Д-28
САД, мм рт.ст.	156,9±2,94	138,5±4,05**	133,1±4,10**	153,7±2,49	133,3±3,37**	130,3±3,12**
ДАД, мм рт.ст.	93,2±1,55**	85,6±2,75**	81,5±2,50**	92,6±1,73	81,3±2,34**	78,9±2,10**
ЧСС, уд/мин	74,0±2,40	70,8±1,55	70,2±1,95	70,6±1,96	72,0±2,32	72,1±2,10

Примечание: данные представлены в виде М±m; * - p<0,01; ** - p<0,0001; различия усредненных показателей на этапах наблюдения в пределах каждой группы по сравнению с исходным уровнем.

следствием их заболевания — АГ и поэтому в большинстве случаев даже не сообщали о них лечащему врачу. Тревожные расстройства были выявлены благодаря скринингу с помощью HADS.

По мнению большинства пациентов: 88,9 % — в ОГ и 75 % — в ГК, ухудшение их психоэмоционального состояния было обусловлено психотравмирующими жизненными обстоятельствами (смерть, разлука, заболевания близких родственников, финансовые затруднения). Остальные больные в качестве основной причины ухудшения психоэмоционального состояния указали на имеющиеся у них соматические заболевания и ухудшения состояния здоровья.

Динамика на фоне лечения, зафиксированная с помощью психометрических шкал, клинически выразилась в отчетливом улучшении настроения пациентов, уменьшение внутренней напряженности, необоснованных страхов, повышении активности, работоспособности, нормализации сна, повышении уверенности в себе, а также уменьшении раздражительности, тревожности и эмоциональной неустойчивости.

Одним из известных негативных эффектов противотревожных препаратов, особенно в первые недели их приема является седация, и как следствие ее, ухудшение концентрации внимания больных. Изучение когнитивных функций пациентов, в частности объема и концентрации внимания по данным корректурной пробы, а также избирательности внимания по результатам пробы Мюнстерберга, показало отсутствие существенной динамики на фоне лечения и мало различалось в группах сравнения (рисунок 2).

Как было отмечено выше, больные ОГ и ГК получали одинаковую АГТ: эпросартан в дозе 600 мг/сут., к которому был добавлен гипотиазид 12,5 мг/сут. В таблице 3 представлены офисные измерения АД и ЧСС на нулевой,

10 и 28 дни исследования. В обеих группах произошло достоверное снижение систолического АД (САД) на 23,8±2,77 и 22,8±2,60 мм рт.ст. в ОГ и ГК, соответственно, и диастолического АД (ДАД) на 13,4±1,69 и 14,8±2,02 мм рт.ст., соответственно, от исходного уровня (все p<0,001). Различия между группами по степени снижения АД оказались недостоверными. В ОГ наблюдалась тенденция к уменьшению ЧСС, не достигшая, однако, статистической значимости.

Большинство пациентов ОГ отметили стабилизацию уровня АД по данным домашних измерений, отсутствие резких колебаний давления за период лечения, а также более спокойное и рациональное отношение к необходимости постоянной АГТ.

Пациенты ОГ и ГК отметили хорошую переносимость лечения. Только трое пациентов связали с гидроксизинем небольшую сухость во рту и сонливость, заторможенность в первые дни приема препарата. У двоих эти эффекты носили невыраженный характер и не потребовали коррекции лечения. В одном случае заторможенность и сонливость были достаточно выраженными, но после уменьшения дозы Атаракса® до 25 мг/сут. эти явления уменьшились, и больная продолжила лечение. В остальных случаях переносимость терапии была отличной.

Заключение

Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что гидроксизин в фиксированной суточной дозе 25 мг 2 раза в сутки, является эффективным средством лечения тревожных состояний легкой/средней ст. тяжести у больных мягкой и умеренной АГ. Препарат оказывает выраженный анксиолитический эффект без существенного влияния на когнитивные функции пациентов.

Литература

1. Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002; 4: 86–91.
2. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events: SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in Elderly). Arch Intern Med 1996; 156: 553–61.
3. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke. Thirteen-year follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. Stroke 2001; 32(9): 1979.
4. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. Москва “МИА” 2005; 456 с.
5. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов ВНОК. Москва. Приложение к ж Кардиоваск тер профилак 2004.
6. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67: 361–70.
7. Андриюшенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Ж Невр и психиат 2003; 5: 11–7.
8. МКБ-10. Раздел V. Версия для первичной медицинской помощи. Психические расстройства в общей медицинской практике. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия. Пер с англ. Москва “Феникс” 1997.
9. Психологические тесты. Под ред. А.А. Карелина. Москва “Владос” 1999; 229–46.

Поступила 27/10–2008

Атерогенно-ассоциированная гиперадренореактивность у мужчин с артериальной гипертензией

С.С. Бунова, И.П. Елисеева, В.А. Остапенко, Л.П. Фирстова, М.В. Колбина, А.В. Нелидова, П.Н. Елисеев, Л.Н. Елисеева, Н.А. Николаев

ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию", кафедра факультетской терапии. Омск, Россия

Atherogenic hyperadrenoreactivity in men with arterial hypertension

S.S. Bunova, I.P. Eliseeva, V.A. Ostapenko, L.P. Firstova, M.V. Kolbina, A.V. Nelidova, P.N. Eliseev, L.N. Eliseeva, N.A. Nikolaev

Omsk State Medical Academy, Faculty Therapy Department. Omsk, Russia

Цель. Оценить динамику изменений и взаимосвязи нейрогуморального и липидного профилей по уровням количественного определения лептина сыворотки крови, адренореактивности и липидного спектра (ЛС) у мужчин с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 60 больных АГ, из них 30 мужчин с АГ I-II степени, 1-3 групп риска и 30 мужчин с АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД); возраст 30-60 лет. Всем пациентам определяли индекс массы тела (ИМТ), уровни лептина в сыворотке крови, общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛНП, ЛОНП) и коэффициент атерогенности (КА). Для оценки активности симпатoadrenalной системы у всех пациентов исследовали уровень β -адренореактивности организма методом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием β -адреноблокаторов.

Результаты. У больных АГ с увеличением ИМТ изменяются показатели ЛС, что проявляется повышением уровня ОХС, ЛНП, ЛОНП и КА. Дополнительно установлено, что у пациентов с АГ без СД существует линейная зависимость между уровнем адренореактивности организма и атерогенными фракциями липопротеинов.

Заключение. У пациентов с АГ одним из механизмов формирования атеросклеротического процесса служит атерогенно-ассоциированная гиперадренореактивность.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лептин, адренореактивность, липопротеины.

Aim. To assess the dynamics and interrelations of neuro-humoral and lipid profiles in men with arterial hypertension (AH), based on serum leptin level, adrenoreactivity and lipid profile (LP) measurement.

Material and methods. The study included 60 AH patients aged 30-60 years: 30 men with Stage I-II AH, risk 1-3, and 30 men with AH and diabetes mellitus (DM). In all participants, body mass index (BMI), serum levels of leptin, total cholesterol (TCH), high, low and very low density lipoprotein CH (HDL, LDL and VLDL-CH) were measured, with atherogenicity coefficient (AC) calculated. Sympatho-adrenal system activity was assessed by beta-adrenoreactivity evaluation (red blood cell osmo-resistance in beta-adrenoblocker test).

Results. In patients with AH and increased BMI, LP changes manifested in increased TCH, LDL-CH, VLDL-CH and AC levels. In DM-free AH individuals, adrenoreactivity directly correlated with atherogenic lipoprotein levels.

Conclusion. In AH patients, atherogenic hyperadrenoreactivity is one of the mechanisms for atherosclerosis development and progression.

Key words: Arterial hypertension, leptin, adrenoreactivity, lipoproteins.

Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия (АГ) вносит значительный вклад в структуру инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2,6]. По данным исследований последних лет АГ встречается у 39 % мужчин [3]. Общемировая тенденция свидетельствует о постоянном увеличении количества пациентов, у которых АГ сочетается с повышенной массой тела (МТ) или ожирением (Ож) [8,11,17]. Не вызывает сомнения, что Ож, и особенно абдоминальное (висцеральный тип), ассоциируется с высоким риском развития АГ и сахарного диабета (СД) [15,16]. Несмотря на имеющиеся достижения в понимании патогенетических механизмов формирования АГ и Ож, мировой опыт свидетельствует о несвоевременной диагностике СД и атеросклероза при сочетании АГ и Ож [5]. Отмечено, что у 50 % пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) имеет место нарушение углеводного обмена; у ~ 60–80 % больных СД типа 2 (СД-2) диагностируют АГ [14]. Сочетание АГ + СД повышает риск развития микро- и макрососудистых нарушений и, соответственно, предопределяет высокую частоту ранних инвалидизации и смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [14].

В современных исследованиях большое значение в патогенезе АГ и Ож придают лептину, доказанно играющему негативную роль в формировании и течении такого сочетания заболеваний [8,23]. Одновременно у значительной части больных изменяется содержание в крови инсулина, ведущее к формированию инсулинорезистентности (ИР) и СД [1,13]. В многочисленных работах [11, 18–20,22,27] сообщается о том, что Ож у человека сопровождается активацией симпатической нервной системы (СНС). У лиц, страдающих Ож, общий уровень выделения норадреналина, характеризующего общую активность СНС, обычно нормальный [19,20,24]. При этом обнаружено, что выделение норадреналина в ткани почки, определяющего активность СНС в органе, повышено примерно в 2 раза, тогда как активность СНС в ткани сердца снижена [20,22,27]. Возможно, гиперсимпатикотония в ткани почек представляет собой патофизиологический механизм, ведущий к развитию АГ, связанной с Ож; т. е. АГ носит нейрогенный характер. Даже если отсутствует повышение АД, Ож у человека сопровождается активацией СНС [18,22]. Гиперсимпатикотония в ткани почек и низкая в ткани сердца у лиц с избыточной МТ связана с различными эффектами центральной нервной системы: увеличением интенсивности нервных импульсов по симпатическим нервам в ткани почек и снижением интенсивности нервных импульсов в ткани сердца. Обсуждается несколько возможных механизмов гиперсимпатикотонии при Ож. Предполагают, что увеличение активности

СНС обусловлено ИР. Показано, что у человека повышение концентрации инсулина в крови стимулирует передачу нервных импульсов по симпатическим нервам [6]. Другой возможный активатор СНС в ткани почек – гиперлептинемия, сопровождающая Ож. Известно, что применение лептина в экспериментах на животных увеличивает активность СНС в ткани почек [19]. Однако обсуждаемые механизмы не затрагивают возможной взаимосвязи активности СНС и изменений ЛС крови у данной категории пациентов. Изучение этих связей поможет врачу на этапе ранней диагностики такого грозного осложнения, как атеросклероз.

Цель исследования – оценить динамику и взаимосвязи нейрогуморального и липидного профилей по уровням количественного определения лептина сыворотки крови, адренореактивности и ЛС у мужчин с АГ.

Материал и методы

В исследование методом рандомизации были включены 60 мужчин, больных АГ, выбранных из генеральной совокупности – выборки пациентов, соответствовавших критериям включения и госпитализированных в городской клинический кардиологический диспансер г. Омска в 2005–2006 гг. в общем количестве 2027 человек. Из 60 пациентов 30 с АГ I–II степеней (ст.), 1–3 групп риска и 30 мужчин с АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД-2), (АГ+СД) в возрасте 30–60 лет. Диагноз АГ был поставлен на предшествующих этапах амбулаторного и стационарного обследований согласно критериям Всемирной организации здравоохранения и рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов, с обязательным исключением симптоматических АГ. Из исследования исключались пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца и имеющие атеросклеротическое поражение сосудов, а также больные, принимающие гиполлипидемические препараты, β -адреноблокаторы (β -АБ) и симпатолитики.

Средний возраст пациентов с АГ составил $47,7 \pm 7,4$ года, длительность заболевания – $8,9 \pm 6,1$ года. В группе больных АГ + СД-2 средний возраст составил $52,6 \pm 4,8$ года, длительность заболевания – $11,1 \pm 9,4$ года.

Клиническое обследование пациентов проходило в условиях специализированного стационара – отделения АГ городского клинического кардиологического диспансера г. Омска. Помимо общеклинического обследования, всем пациентам выполняли мониторинг АД, измеряли рост, МТ, рассчитывали индекс (ИМТ), определяли уровни лептина, общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП); коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $КА = ОХС - ХС\ ЛВП / ХС\ ЛВП$. Для оценки активности симпатoadrenalной системы (САС) всем пациентам определяли уровень β -адренореактивности организма методом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием β -адреноблокаторов (β -АБ) [4].

Биохимический метод оценки адренореактивности организма по величине β -адренорецепции мембран эритро-

Таблица 1

Данные	Характеристика больных (М±s)	
	I группа – пациенты с АГ (n=30)	II группа – пациенты с АГ + СД-2 (n=30)
Возраст, лет	47,7 ± 7,4	52,6±4,8
Длительность заболевания, лет	8,9 ± 6,1	11,1±9,4
ИМТ, кг/м ²	30,3 ± 3,6	32,5±3,7
Стаж зарегистрированного СД легкой степени тяжести, лет	-	3,7±0,6

роцитов (β-АРМ) основан на изменении функционального состояния β-АРМ в ответ на воздействие адреноактивного вещества. Показатель β-АРМ зависит от количества активных адренорецепторов на мембране эритроцитов. Таким образом, показатель адренореактивности клеток можно экстраполировать на функциональные системы организма в целом. Суть метода заключается в количественной оценке степени ингибирования гипоосмотического гемолиза в присутствии β-АБ. В контрольной пробе эритроциты в гипоосмотической среде частично гемолизуются, степень гемолиза измеряется колориметрическим способом. В опытной пробирке, содержащей в гипоосмотической среде β-АБ, эритроциты гемолизуются в меньшей степени вследствие связывания адреноблокатора клеточными рецепторами. Поэтому после осаждения центрифугированием негемолизированных клеток надосадочный слой в опытной пробирке окрашен слабее, чем в контрольной. Нижней границей физиологической нормы β-АРМ следует считать 2 усл.ед., верхней – 20 усл.ед. [4].

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов: описательной статистики, графического анализа и непараметрических методов статистического анализа данных. Для выявления значимых различий в двух несвязанных группах использовали критерий Манна-Уитни. Для исследования связи двух количественных признаков применяли метод корреляционного анализа Спирмена и линейный регрессионный анализ. Статистически значимыми принимали данные при $p < 0,05$. Полученные результаты представлены в виде $M \pm s$, где M – среднее значение, s – среднее квадратическое отклонение.

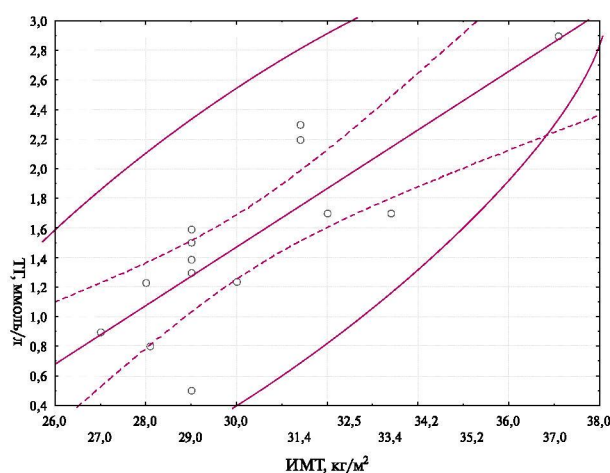
Результаты

Участники исследования были разделены на 2 группы: I группу (n=30) составили пациенты с АГ, во II группу (n=30) вошли больные АГ + СД-2 легкой ст. тяжести. Характеристика по группам представлена в таблице 1.

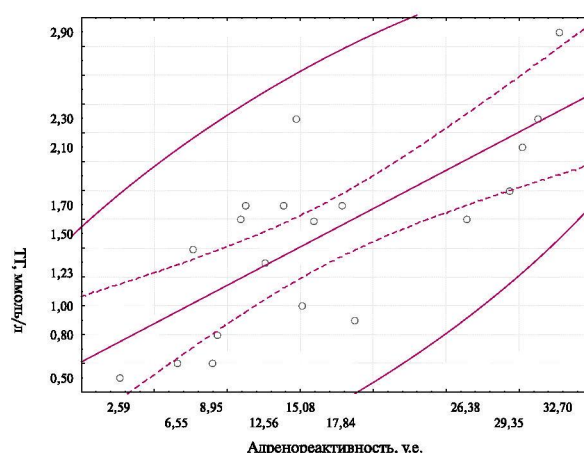
Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.

Сопоставление результатов исследования дало возможность проверить гипотезу, относятся ли полученные данные к одной генеральной совокупности или из разных с равными медианами. С этой целью сравнивали 2 независимые группы методом Манна-Уитни. В результате статистического анализа показано, что статистически значимые различия в 2 независимых группах выявлены по уровням лептина ($z = -2,79$; $p = 0,005239$), ЛВП ($z = 4,16$; $p = 0,000031$), ЛОНП ($z = -3,22$; $p = 0,001278$), ТГ ($z = -2,49$; $p = 0,012584$). По содержанию ОХС и ЛНП статистически значимые различия отсутствовали.

При корреляционном анализе Спирмена между уровнем лептина, адренореактивности и показателями ЛС в I группе установлена связь адренореактивности и ЛОНП ($r_s = 0,7$; $p = 0,037770$), адренореактивности и ТГ ($r_s = 0,7$; $p = 0,004588$), ИМТ и ЛОНП ($r_s = 0,8$; $p = 0,000097$) и ИМТ и ТГ ($r_s = 0,8$; $p = 0,000353$).



Примечание: ИМТ/ТГ: $r^2 = 0,7$; $r = 0,8$, $p = 0,0003$; $y = -4,469 + 0,198 \cdot x$.
Рис. 1 Линейный регрессионный анализ взаимосвязи увеличения ИМТ и ТГ сыворотки крови у мужчин I группы больных АГ.



Примечание: адренореактивность / ТГ: $r^2 = 0,6$; $r = 0,7$; $p = 0,0002$; $y = 0,611 + 0,053 \cdot x$.

Рис. 2 Линейный регрессионный анализ взаимосвязи уровня адренореактивности организма и ТГ сыворотки крови у мужчин I группы больных АГ.

Таблица 2

Показатели нейрогуморального профиля и ЛС у больных АГ в двух группах (М±s)

Данные	1 группа — пациенты с АГ (n=30)	2 группа — пациенты с АГ + СД-2 (n=30)
Лептин, ng/ml	16,9±15,3	15,1±12,5
Адренореактивность, у.е.	20,9±11,2	20,7±9,3
ОХС, ммоль/л	6,2±1,6	6,1±1,1
ЛВП, ммоль/л	1,1±0,1	0,9±0,1
ЛНП, ммоль/л	4,9±1,8	4,9±0,9
ЛОНП, ммоль/л	0,7±0,5	1,03±0,4
ТГ, ммоль/л	1,5±0,6	2,3±0,9
КА	4,7±1,8	5,6±1,6

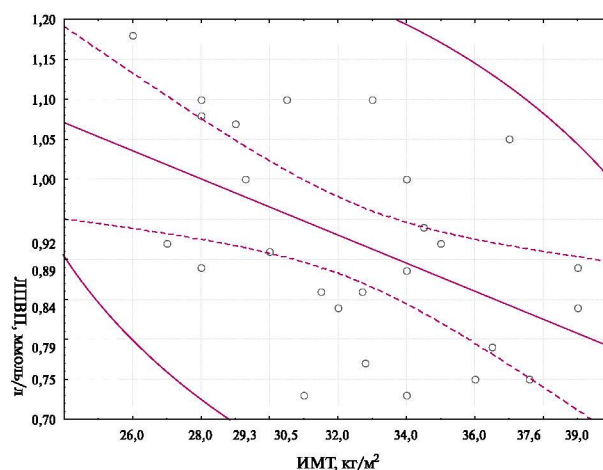
Полученные результаты подтверждены в ходе построения линейных регрессионных уравнений: адренореактивность / ЛОНП: $r^2=0,6$; $r=0,8$, $p=0,0269$; $y=0,122+0,0346 \cdot x$; адренореактивность / ТГ: $r^2=0,6$; $r=0,7$, $p=0,0002$; $y=0,611+0,053 \cdot x$; ИМТ / ЛОНП: $r^2=0,5$; $r=0,7$, $p=0,0066$; $y=-2,923+0,117 \cdot x$; ИМТ / ТГ: $r^2=0,7$; $r=0,8$, $p=0,0003$; $y=-4,469+0,198 \cdot x$.

Во II группе (АГ + СД-2) в процессе аналогичного статистического анализа получены иные результаты: ИМТ и ЛВП ($r_s=-0,5$; $p=0,016012$), лептин и ЛОНП ($r_s=-0,4$; $p=0,048883$). Однако в ходе регрессионного анализа были подтверждены данные только по связи ИМТ и ЛВП. Уравнение регрессии имеет следующий вид: ИМТ / ЛВП: $r^2=0,3$; $r=-0,5$, $p=0,0102$; $y=1,492-0,018 \cdot x$ (рисунки 1–3).

Обсуждение

Полученные данные продемонстрировали, что у мужчин, больных АГ, с увеличением МТ формируются изменения показателей ЛС, проявляющиеся повышением уровней ОХС, ЛНП, ЛОНП и КА, в то время как содержание в крови ЛВП и ТГ остается в пределах нормальных значений. Уровни лептина сыворотки крови и адренореактивности организма соответствуют данным, полученным в обеих группах, и несколько превышают нормальные значения. Выявленные изменения объективно свидетельствуют о негативном влиянии избыточной МТ и Ож на гомеостаз организма. Рост уровня атерогенных фракций ЛС крови, таких как ЛНП, ЛОНП у больных АГ в сочетании с избыточной МТ и Ож является повышенным фактором риска (ФР) развития атеросклероза. В группе больных АГ прослеживается сильная взаимосвязь между уровнями ЛОНП и адренореактивности организма ($r=0,8$; $p=0,0269$), а также ТГ и адренореактивности ($r=0,7$; $p=0,0002$). Одновременно, аналогичной взаимосвязи липидного обмена и содержания лептина не выявлено. Полученные данные показывают, что у мужчин с АГ гиперсимпатикотония, сопровождающаяся увеличением содержания ЛОНП и ТГ, и возможно является начальным этапом формирования атеросклеротического процесса. Активация СНС, поддерживая высокий тонус сосудов, способствует развитию дисфункции эндотелия, которая, в свою очередь, вносит дополнительный вклад

в развитие атеросклероза наряду с параллельно повышенными уровнями атерогенных фракций липопротеинов. Объяснить обнаруженный феномен возможно с позиций нормальной физиологии организма. Доказано, что мембраны адипоцитов содержат адренорецепторы двух типов, а взаимодействие адреналина с этими рецепторами вызывает изменение концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Суммарное действие адреналина на рецепторы адипоцитов приводит к активации липолиза. Установлено, что липолитическое действие адреналина связано с его воздействием на β_3 -адренорецепторы, расположенные в висцеральной жировой ткани [26]. Данный факт подтверждает плацебо-контролируемое исследование, где определялось возможное модулирующее влияние адренергической активности на уровень липопротеинов плазмы крови у пациентов с АГ. В группе пациентов, принимавших блокаторы СНС, было отмечено статистически значимое снижение уровней ОХС, ЛНП и ЛОНП [7]. У ветеранов Вьетнамской войны с хроническими посттравматическими стрессовыми расстройствами наблюдали повышение содержания ОХС, ЛНП, ТГ и снижение ЛВП. Высказано предположение, что эти нарушения свя-



Примечание: ИМТ/ЛВП: $r^2=0,3$; $r=-0,5$; $p=0,0102$; $y=1,492-0,018 \cdot x$.

Рис. 3 Линейный регрессионный анализ взаимосвязи увеличения ИМТ и снижение ЛВП сыворотки крови у мужчин II группы больных АГ + СД-2.

заны с активацией норадренергической системы [12]. Доказано, что гиперсимпатикотония участвует в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса [9,21,25]. Экспериментальные исследования на обезьянах и кроликах свидетельствуют о том, что адреналин и норадреналин вызывают атеросклероз даже при нормальном уровне АД и ОХС сыворотки крови [21,25]. С этими данными согласуется мнение, что центрально действующие симпатолитические средства способны вызывать обратное развитие атеросклероза, вызванного избыточной активацией СНС [25]. Атерогенные эффекты катехоламинов объясняются тем, что они повышают АД, а также неблагоприятно влияют на метаболизм глюкозы и липидов. Они способны повышать липолиз в адипоцитах, что вызывает избыточное поступление свободных жирных кислот в кровь. Катехоламины могут также подавлять липопротеинлипазу и, соответственно, повышать концентрацию ЛОНП на фоне снижения ЛВП [10].

Приведенные физиологические эффекты, подтверждают выдвинутую гипотезу, что у больных АГ увеличение содержания ЛОНП и ТГ идет параллельно с повышением активности СНС, что является дополнительным ФР формирования атеросклероза.

Во II группе мужчин с АГ + СД-2 получены аналогичные результаты по повышению уровней ОХС, ЛНП, ЛОНП, КА и дополнительно обнаружено повышение концентрации ТГ в сыворотке крови, что является отличительной чертой характеризующей липидный профиль этой группы больных. Очевидно, что у больных АГ + СД-2 на фоне гиперинсулинемии (ГИ) формируется более выраженное нарушение липидного обмена, что является пуско-

вым механизмом развития атеросклероза за счет повышения не только ЛНП и ЛОНП, но и значительного роста уровня ТГ. Доказательством данного факта являются исследования, которые показали, что увеличение содержания атерогенных фракций липопротеинов связано с ГИ и объясняется физиологическими эффектами инсулина, который, повышая гидролиз цАМФ, ингибирует липолиз и повышает липогенез [24,28].

Дополнительно у пациентов II группы обнаружена линейная зависимость содержания ЛВП от ИМТ, которая наглядно подтверждена уравнением линейной регрессии — ИМТ / ЛВП: $r^2=0,3$; $r=-0,5$, $p=0,0102$; $y=1,492 - 0,018 \cdot x$). Влияние роста МТ на ЛВП обнаруживает не только тот факт, что у больных АГ + СД-2 в процессе увеличения МТ идет процесс параллельного снижения содержания ЛВП, но и указывает на дополнительный негативный вклад увеличения МТ в процесс формирования атеросклероза.

Выводы

Увеличение МТ у мужчин с АГ сопровождается увеличением КА за счет повышения уровней ОХС, ЛНП и ЛОНП. У мужчин с АГ + СД-2 риск формирования атеросклероза значительно выше, в отличие от больных без СД, т. к. дополнительным неблагоприятным фактором у них является развитие выраженной гипертриглицеридемии.

У мужчин с АГ одним из механизмов формирования атеросклеротического процесса служит рост адренореактивности организма, связанный с параллельным повышением атерогенных фракций липопротеинов или атерогенно-ассоциированная гипердренореактивность.

Литература

1. Балаболкин М.И., Дедов И.И. Генетические аспекты сахарного диабета. Сахарный диабет 2000; 1: 2–10.
2. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5–9.
3. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Тер архив 1999; 69(8): 66–9.
4. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. Москва: Изд-во “Медицина” 2003; 160 с.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва: Изд-во “Медиа Медика” 2004; 163 с.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 10–5.
7. Weidmann P, Schohn DC, Riesen W, et al. Association between sympathetic activity and the atherogenic serum cholesterol fraction. J Molec Med 1990; 68(5): 269–76.
8. Bjorntorp P. Obesity. Lancet 1997; 350(9075): 423–6.
9. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2904–10.
10. Borchard U. The Role of the Sympathetic Nervous System in Cardiovascular Disease. J Clin Basic Cardiol 2001; 4: 175–7.
11. Eikelis N, Lambert G, Wiesner G, et al. Extra-adipocyte leptin release in human obesity and its relation to sympathoadrenal function. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286(5): 744–52.
12. Kagan BL, Leskin G, Haas B, et al. Elevated lipid levels in vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. Biol Psych 1999; 45(3): 374–7.
13. Felber JP. Insulin and blood pressure in the obesity. Diabetologia 1995; 38(10): 1220–8.
14. Haffner M, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339(4): 229–34.
15. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. J Clin Epidemiol 1991; 44(2): 183–90.
16. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000; 404: 635–43.
17. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, et al. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. JAMA 1994; 272(3): 205–11.

18. Mark AL, Correia M, Morgan DA, et al. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33: 537–41.
19. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772–6.
20. Purdham DM, Zou MX, Rajapurohitam V, et al. Rat heart is a site of leptin production and action. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 2877–84.
21. Kaplan JR, Pettersson K, Manuck SB, et al. Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84(Suppl 6): 123–32.
22. Rumanir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(8): 1125–33.
23. Sharma AM. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(Suppl 4): 5–7.
24. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004; 12(2): 180–6.
25. Pauletto P, Scannapieco G, Pessina AC. Sympathetic drive and vascular damage in hypertension and atherosclerosis. *Hypertension* 1991; 17(Suppl 4): III 75–81.
26. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: 129–52.
27. Trayhurn P, Duncan JS, Hoggart N, et al. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? *Proc Nutr Soc* 1998; 57(3): 413–9.
28. Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Pitkajarvi TK, et al. Metabolic syndrome in a middle-aged Finnish population. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4(4): 291–5.

Поступила 04/08–2008

Асимметричный диметиларгинин и продукты метаболизма оксида азота у больных острой и хронической формами ишемической болезни сердца

А.С. Галявич, Э.Р. Гайнутдинов

ГОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Росздрава". Казань, Россия

Asymmetric dimethylarginine and NO metabolites in patients with acute and chronic coronary heart disease

A.S. Galyavich, E.R. Gaynutdinov

Kazan State Medical University. Kazan, Russia

Цель. Изучить концентрации асимметричного диметиларгинина (АДМА) и продуктов метаболизма азота у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST) в сравнении с больными стабильной стенокардией напряжения (ССН).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 35 пациентов: 20 – с ОКС $\uparrow$ ST (средний возраст $57,4 \pm 9,2$ лет) и 15 больных ССН (средний возраст $57 \pm 7,1$ лет). У всех участников, помимо стандартного обследования, определяли концентрацию АДМА и продуктов метаболизма оксида азота (NO) в венозной крови при поступлении в стационар и через 2 недели лечения. Повторно участники исследования были обследованы через 12 месяцев (мес.).

Результаты. У больных с ОКС $\uparrow$ ST до лечения статистически достоверно увеличено содержание АДМА и снижена концентрация продуктов метаболизма NO. После 2-недельного лечения достоверная разница между содержанием продуктов метаболизма NO в различных группах отсутствовала. Отмечено недостоверное различие между концентрацией АДМА у больных с ОКС $\uparrow$ ST до и после лечения, однако этот показатель достоверно различался до и после лечения в подгруппе больных с ОКС $\uparrow$ ST без артериальной гипертензии. Содержание АДМА у больных с ОКС $\uparrow$ ST, у которых в течение последующих 12 мес. развился повторный фатальный инфаркт миокарда, было выше, чем в целом в группе больных с ОКС.

Заключение. У больных с ОКС $\uparrow$ ST повышено содержание АДМА и снижена концентрация продуктов метаболизма NO. Лечение пациентов с ОКС $\uparrow$ ST увеличивает концентрацию продуктов метаболизма NO.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, оксид азота, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To study the levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and NO metabolites in patients with ST elevation acute coronary syndrome (ACS-ST), as well as in patients with stable effort angina (SEA).

Material and methods. The study involved 35 patients: 20 with ACS-ST (mean age $57,4 \pm 9,2$ years) and 15 with SEA (mean age $57 \pm 7,1$ years). All participants underwent standard examination and measurement of ADMA and NO metabolite (nitrites, nitrates) concentration in venous blood at admission and after 2 weeks of treatment, with the final examination at 12 months.

Results. At baseline, ACS-ST patients demonstrated significant increase in ADMA and reduction in NO metabolites. After 2 weeks of treatment, no significant difference in NO metabolite levels was observed between two groups. Non-significant difference in pre- and post-treatment ADMA concentration was registered in ACS-ST patients, but this difference reached statistical significance in the subgroup of ACS-ST participants without arterial hypertension. The patients who suffered a recurrent fatal myocardial infarction within the next 12 months, demonstrated higher ADMA concentrations than all ACS individuals.

Conclusion. ACS-ST patients had increased ADMA levels and reduced NO metabolite concentrations. In treated ACS-ST patients, NO metabolite levels increased.

Key words: Asymmetric dimethylarginine, NO, atherosclerosis, coronary heart disease.

Атеросклероз в настоящее время служит главной причиной смерти в странах с высоким уровнем жизни и в государствах с развивающейся экономикой. Этот патологический процесс может привести к развитию нарушений кровообращения в коронарных, мозговых и периферических сосудах. Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызванных атеросклеротическим поражением, ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт [1]. Одним из факторов риска (ФР) развития атеросклероза считают эндотелиальную дисфункцию (ЭД). В регуляции эндотелия важную роль играет NO. Субстратом для синтеза NO выступает аминокислота L-аргинин. Одно из ее метилированных производных, в частности асимметричный диметиларгинин (АДМА) служит конкурентным ингибитором синтазы NO, нарушая связывание L-аргинина с ферментом. Концентрация АДМА в крови является результатом многочисленных процессов на клеточном и органном уровнях. Посттрансляционное метилирование аргининовых остатков белков под действием S-аденозилметионин-зависимых метилтрансфераз играет значительную роль в регуляции функций последних. Поскольку процесс метилирования имеет необратимый характер изменить функционирование метилированных белков возможно лишь путем их протеолиза, поэтому сильно метилированные протеины активно метаболизируются [2]. Выделяющийся при протеолизе свободный АДМА метаболизируется внутриклеточной диметиларгинин диметиламиногидролазой, на активность которой влияют различные факторы, в частности гликозилированные белки [3]. Фармакологическое ингибирование диметиларгинин диметиламиногидролазы сопровождается повышением содержания АДМА и снижением продукции NO [4]. Однако некоторое количество АДМА (~10 %) попадает в кровь и частично выводится через почки, а частично обратно захватывается и гидролизуется внутриклеточно.

АДМА оказывает неблагоприятное воздействие как на отдельные типы клеток: снижение высвобождения NO, увеличение окислительного

стресса, укорочение теломеры, увеличение секреции фактора хемотаксиса моноцитов-1, интерлейкина-8 [5], так и на весь организм: увеличение общего периферического сосудистого и легочного сопротивления, увеличение артериального давления (АД), снижение сердечного выброса (СВ) [6]. АДМА стимулирует многие процессы атерогенеза, такие как адгезия моноцитов [7], экспрессия провоспалительных и хемотаксических цитокинов [8], накопление окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в макрофагах [9]. Концентрация АДМА в плазме крови увеличена у пациентов с фактически каждым фактором риска (ФР) атеросклероза, включая гиперхолестеринемию [10], сахарный диабет (СД) [11,12], ожирение [13] и гипергомоцистеинемию [14,15]. Содержание АДМА в плазме крови коррелирует с показателями субклинического атеросклероза, например, таким как толщина комплекса интима-медиа сонных артерий [16].

В настоящее время имеется незначительное количество научных работ по исследованию содержания АДМА и продуктов метаболизма NO (нитратов и нитритов) у больных ИБС, в частности при нестабильном течении болезни.

Целью исследования было изучение концентрации АДМА и продуктов метаболизма азота у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС[↑]ST) до и после 2-недельного стационарного лечения, а также влияние этих показателей на прогноз.

Материал и методы

Всего обследованы 35 человек: 18 мужчин (90 %) и 2 женщины (10 %) в возрасте 46–73 лет (средний возраст – 57,4±9,2) с ОКС; 15 пациентов (13 мужчин и 2 женщины), в возрасте 47–68 лет (средний возраст 57±7,1) со ССН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Все больные были без нарушения функции почек. Диагноз ОКС[↑]ST и ССН выставляли на основании клинических данных, результатов биохимических исследований (маркеры некроза миокарда), электрокардиографии, эхокардиографии и коронароангиографии. Все больные получали терапию в условиях стационара в соответствии со стандартами лечения данной нозологии. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Венозную кровь на определение АДМА и продуктов метаболизма NO (нитраты и нитриты) у больных с ОКС[↑]ST забирали при поступлении в стационар, а у пациентов со ССН на следующее утро после поступления. Повторно кровь из вен забирали утром натощак через 2 недели (нед.). После центрифугирования, сыворотку крови замораживали и хранили при температуре -20 °C. Концентрацию АДМА в сыворотке крови оценивали путем иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов фирмы DLD Diagnostika GmbH [17]. Содержание продуктов метаболизма NO (нитраты и нитриты) определяли флуоресцирующим методом с использованием набора реактивов фирмы BioVision на аппарате Hitachi MPF-4.

Таблица 1

Характеристика участников исследования

Показатель	Пациенты с ОКС (n=20)	Больные ССН (n=15)
Курение, n	11	6
ИМТ	27,12±5,64 кг/м ²	30,33±3,8 кг/м ²
АГ, n	15	12
ОХС	5,56±0,74 ммоль/л	6±0,71 ммоль/л
ЛВП	1,55±0,17 ммоль/л	1,73±0,56 ммоль/л
ЛНП	3,37±0,81 ммоль/л	3,29±0,88 ммоль/л
ТГ	1,76±0,86 ммоль/л	1,89±0,97 ммоль/л

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Через 12 месяцев после включения в исследование больные были повторно обследованы на предмет наличия у них ангинозных болей, повторных госпитализаций и сердечно-мозговых событий.

Статистические расчеты были выполнены с помощью программы Microsoft Excel и пакета Statistica 6.0 для Windows. Рассчитывали средние величины, их средние отклонения и стандартные ошибки. Для оценки достоверности использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Соотношение между показателями определяли, рассчитывая коэффициент корреляции Пирсона с последующей проверкой вычислением статистики критерия и степени вероятности безошибочного прогноза. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривались как статистически значимые.

Результаты

У больных с ОКС $\uparrow$ ST в сравнении с пациентами со ССН до лечения было статистически достоверно увеличено содержание АДМА — $0,6 \pm 0,06$ мкмоль/л и $0,52 \pm 0,06$ мкмоль/л, соответственно, ($p < 0,05$) и снижена концентрация продуктов метаболизма NO — $20,59 \pm 7,24$ мкмоль/л и $33,62 \pm 9,27$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). После 2-недельного лечения в условиях стационара концентрация АДМА также достоверно различалась в группах больных: $0,52 \pm 0,03$ мкмоль/л у больных ССН и $0,57 \pm 0,05$ мкмоль/л у пациентов с ОКС $\uparrow$ ST ($p < 0,05$), однако достоверная разница между содержанием продуктов метаболизма NO у этих групп больных отсутствовала: $33,1 \pm 8,63$ мкмоль/л у больных ССН и $27,1 \pm 7,75$ мкмоль/л у пациентов с ОКС $\uparrow$ ST ($p > 0,05$). В группе больных с ОКС $\uparrow$ ST после лечения обнаружено достоверное увеличение концентрации продуктов метаболизма NO — $20,59 \pm 7,24$ мкмоль/л и $27,1 \pm 7,75$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Отмечено недостоверное различие между концентрацией АДМА у больных с ОКС $\uparrow$ ST до и после лечения: $0,6 \pm 0,06$ мкмоль/л и $0,57 \pm 0,05$ мкмоль/л, соответственно, ($p = 0,11$), однако этот показатель достоверно различался до и после лечения в подгруппе больных с ОКС $\uparrow$ ST без АГ: $0,63 \pm 0,03$ мкмоль/л и $0,52 \pm 0,05$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Разница между содержанием АДМА у больных ССН до лечения и у больных с ОКС после лечения также была недостоверна: $0,52 \pm 0,06$ мкмоль/л и $0,57 \pm 0,05$ мкмоль/л, соответственно ($p = 0,05$).

При повторном обследовании больных через год было обнаружено, что в группе больных с ОКС $\uparrow$ ST умерли 3. Всего среди больных с ОКС $\uparrow$ ST отмечено 5 случаев повторного инфаркта миокарда (ИМ), причем 2 из них имели летальный исход. Не отмечено достоверной разницы между концентрацией АДМА и продуктов метаболизма NO как до, так и после лечения у пациентов, перенесших повторный ИМ, и данными показателями в целом у больных с ОКС $\uparrow$ ST. Однако у пациентов с ОКС, у которых позднее развился летальный повторный ИМ, содержание АДМА до лечения было достоверно выше аналогичного показателя в группе

с ОКС $\uparrow$ ST: $0,6 \pm 0,06$ мкмоль/л и $0,68 \pm 0,03$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). Подобного соотношения по уровню показателей продуктов метаболизма NO выявлено не было. Влияния содержания АДМА или продуктов метаболизма NO на частоту развития постинфарктной стенокардии или частоту госпитализации не наблюдали.

Обсуждение

Изучалось содержание АДМА и продуктов метаболизма NO у больных с ОКС $\uparrow$ ST. Наряду с этими больными обследовалась группа пациентов со ССН II-III ФК.

В настоящем исследовании было установлено, что у пациентов с ОКС $\uparrow$ ST достоверно увеличена концентрация АДМА, что согласуется с данными других авторов [18], которые обнаружили повышение уровня этого показателя при нестабильной стенокардии. В работе была обнаружена более низкая концентрация продуктов метаболизма NO у больных с ОКС, что является отличием исследования от других, поскольку совместное определение концентрации АДМА и продуктов метаболизма NO ранее не проводилось.

Несмотря на то, что в целом в группе больных с ОКС $\uparrow$ ST имела место лишь недостоверная тенденция к снижению концентрации АДМА, в подгруппе больных с ОКС $\uparrow$ ST без АГ, подобное снижение было достоверным. В работе южнокорейских авторов, в которой исследовали изменение содержания АДМА у больных ИМ и нестабильной стенокардией до и после 2-недельного лечения, было установлено достоверное снижение АДМА [19]. Причина подобной разницы, возможно, объясняется различной характеристикой больных, включенных в исследование. В работе зарубежных авторов из 37 больных ИМ страдали АГ лишь 4 (10,8 %), в то время как в настоящей работе их количество составляло 20 и 15 пациентов, соответственно (75 %).

Хотя непосредственно у больных с ОКС $\uparrow$ ST содержание продуктов метаболизма NO не оценивали, есть работы, посвященные изучению этого показателя в целом у больных с ОКС [20,21]. В этих исследованиях, аналогично настоящему, обнаружено достоверное снижение содержания продуктов метаболизма NO; кроме того, выявлено, что на фоне лечения данный показатель достигает значения характерного для больных ССН. Одним из возможных объяснений несоответствия изменений концентраций АДМА и продуктов метаболизма NO может служить более интенсивное применение нитратов у пациентов с ОКС.

Влияние содержания АДМА на прогноз больных ИБС, в т.ч. при ОКС оценивалось во многих работах [22–26]. В исследовании AtheroGene установлено, что высокая концентрация АДМА у пациентов ИБС служит независимым предиктором

будущих сердечно-сосудистых событий. Аналогичные результаты были получены в исследовании CARDIAC (Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration). Установлено, что данный показатель имеет большое прогностическое значение в отношении выживаемости после ИМ [25]. В настоящей работе, хотя и не была выявлена связь содержания АДМА с развитием повторных сердечно-сосудистых событий, концентрация АДМА у больных с повторным фатальным ИМ была выше, чем в целом в группе больных с ОКС[↑]ST.

Литература

1. Титов В.Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы. Тер архив 2001; 12: 78–82.
2. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. Vasc Med 2005; 10(Suppl 1): S73–81.
3. Lu CW, Xiong Y, He P. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 overexpression improves impaired nitric oxide synthesis of endothelial cells induced by glycated protein. Nitric Oxide 2006; 8: 5.
4. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Br J Pharmacol 1996; 119: 1533–40.
5. Bode-Boger SM, Scalera F, Martens-Lobenhoffer J. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) accelerates cell senescence. Vasc Med 2005; 10(Suppl 1): S65–71.
6. Kielstein JT, Tsikas D, Fliser D. Effects of asymmetric dimethylarginine (ADMA) infusion in humans. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62(Suppl 13): 39–44.
7. Chan JR, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1040–6.
8. Böger RH, Bode-Böger SM, Tsao PS, et al. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. JACC 2000; 36: 2287–95.
9. Smirnova IV, Kajstura M, Sawamura T, et al. Asymmetric dimethylarginine upregulates LOX-1 in activated macrophages: role in foam cell formation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287: H782–9.
10. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998; 98: 1842–7.
11. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 2002; 106: 987–92.
12. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. Metabolism 2003; 52: 303–7.
13. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, et al. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. Metabolism 2004; 53: 1574–9.
14. Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE, et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst (e) inemia: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2003; 108: 933–8.
15. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2001; 104: 2569–75.
16. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al. CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 490–6.
17. Schulze F, Wesemann R, Schwedhelm E, et al. Determination of asymmetric dimethylarginine (ADMA) using a novel ELISA assay. Clin Chem Lab Med 2004; 42(12): 1377–83.
18. Krempel TK, Maas R, Sydow K, et al. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events. Eur Heart J 2005; 26(18): 1846–51.
19. Bae SW, Stuhlinger MC, Yoo HS, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. Am J Cardiol 2005; 95(6): 729–33.
20. Yazici M, Demircan S, Durna K. Association between nitric oxide levels on myocardial injury in non-ST elevation acute coronary syndromes. J Thromb Thrombolysis 2007; 24(2): 145–51.
21. Ruef J, Merz W, Winkelmann BR. Markers for endothelial dysfunction, but not markers for oxidative stress correlate with classical risk factors and the severity of coronary artery disease. (A subgroup analysis from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). Scand Cardiovasc J 2006; 40(5): 274–9.
22. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. Circ Res 2005; 97(5): e53–9.
23. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, et al. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2003; 24(21): 1912–9.
24. Mittermayer F. ADMA predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced PAD. Arterioscler Thromb Vasc Biology 2006.
25. Zeller M, Korandji C, Guillard JC, et al. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28(5): 954–60.
26. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. Am Heart J 2006; 152(3): 493.e1–8.

Выводы

У больных с ОКС[↑]ST в сравнении с больными ССН обнаружено повышение концентрации АДМА и понижение концентрации продуктов метаболизма NO.

После лечения содержание продуктов метаболизма NO у больных с ОКС[↑]ST достигает значения характерного для пациентов со ССН II–III ФК.

Возможно, по уровню АДМА можно судить о риске развития повторного ИМ. Однако, нужны более крупномасштабные исследования для такого утверждения.

Поступила 22/12–2008

Лабораторные и генетические маркеры в стратификации риска ишемической болезни сердца

Г.И. Назаренко, Е.Б. Клейменова, Н.Н. Гущина

Медицинский центр Банка России. Москва, Россия

Laboratory and genetic markers in coronary risk stratification

G.I. Nazarenko, E.B. Kleymenova, N.N. Gushchina

Medical Centre, Bank of Russia. Moscow, Russia

Цель. Оценить диагностическую эффективность лабораторных и генетических маркеров в комбинации с традиционными факторами риска (ФР) для прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследован 131 пациент с диагнозом ИБС, верифицированным при коронарографии, и 159 человек – контрольная группа. Всем пациентам были исследованы следующие лабораторные маркеры: липидный профиль, липопротеин (а), высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), D-димер, фибриноген, гомоцистеин, фолиевая кислота и витамин В12. Были изучены 29 полиморфизмов в 27 генах, которые согласно международным базам данных ассоциируются с ИБС.

Результаты. Среди лабораторных маркеров вч-СРБ, липопротеин (а) и D-димер были независимыми вч-СРБ предикторами ИБС. При анализе результатов генетического обследования полиморфизмы 4 генов (*ApoE*, *PAI-1*, *GPIIIa*, *UCP2*) статистически значимо ассоциировались с риском развития ИБС с поправкой на традиционные ФР. Площадь под характеристической кривой AUC ROC для модели, включающей традиционные ФР, дополнительные лабораторные маркеры и генетические маркеры, составила 88 %.

Заключение. Комбинация результатов лабораторного и генетического тестирования с традиционными ФР позволяет значительно повысить прогностическую значимость оценки коронарного риска. Сопоставление генотипа с фенотипическими лабораторными маркерами необходимо для понимания их роли в патогенезе ИБС.

Ключевые слова. ИБС, традиционные факторы риска, лабораторные маркеры, генетические маркеры, полиморфизм генов.

Aim. To assess diagnostic effectiveness of laboratory and genetic markers in combination with traditional risk factors (RFs) for coronary heart disease (CHD) prediction.

Material and methods. In total, 131 patients with CHD, verified at coronary angiography, and 159 controls were examined. In all participants, the levels of the following laboratory markers were measured: lipid profile, lipoprotein (a), highly specific C-reactive protein (hs-CRP), D-dimer, fibrinogen, folic acid and B12 vitamin. Additionally, 29 polymorphisms of 27 genes, associated with CHD, were examined.

Results. Among laboratory markers, hs-CRP, lipoprotein (a) and D-dimer were independent CHD predictors. Polymorphisms of 4 genes (*ApoE*, *PAI-1*, *GPIIIa*, *UCP2*) were significantly associated with an increased CHD risk, after controlling for traditional RFs. For the model including traditional RFs, additional laboratory and genetic markers, AUC ROC was 88 %.

Conclusion. The combination of laboratory and genetic markers with traditional RFs substantially improves prognostic quality of CHD risk assessment. Considering genotype and phenotype markers together is important for better understanding of their role in CHD pathogenesis.

Key words: Coronary heart disease, traditional risk factors, laboratory markers, genetic markers, gene polymorphism.

Стратификация риска является ключевым компонентом всех клинических руководств и рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Впервые этот подход был применен в 1948г во Фремингемском исследовании. Однако классические факторы риска (ФР) объясняют ~ 75 % смертей от ишемической болезни сердца (ИБС) [2], поэтому поиск новых ФР не прекращается и в настоящее время. Гистологические и экспериментальные исследования [3] предполагают, что воспалительная реакция играет ключевую роль в атеротромбозе, который является патологоанатомическим субстратом ишемии и инфаркта миокарда (ИМ). Воспаление принимает участие в формировании атеросклеротической бляшки (АБ), ее разрыве и тромбозе, уменьшении кровотока дистальнее места стеноза или окклюзии и восприимчивости миокарда к ишемии. Один из подходов к изучению воспаления при ИБС – определение циркулирующих воспалительных маркеров. К ним относятся высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), фибриноген, D-димер, гомоцистеин и др.

Проведенные недавно мета-анализы по результатам проспективных исследований подтвердили ассоциацию уровня воспалительных маркеров с ИБС, что может служить как причиной заболевания, так и его следствием [3]. В эпидемиологических исследованиях эти маркеры также ассоциируются со многими ФР ИБС, а также с субклиническим атеросклерозом. Вопрос о причинно-следственных взаимоотношениях остается открытым из-за низкой специфичности методов.

Атеросклероз – результат комплексного взаимодействия генетических и средовых факторов. Изучение взаимосвязи с генотипом, вероятно, поможет в понимании роли воспалительных биомаркеров в патогенезе ИБС. Учитывая тот факт, что отдельные маркеры обладают независимым биологическим эффектом, предполагают, что комбинация маркеров поможет улучшить стратификацию риска при ИБС.

Таким образом, цель исследования: оценить диагностическую эффективность лабораторных и генетических маркеров в комбинации с традиционными ФР для прогнозирования риска развития ИБС.

Материал и методы

Обследован 131 пациент с ИБС – основная группа (ОГ): 85 (64,9 %) мужчин и 46 (35,1 %) женщин в возрасте 33–80 лет (средний возраст – 57,1±9,2). Это были пациенты с ИБС: ИМ – 66 % и нестабильная стенокардия (НС) – 21 % в анамнезе, а также перенесшие стентирование и аортокоронарное шунтирование (13 %). Диагноз ИБС у всех верифицирован при коронарографии: выявлен стеноз ≥ 75 %, по крайней мере, в одной из основных коронарных артерий. Контрольная группа (ГК) состояла

из 159 человек: 90 (56,6 %) мужчин и 69 (43,4 %) женщин в возрасте 36–79 лет (средний возраст 54,3±8,2). В ГК вошли пациенты, обратившиеся в Медицинский центр Банка России для проведения диспансерного обследования. У них отсутствовали в анамнезе ИБС, атеросклероз периферических сосудов, ишемический или геморрагический инсульты, а также другие тромбоэмболические или геморрагические осложнения.

В ОГ и ГК оценивали следующие ФР: артериальная гипертензия (АГ): систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.; гиперхолестеринемия: общий холестерин (ОХС) > 5,2 ммоль/л и/или прием гиполипидемического препарата; сахарный диабет (СД): глюкоза натощак ≥ 7 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) ≥ 6,5 % или прием сахароснижающего препарата; ожирение: индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²; курение ≥ 10 сигарет в день. У пациентов с ИБС ФР оценивались ретроспективно по материалам компьютерной базы данных до установления диагноза ИБС.

Выбор полиморфизмов генов. Для исследования были выбраны 27 генов-кандидатов, полиморфизмы которых, согласно международным базам данных, ассоциируются с ИБС. Учитывали расположение полиморфизмов в экзонах или промоторных участках дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что предполагает изменение функции или экспрессии кодируемого белка. Были изучены 29 полиморфизмов в 27 генах, которые имеют отношение к различным звеньям патогенеза ИБС:

нарушения липидного обмена: *ApoE* (ε2, ε3, ε4), *ApoCIII* (S1/S2), *PON1*(Gln192Arg)

эндотелиальная дисфункция (ЭД) и воспаление: *ecNOS* (4/5), *NOS1*(n10/n14) *TNF α*(-238G>A, -308G>A), *FGF* (455G>A)

АГ: *AGT* (M235T), *ACE* (I/D), *AGTRI*(1166A>C), *AGTR2*(3123 C>A), *BKR2*(-58 T>C), *REN* (19–83G>A), *ADRB1*(R389G), *ADRB2*(48A>G и 81C>G)

тромбообразование и нарушение агрегации тромбоцитов: *FV* (R506Q), *FII* (20210G>A), *PAI-1*(4G/5G), *PLAT* (I/D), *GPIIIa* (196T>C), *FGF* (455G>A)

гипергомоцистеинемия: *MTHFR* (677C>T), *MTRR* (66A>G)

инсулинорезистентность (ИР): *PPAR-α*(2528G>C), *PPAR-γ*(34C>G), *PPAR-δ* (+294T>C), *UCP2* (G866A), *DQB1*(201/302).

Забор венозной крови на генетическое исследование производили натощак в количестве 10 мл в стандартные одноразовые пробирки, содержащие EDTA. Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови. Полиморфизмы генов исследовали методом полимеразной цепной реакции. Генетические исследования выполнялись в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института Акушерства и гинекологии им Д.О.Отта (г. Санкт-Петербург).

Биохимические и иммунологические исследования. Забор крови для получения сыворотки осуществляли из вены натощак в стандартные одноразовые пробирки для биохимических исследований. У пациентов отсутствовали клинические признаки воспаления, что подтверждалось нормальными показателями скорости оседания эритроцитов. Сывороточные маркеры воспаления не исследовались в остром периоде ИМ и НС. Пациенты не принимали антикоагулянты. Уровень гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B12 в сыворотке определя-

ли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Centaur, Bayer. Количественное определение вч-СРБ проводили турбодиметрическим методом на автоматическом анализаторе ADVIA 1650, Bayer. Исследование липидного профиля включало определение ОХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), триглицеридов (ТГ) и липопротеина (а) [ЛП (а)] в сыворотке крови турбодиметрическим методом на автоматическом анализаторе ADVIA 1650, Bayer. Уровень липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывался по стандартной формуле Friedwald W 1972. Для определения D-димера использовали фотометрическую регистрацию агглютинации латексных частиц на автоматическом анализаторе Sysmex CA-1500, Dade Benring. Фибриноген определяли по скорости образования сгустка при добавлении избытка тромбина к разведенной плазме (метод Клауса) на автоматическом анализаторе Sysmex CA-1500, Dade Benring.

Статистический анализ. Сравнение клинических данных у пациентов ОГ и ГК проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Качественные данные сравнивались с помощью теста χ^2 . Лабораторные маркеры и полиморфизмы генов, ассоциированные с ИБС ($p < 0,05$), в дальнейшем исследовались методом логистической регрессии (ИБС в качестве зависимой переменной) и независимые переменные: пол, возраст, ИМТ, курение, АГ, дислипидемия (ДЛП), СД, воспалительные маркеры и генотип. Генотип оценивался в виде двух моделей: доминантной – комбинация вариантной гомозиготы и гетерозиготы по сравнению с нормальной гомозиготой и рецессивной – вариантная гомозигота по сравнению с комбинацией нормальной гомозиготы с гетерозиготой. Значение $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимое. Возможность применения результатов обследования прогнозировать ИБС оценивалась с помощью характеристической кривой (A_{ROC}). Для сравнения различных алгоритмов рассчитывалась

Таблица 1

Экспертная шкала для интерпретации значений AUC_{ROC} .

Интервал AUC	Качество модели
0,9–1,0	отличное
0,8–0,9	очень хорошее
0,7–0,8	хорошее
0,6–0,7	среднее
0,5–0,6	неудовлетворительное

площадь под кривой (AUC_{ROC}). В литературе приводится следующая экспертная шкала для значений AUC, по которой можно судить о качестве модели (таблица 1) [4]:

Для количественного сравнения AUC_{ROC} рассчитывали индекс “z” [4]. Индекс “z” $\geq 1,96$ свидетельствует, что различия между площадями под характеристической кривой достоверны. При статистическом анализе использовали компьютерные программы SPSS 12,0 for Windows (Chicago IL, USA) и SAS JMP7 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Результаты

Большинство традиционных ФР ИБС: курение, АГ, СД статистически значимо отличались у больных ИБС (таблица 2). Выявлена корреляция уровня D-димера с курением ($r=0,162$, $p < 0,006$). Среди показателей липидного обмена уровни ХС ЛВП, ТГ, а также ЛП (а) были достоверно выше у пациентов с ИБС. Однако содержание ХС и ХС ЛНП достоверно не отличалось при сравнении с ГК.

При анализе влияния генотипа на показатели липидного профиля отмечена ассоциация носительства $\epsilon 4$ аллеля гена *ApoE* с ТГ ($r=0,164$, $p < 0,005$), ОХС ($r=0,174$, $p < 0,04$) и ХС ЛНП ($r=0,183$, $p < 0,03$). Был выполнен анализ взаимосвязи ЛП (а) с семей-

Таблица 2

ФР и лабораторные маркеры

Показатели	ОГ	ГК	p
ФР			
пол ж /м, %	19,8/80,2	43,4/56,6	0,09
курение, %	48,1	19,5	0,005
АГ, %	84,7	64,2	0,05
СД, %	23,1	10,8	0,03
ИМТ	29,12 $\pm$ 4,21	29,36 $\pm$ 5,73	0,48
Липидный профиль			
ХС, ммоль/л	5,70 $\pm$ 1,31	5,58 $\pm$ 1,20	0,47
ХС ЛНП, ммоль/л	3,51 $\pm$ 1,21	3,30 $\pm$ 0,93	0,53
ХС ЛВП, ммоль/л	1,30 $\pm$ 0,35	1,59 $\pm$ 0,45	0,002
ТГ, ммоль/л	1,96 $\pm$ 1,04	1,44 $\pm$ 0,88	0,03
ЛП (а), мг/дл	38,58 $\pm$ 36,27	23,44 $\pm$ 25,09	0,002
Воспалительные маркеры			
вч-СРБ, мг/л	3,76 $\pm$ 4,02	2,26 $\pm$ 1,89	0,019
Фибриноген, мг/дл	365,72 $\pm$ 107,08	321,39 $\pm$ 63,13	0,36
D-димер, мкг/мл	0,51 $\pm$ 0,70	0,29 $\pm$ 0,26	0,015
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,01 $\pm$ 5,23	11,42 $\pm$ 4,65	0,24

Примечание: M $\pm$ SD – среднее $\pm$ среднеквадратическое отклонение.

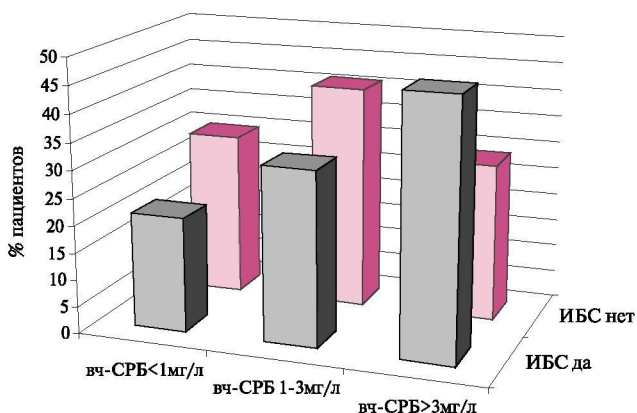


Рис. 1 Распределение пациентов в зависимости от уровня вч-СРБ.

ным анамнезом ИБС и обнаружено, что среднее значение ЛП (а) составляет $26,24 \pm 2,37$ мг/дл у пациентов без наследственной отягощенности и $35,44 \pm 2,99$ мг/дл ($p < 0,04$) у пациентов с наследственной отягощенностью. У 81 % пациентов без семейного анамнеза ИБС содержание ЛП (а) было в норме (< 40 мг/дл), тогда как только у 60 % пациентов с семейным анамнезом уровень ЛП (а) находился в пределах нормальных значений. ЛП (а) — это ЛНП, в котором молекула апоВ связана дисульфидным мостиком с гидрофильным, гликозилированным протеином — апо (а). По структуре апо(а) — на 75 % гомологичен плазминогену [5]. Апо (а) может участвовать в образовании плазмينا, чем объясняют его тромбогенность. ЛП (а) обнаружен в АБ артерий и артериовенозных шунтов. Многие исследования случай-контроль подтвердили корреляцию уровня ЛП (а) с ИБС [6]. В настоящем исследовании подтверждена ассоциация ЛП (а) с ИБС, более значимая у пациентов с семейным анамнезом ИБС — отношение шансов (ОШ) = 2,61.

Среди воспалительных маркеров вч-СРБ и D-димер были выше у пациентов с ИБС ($p < 0,05$). На рисунке 1 представлено распределение пациентов в зависимости от уровня вч-СРБ в ОГ и ГК. Уровни вч-СРБ < 1 мг/л, от 1 до 3 мг/л; > 3 мг/л соотносят с низким, средним и высоким риском ИБС, соответственно, согласно рекомендациям экспертной панели АНА/CDC [7]. Базовый уровень СРБ, определяемый высокочувствительным методом (вч-СРБ), отражает вялотекущее воспаление в интима сосуда и проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений, дополняя прогностическую информацию, которую дают классические ФР. Вч-СРБ имеет наилучшие аналитические характеристики для клинической практики, что подтверждено в исследовании. Уровень D-димера статистически значимо коррелировал с ИБС. Однако при учете влияния других ФР ОШ составило 1,12. Этот факт подтверждается ассоциацией D-димера с дру-

Таблица 3
Прогностическая значимость ФР ИБС, лабораторных и генетических маркеров.

Показатели	χ^2	Вероятн $> \chi^2$	ОШ	95 % ДИ
Возраст	25,50	$< 0,0001$	2,20	2,01–2,39
Курение	20,18	$< 0,0001$	1,87	1,07–2,39
ЛВП	15,17	$< 0,0001$	1,95	1,05–2,55
ЛП (а)	7,39	0,006	2,61	2,54–2,69
вч-СРБ	5,12	0,02	2,23	1,88–2,66
D-димер	4,81	0,03	1,12	1,01–1,92
РАП	7,02	0,008	1,28	1,08–1,99
АпоЕ	3,96	0,05	1,87	1,17–2,34
UCP2	3,84	0,05	1,68	1,30–2,69

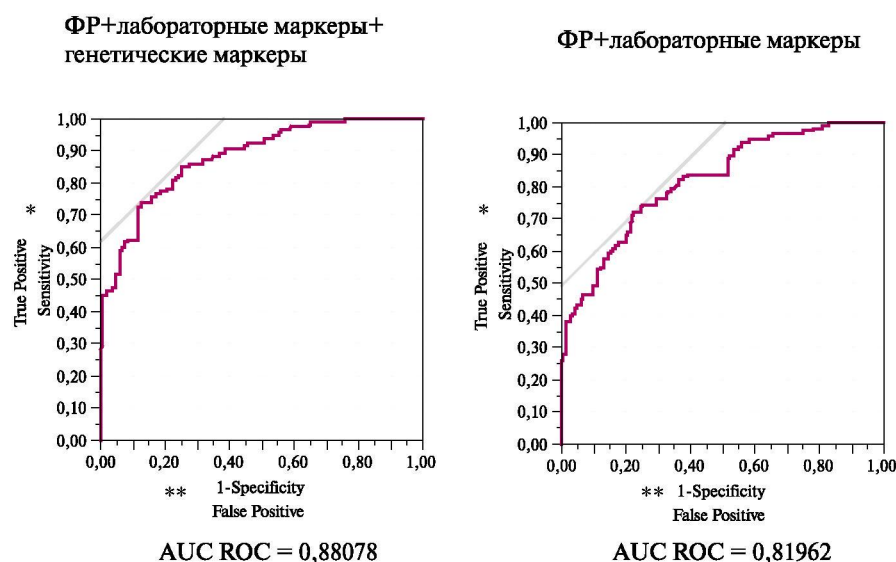
Примечание: ДИ — 95 % доверительный интервал.

гими ФР (курением и 4 G аллелем гена *PAI-1*). Выявлена слабая ассоциация уровня D-димера с 4G аллелем гена *PAI-1* ($r = 0,128$, $p < 0,03$). Содержание фибриногена и гомоцистеина хотя и было несколько выше в ОГ, однако различия недостоверны ($p > 0,05$).

При анализе влияния генотипа на уровень воспалительных маркеров отмечена независимая ассоциация С аллеля гена *GPIIIa* (196T>C) с уровнем вч-СРБ и фибриногена ($r = 0,22$, $p < 0,001$; $r = 0,14$, $p < 0,02$), соответственно. *GPIIIa* — это ген, который кодирует рецептор клеточной мембраны тромбоцитов, входящий в состав рецепторного комплекса GPIIb/IIIa. Рецепторы клеточной мембраны тромбоцитов способны связываться со многими биологическими активными веществами: фибриногеном, многочисленными медиаторами воспаления [8]. Этим, возможно, объясняется ассоциация фибриногена и вч-СРБ с полиморфизмом гена *GPIIIa*.

Отсутствовала корреляция между уровнем фибриногена и наличием полиморфизма гена *FGB* (455G>A), а также ассоциации А аллеля с ИБС, что в целом сопоставимо с результатами других исследований [9].

Было проанализировано влияние уровня фолиевой кислоты и витамина В12 в сыворотке на содержание гомоцистеина; определена слабая корреляция ($r = -0,23$, $p < 0,05$) между уровнем гомоцистеина и содержанием фолиевой кислоты. Отмечена ассоциация между генотипом *MTHFR* (677C>T) и содержанием гомоцистеина в сыворотке ($r = 0,154$, $p < 0,009$). При сопоставлении генотипа с уровнем гомоцистеина статистически значимая ассоциация имела место у пациентов с гомозиготным полиморфизмом гена *MTHFR* (677TT) ($p = 0,009$). Гетерозиготный полиморфизм гена *MTHFR* (677CT) не ассоциировался с уровнем гомоцистеина ($p = 0,43$). Выявлена независимая ассоциация уровня гомоцистеина с G аллелем гена *UCP2* (G866A) $r = 0,134$, $p < 0,02$ и полиморфным аллелем гена *PON1*(Gln192Arg) $r = 0,128$, $p < 0,03$.



Примечание: *Sensitivity – чувствительность; True positive – истинно положительный; **1-Specificity – 1-специфичность; False positive – ложно положительный.

Рис. 2 Характеристические кривые при различных моделях риска.

Прогностическая значимость исследованных маркеров

При анализе результатов генетического обследования полиморфизмы 4 генов (*ApoE*, *PAI-1*, *GPIIIa*, *UCP2*) статистически значимо ассоциировались с риском развития ИБС с поправкой на традиционные ФР ($p < 0,05$). В таблице 3 представлены результаты анализа прогностической значимости ФР, лабораторных и генетических маркеров, выполненного методом логистической регрессии. В исследуемой группе среди традиционных ФР только возраст и курение были независимыми предикторами ИБС. Возможно, это связано с большой частотой распространения АГ и СД 2 типа в ГК (таблица 2). Среди показателей липидного обмена наиболее эффективными прогностическими маркерами ИБС, по данным этого исследования, оказались ХС ЛВП и ЛП (а).

Среди дополнительных маркеров вч-СРБ и D-димер были независимыми предикторами ИБС у обследованных пациентов. Добавление вч-СРБ, ЛП (а) и D-димера к традиционным ФР значительно улучшает прогностические возможности скрининга в отличие от фибриногена и гомоцистеина. Вч-СРБ в этом исследовании оказался более сильным предиктором риска ИБС, чем ХС ЛНП. Для количественной оценки диагностической ценности исследований рассчитывалась площадь под характеристической кривой (AUC ROC). AUC ROC для вч-СРБ составила 62 %, для ХС ЛНП – 54 % ($p < 0,05$). Площадь под характеристической кривой (AUC ROC) для модели, включающей традиционные ФР и дополнительные лабораторные маркеры, составила 82 %. Добавление генетических маркеров к опи-

санной модели привело к возрастанию AUC ROC до 88 %, что улучшило прогностическую значимость скрининга. Индекс “z” составил 2,01 ($\geq 1,96$), что свидетельствует о достоверном улучшении качества комбинированной модели по сравнению с исследованием показателей раздельно ($p < 0,05$). Полученные характеристические кривые представлены на рисунке 2.

Обсуждение

Около половины ИМ случаются у пациентов с нормальным уровнем ОХС, и ~ 20 % пациентов с коронарными событиями не имеют традиционных ФР ИБС [10,11]. Ограниченная способность отдельных ФР привели к созданию систем интегральной оценки прогностического риска – шкалы Framingham (Фремингемское исследование), PROCAM (PROspective Cardiovascular Münster Study), SCORE (Systematic coronary risk evaluation for disease control). Методы, используемые в Фремингемском исследовании, высокочувствительны, но имеют низкую специфичность [12]. Таким образом, прогностическая эффективность общепринятых алгоритмов для оценки ФР ИБС недостаточна [10].

Главная цель скрининга ИБС – выявление пациентов с высоким риском для проведения профилактики заболевания. Два различных, но взаимодополняющих подхода используются для профилактики ИБС [11]. Популяционная стратегия направлена на перераспределение ФР в популяции в целом на более низкий уровень. Стратегия, которая подразумевает оценку уровня риска и применение лечебных мероприятий у конкретных пациентов с уровнем риска выше порогового, называется стратегией “высо-

кого риска". Алгоритмы с использованием традиционных ФР хорошо выявляют пациентов высокого (>20 % по шкале Фремингем) и низкого риска (<10 %) и недооценивают его в группе среднего риска (10–20 %) [13,14]. Поэтому исследование дополнительных маркеров (сывороточных воспалительных) и проведение генетического обследования целесообразны именно у этой группы пациентов.

Генетическая эпидемиология подразумевает большие популяционные исследования. Количество обследованных больных не позволяет делать глобальные выводы. Однако важным аспектом настоящего исследования является сопоставление генотипа с фенотипическими лабораторными маркерами, а также сравнительная и комбинированная оценка множественных биомаркеров для прогнозирования ИБС. Качество полученной комбинированной модели с использованием различных биомаркеров можно расценить как очень хорошее в соответствии с экспертной шкалой для значений AUC ROC, что подтверждено статистическими методами [5]. Наряду с улучшением стратификации риска, исследование дополнительных биомаркеров (воспалительных, генетических) позволяет персонализировать профилактические вмешательства.

Сегодня отсутствуют доказательства, что снижение уровня воспалительных маркеров уменьшит риск коронарных событий. Исследования по этому вопросу только начались. Однако многие вмешательства, уменьшающие сердечно-сосудистый риск, приводят к снижению уровня этих маркеров. Например, потеря веса, диета, физические упражнения, отказ от курения снижают воспалительные маркеры и коронарный риск.

Обнаруженные в исследовании ассоциации между ИБС и воспалительными маркерами не являются подтверждением причинно-следственных взаимоотношений. Они могут отражать активацию метаболического пути, принимающего участие в патогенезе заболевания, а могут быть следствием воздействия других ФР.

Исследование генетических полиморфизмов важно не только в качестве диагностических маркеров, но и для понимания патогенеза заболевания. В современных генетических исследованиях широко используется концепция "Менделевской рандомизации" [15]. В ее основе лежат следующие принципы:

- ФР (модифицируемый изменяемый фенотип) связаны с конкретным генотипом
- II закон Менделя (закон расщепления признаков): наследственные факторы не смешиваются, а сохраняются в неизменном виде, т. е. генотип не зависит от ФР.

- Генотип определяется до рождения, поэтому не может быть следствием воздействия ФР.
- Если фенотип является причиной заболевания, то генотип должен ассоциироваться с заболеванием.

Это означает, что подтверждение ассоциации полиморфизма с исходом заболевания свидетельствует о том, что белок, кодируемый этим геном, может являться причинным фактором заболевания. В исследовании были сопоставлены полиморфизмы генов *FGB* (455G>A) и *MTHFR* (677C>T) с уровнем фибриногена и гомоцистеина в сыворотке. Не обнаружена ассоциация между содержанием фибриногена и наличием полиморфизма, а также ассоциация А аллеля гена *FGB* с ИБС, что в целом сопоставимо с результатами других исследований [9]. Этот ген кодирует аминокислотную последовательность β-цепи фибриногена (три цепи фибриногена кодируются тремя различными генами). Кроме того, был исследован только один полиморфизм *FGB*. Обнаружена слабая ассоциация уровня гомоцистеина в сыворотке с генотипом *MTHFR* (677C>T). Это не единственный ген, который принимает участие в метаболизме гомоцистеина (известно ~ 30 генов) [16]. Гипергомоцистеинемия может нивелироваться высоким содержанием фолиевой кислоты в сыворотке, что нашло отражение в исследовании. Не было получено подтверждения ассоциации полиморфизма гена *MTHFR* (677C>T) с ИБС. По данным мета-анализа, ОШ развития ИБС у носителей Т аллеля составляет в среднем 1,14 (1,01–1,28) [17], и чаще ассоциацию ИБС с этим полиморфизмом обнаруживают в азиатской популяции, что объясняется дефицитом фолиевой кислоты в пище в этом регионе [18]. Вполне логична ассоциация показателей липидного профиля с полиморфизмом гена *ApoE*, выявленная в настоящей работе.

Выводы

Комбинация результатов исследования сывороточных воспалительных маркеров с результатами генетического тестирования и традиционными ФР значительно повышает прогностическую значимость оценки коронарного риска.

Исследование дополнительных биомаркеров позволяет персонализировать профилактические вмешательства.

Сопоставление результатов генетических исследований с фенотипическими проявлениями атеросклероза – ФР, воспалительными маркерами, расширяет представления о патогенезе ИБС, что является необходимым условием внедрения новых профилактических стратегий.

Литература

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Bairey Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.
2. Beaglehole R, Magnus P. The search for new risk factors for coronary heart disease: occupational therapy for epidemiologists? *International J Epidemiology* 2002; 31: 1117–22.
3. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1618–27.
4. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839–43.
5. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL. Lipoprotein (a)-cholesterol and Coronary Heart Disease in the Framingham Heart Study. *Clinical chemistry* 1999; 45(7): 1039–46.
6. Morrow DA. Cardiovascular biomarkers. Humana Press Inc. 2006; 620.
7. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
8. Marin-Garcia J. Postgenomic cardiology. Elsevier 2007.
9. Smith GD, Harbord R, Milton J, et al. Does elevated plasma fibrinogen increase the risk of coronary heart disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2228–33.
10. Foody JM. Preventive cardiology, second edition. Humana press 2006: 346 p.
11. De Lemos JA. Biomarkers in Heart Disease 2007; 238 p.
12. Hag IU, Ramsay LE, Jackson PR, et al. Prediction of coronary risk for primary prevention of coronary heart disease: a comparison of methods. *QJ Med* 1999; 92: 379–85.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
14. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–5.
15. Didelez V, Sheehan N. Mendelian Randomisation for causal inference. UCL, Oslo, 2006 p.36.
16. Raizada MK, Paton JF, Kasparov S, et al. Cardiovascular genomics. Humana press 2005: 362 p.
17. Casas JP, Cooper J, Miller GJ, et al. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 145–69.
18. Lewis SJ, Ebrahim S, Smith GD. Meta-analysis of MTHFR 677C>T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ* doi:10.1136/bmj.38611.658947.55.

Поступила 27/11–2008

Антиангинальная и противоишемическая эффективность триметазидина с модифицируемым высвобождением у пациентов с нестабильной стенокардией

М.Г. Глезер, С.В. Васильев

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова (кафедра неотложной и профилактической кардиологии ФППО на базе ГКБ № 59 г. Москвы). Москва, Россия

Anti-anginal and anti-ischemic effectiveness of trimetazidine MB in patients with unstable angina

M.G. Glezer, S.V. Vasilyev

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Urgent and Preventive Cardiology Department, Moscow City Clinical Hospital No. 59. Moscow, Russia

Цель. Изучить и обосновать возможность применения триметазидина при нестабильной стенокардии (НС).

Материал и методы. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у 50 пациентов с НС оценено влияние добавления триметазидина с модифицируемым высвобождением к стандартной терапии на динамику ангинозных приступов, суммарную депрессию сегмента ST и длительность QT. В течение 6 месяцев (мес.) проведен контроль за клиническими событиями.

Результаты. В группе больных, лечившихся триметазидином (ОГ), наблюдалось меньшее число приступов стенокардии к 7 суткам (сут.) лечения, через 30 сут. и 6 мес. — $2,70 \pm 1,06$, $0,50 \pm 0,09$ и $0,7 \pm 0,12$ в неделю, соответственно, чем в группе получавших стандартную терапию (ГК) — $7,10 \pm 0,95$ ($p < 0,05$); $5,30 \pm 1,14$ ($p < 0,01$) и $2,0 \pm 0,14$ ($p < 0,01$), соответственно. Отмечено более быстрое достоверное уменьшение суммарной депрессии сегмента ST в грудных отведениях: через 2 ч до $1,14 \pm 0,2$ мм в ОГ и $2,60 \pm 0,3$ мм в ГК; на 3 сут. — $1,11 \pm 0,2$ мм и $2,09 \pm 0,3$ мм, соответственно; на 7 сут. — $1,09 \pm 0,1$ мм и $2,03 \pm 0,1$, соответственно; через месяц — $0,76 \pm 0,1$ мм и до $1,95 \pm 0,1$ мм ($p < 0,01$). Длительность QT в ОГ снижалась быстрее, чем в ГК, особенно у лиц с исходно удлинненным QT интервалом. Количество неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов — инфаркт миокарда, смерть, повторные госпитализации, операции реваскуляризации, за 6 мес. наблюдения в ОГ составила 8 случаев, в ГК — 25, достоверность различий по методу Фишера — 0,0016.

Заключение. В комплексную терапию пациентов с НС целесообразно включение антиишемического препарата триметазидина MB.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, триметазидин, триметазидин MB, депрессии ST, длительность QT.

Aim. To analyse trimetazidine therapy potential in unstable angina (UA).

Material and methods. In a randomised, placebo-controlled study including 50 UA patients, the effects of adding trimetazidine MB to standard therapy on angina attack dynamics, total ST depression and QT duration were evaluated. Clinical outcomes were registered during 6 months of the follow-up.

Results. In trimetazidine patients (main group, MG), angina attack number reduced after 7 days of the treatment, as well as 30 days and 6 months later — $2,70 \pm 1,06$, $0,50 \pm 0,09$ and $0,7 \pm 0,12$ per week, respectively, comparing to the control group (CG) receiving standard therapy only — $7,10 \pm 0,95$ ($p < 0,05$); $5,30 \pm 1,14$ ($p < 0,01$) and $2,0 \pm 0,14$ ($p < 0,01$), respectively. Faster reduction in total ST depression was observed in MG: 2 hours later, $1,14 \pm 0,2$ mm in MG vs. $2,60 \pm 0,3$ mm in CG; at Day 3, $1,11 \pm 0,2$ mm vs. $2,09 \pm 0,3$ mm, respectively; at Day 7, $1,09 \pm 0,1$ mm vs. $2,03 \pm 0,1$, respectively; one month later, $0,76 \pm 0,1$ mm vs. $1,95 \pm 0,1$ mm ($p < 0,01$). QT duration reduced among MG patients faster than in CG individuals, especially among those with initially increased QT interval. The number of cardiovascular outcomes (myocardial infarction, death, repeated hospitalisation, revascularisation) in 6 months was 8 in MG and 25 in CG (Fisher's $p = 0,0016$).

Conclusion. The complex UA therapy should include an anti-ischemic medication trimetazidine MB.

Key words: Unstable angina, trimetazidine, trimetazidine MB, ST depression, QT duration.

Несмотря на успехи в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), ее острые формы остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Возможности лечения больных ИБС и, в частности нестабильной стенокардией (НС), за последние 30 лет существенно изменились, и в терапию включены лекарственные средства разных фармакологических групп с различными механизмами действия. Однако вопрос лечения НС остается до сих пор не решенным полностью.

В основе ишемического повреждения миокарда лежат нарушения энергетического метаболизма, которые необходимо при остром ишемическом повреждении ликвидировать как можно скорее для сохранения структуры и функции миокарда. В течение ряда лет предпринимались многочисленные (в основном, безуспешные) попытки создать препараты, эффективно воздействующие непосредственно на метаболизм ишемизированных кардиомиоцитов.

В настоящее время препаратом, оказывающим противоишемический и, соответственно, антиангинальный эффект, за счет влияния на метаболизм кардиомиоцитов является триметазидин (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) [1]. Триметазидин способствует переключению метаболизма в ишемизированном миокарде с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, что поддерживает продукцию аденозинтрифосфата [2]. По данным ряда исследований, применение триметазидина тормозит истощение запасов гликогена в сердечной мышце и препятствует накоплению свободных радикалов, что приводит к уменьшению внутриклеточного ацидоза, а также улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, снижает пассивную проницаемость мембран, повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям [3–5].

Препарат по результатам различных рандомизированных исследований и мета-анализов оказался сопоставим по антиангинальному и противоишемическому эффекту с β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами у пациентов со стабильной стенокардией [6,7].

В исследованиях у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) показано положительное влияние Предуктала® на вариабельность сердечного ритма и дисперсию QT [8,9].

По данным литературы серьезных исследований по применению триметазидина для лечения НС не проводилось [10].

Цель настоящего исследования — изучить и обосновать возможность применения триметазидина при НС.

Материалы и методы

Исследование проведено у 50 пациентов, поступивших в городскую клиническую больницу № 59 г. Москвы,

с предварительным и подтвержденным позднее по электрокардиограмме (ЭКГ), кардиоспецифическим ферментам и тропонину I диагнозом НС.

Критериями для включения в исследование были: учащение и усиление ангинозных болей не более чем за 2 недели (нед.) до госпитализации, наличие приступа ангинозных болей в покое не более чем за 24 ч до рандомизации, продолжавшегося не менее 15 мин, и депрессии сегмента ST (> 1 мм) в двух и более отведениях на ЭКГ, а также отсутствие повышения кардиоспецифических ферментов.

В исследование не включали больных, имевших при поступлении или на момент развития болевого приступа артериальное давление (АД) $> 180/100$ мм рт.ст., тахикардию с частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 110 уд./мин, мерцательную аритмию, брадикардию < 40 уд./мин. Не включали также пациентов с анемией (уровень гемоглобина < 100 г/л), перенесших в предыдущие 3 мес. ИМ, а также пациентов, принимающих триметазидин на момент поступления в стационар или менее чем за 6 мес. до рандомизации.

Больные при поступлении были разделены на две группы по принципу чет/нечет: основную (ОГ), которая получала триметазидин в комплексе со стандартной терапией, и контрольную (ГК), которая принимала плацебо.

Триметазидин назначали сразу после первоначального обследования в отделении кардиореанимации и получения результатов лабораторного исследования, в дозе 60 мг однократно (острый лекарственный тест) и дальнейшее лечение проводили препаратом с модифицированным высвобождением (Предукталом® МВ) в суточной дозе 70 мг, разделенной на 2 приема). Аналогично назначали таблетки плацебо.

Стандартная терапия включала в себя: аспирин (250 мг разжевать, затем по 125 мг/сут.), гепарин (болусно в/в 60 ед на кг веса, но не более 5 тыс. ед., затем в течение 2 сут. внутривенно (в/в), капельно, под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), с последующим переходом на подкожное введение до 7–8 сут., β -адреноблокаторы (преимущественно метопролол) в дозах, обеспечивающих достижение оптимальных значений ЧСС, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нитраты в первые сут. в/в.

Около половины пациентов в обеих группах получали гепарин и аспирин на догоспитальном этапе, другая половина начала лечение в блоке кардиореанимации.

Все больные прошли стандартное общепринятое обследование, в т.ч. инструментальное и лабораторное. Регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях (аппарат Hewlett Packard), рассчитывали длительность QT в секундах (с), депрессии ST, в т.ч. суммарную депрессию сегмента ST в грудных отведениях. ЭКГ исследование проводили при поступлении, через 2 ч после приема нагрузочной дозы Предуктала®, на 3 и 30 сут., а также через 6 мес. после начала терапии.

Частота приступов стенокардии оценивалась при поступлении, через неделю, мес. и 6 мес. терапии. В ходе наблюдения за больными велся учет клинических событий: смерти от общих и сердечно-сосудистых причин, повторные ИМ, повторные госпитализации, коронароангиографии (КАГ), операции на коронарных сосудах.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Сравнение протяженных величин в обеих группах осу-

Таблица 1

Данные анамнеза больных ИС

Признаки	Предуктал® МВ		Контроль	
	n	%	n	%
мужчины	12		11	
женщины	13		14	
Средний возраст, г	67,8±3,2		64,3±3,6	
Длительность ИБС				
< 1 года	5	20	6	24
1–5 лет	10	40	8	32
> 5 лет	10	40	11	44
ИМ в анамнезе				
Нет	20	80	19	76
<1 года	1	4	1	4
> 1 года	4	16	5	20
АГ				
Нет	0	0	1	4
I степень	3	12	0	0
II степень	2	8	5	20
III степень	20	80	19	76
Курение				
Да	5	20	4	16
Нет	20	80	21	84
СД 2 типа				
Да	4	16	4	16
Нет	21	84	21	84

пешествлялось в модуле ANOVA, парным и непарным тестом. В случае неправильного распределения данные логарифмировались. Когда логарифмирование не приводило к правильному распределению, использовался модуль непарметрической статистики. Для оценки дискретных величин использовался критерий χ^2 с коррекцией по Yates или точный метод Фишера в зависимости от числа и распределения больных. Как статистически значимый расценивался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы пациентов не различались существенно по гендерному признаку, среднему возрасту, длительности ИБС, частоте перенесенных ранее ИМ и срокам, по выраженности повышения АД, частоте сахарного диабета (СД), курению (таблица 1).

Исходная частота ангинозных приступов в обеих группах в среднем была практически одина-

ковой и составляла $20,3 \pm 4,5$ приступа в неделю у пациентов ОГ и $20,6 \pm 4,2$ у пациентов ГК. В течение первой нед. терапии (рисунок 1) отмечена меньшая частота приступов стенокардии в ОГ – в среднем $2,70 \pm 1,06$, чем в ГК – $7,10 \pm 0,95$ ($p < 0,05$). В последующий период отмечалось дальнейшее уменьшение частоты приступов стенокардии, и при оценке через 30 сут. частота приступов в ОГ сократилась до $0,50 \pm 0,09$ в нед. ($p < 0,01$), а в ГК этот показатель составлял $5,30 \pm 1,14$ ($p < 0,01$). Результаты, полученные через месяц, носили тот же характер, однако динамика изменений была по-прежнему более выражена в ОГ.

Через 6 мес. частота ангинозных приступов в ОГ составила $0,7 \pm 0,12$, в ГК – $2,0 \pm 0,14$ ($p < 0,01$).

На момент поступления величина суммарной депрессии сегмента ST (мм) в грудных отведениях достоверно между группами не различалась и соста-

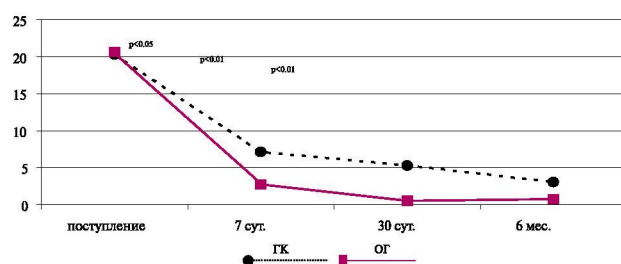


Рис. 1 Динамика частоты приступов стенокардии в группах пациентов, получавших стандартную терапию + плацебо и стандартную терапию + Предуктал® МВ.

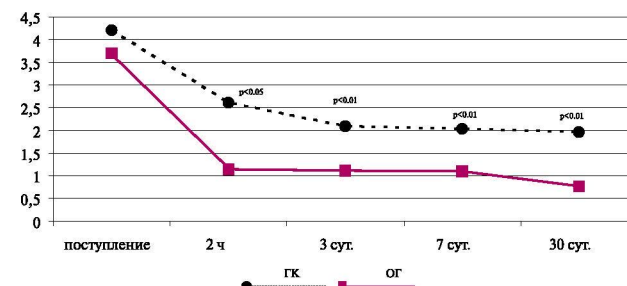


Рис. 2 Динамика суммарной депрессии сегмента ST, мм в зависимости от типа терапии.

Таблица 2

Данные исходов у больных НС

Признаки	Стандартная терапия + Предуктал® МВ		Стандартная терапия	
	Количество n=25	%	Количество n=25	%
ИМ				
Во время госпитализации	2	8	3	12
После выписки	2	8	3	12
Смерть	0	0	1	4
Повторные госпитализации	4	16	10	40
КАГ	0	0	4	16
Стентирование, баллонная ангиопластика	0	0	3	12
АКШ	0	0	1	4
Всего неблагоприятных исходов	8	32	25*	100
Добавлен Предуктал® МВ			8	32

Примечание: % – пропорция пациентов, имевших неблагоприятные исходы из общего числа в группе; * – достоверность различия между двумя группами по количеству неблагоприятных исходов (рассчитанная по методу Фишера) равна 0,0016; АКШ – аортокоронарное шунтирование.

вила $4,1 \pm 0,3$ мм в ОГ и $3,8 \pm 0,3$ мм в ГК ($p > 0,05$) (рисунок 2). Уже через 2 ч после приема препаратов отмечалось уменьшение суммарной депрессии сегмента ST до $1,14 \pm 0,2$ мм (на 72%) в ОГ и $2,60 \pm 0,3$ мм (на 30%) в ГК; на 3 сут. они составили $1,11 \pm 0,2$ мм (73%) в ОГ и $2,09 \pm 0,3$ мм (45%) в ГК, соответственно. Изменение депрессий сегмента ST по истечении недели после госпитализации – $1,09 \pm 0,1$ мм (73%) в ОГ и $2,03 \pm 0,1$ мм (47%) в ГК ($p < 0,01$). Через мес. отмечалось уменьшение суммарных депрессий сегмента ST в грудных отведениях до $0,76 \pm 0,1$ мм (81%) в ОГ и до $1,95 \pm 0,1$ мм (49 %) в ГК ($p < 0,01$).

Известно, что удлинение интервала QT является предиктором фатальных нарушений ритма, которые в свою очередь приводят к внезапной смерти (ВС) больных [11–13].

Удлинение интервала QT диагностируют в том случае, если длительность QT $> 0,44$ с. Приобретенная форма удлинения QT может возникать при острой ишемии миокарда, а также при атеросклеротическом или постинфарктном кардиосклерозе. Следует учитывать, что стойкое (> 5 сут.) увеличение интервала QT у пациентов с ишемией миокарда прогностически неблагоприятно. У этих пациентов отмечается значительное (в 56 раз) повышение риска ВС [11].

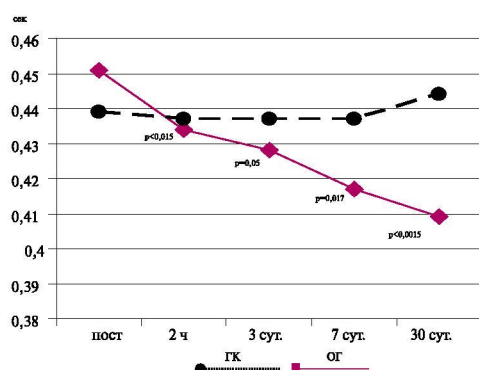


Рис. 3 Динамика интервала QT в зависимости от типа терапии.

У обследованных пациентов интервал QT с на момент поступления в стационар оказался значительно выше в ОГ – $0,451 \pm 0,011$ с vs $0,440 \pm 0,009$ с в ГК (рисунок 3). Однако уже через 2 ч в ОГ отмечается снижение интервала QT до $0,434 \pm 0,009$ с (3,8 %), а в ГК – до $0,437 \pm 0,008$ с (0,9 %) ($p < 0,015$). На 3 и 7 сут. в ГК интервал не изменился – $0,437$ с, в то время как в ОГ он составил $0,428$ с (1 %) ($p = 0,05$) и $0,416$ с (2,8 %) ($p = 0,017$). На 30 сут. интервал QT в ГК превысил длительность $0,44$ с и составил $0,444$ с. В ОГ интервал QT продолжил снижаться и на этом этапе составил $0,409$ с (2 %) ($p = 0,0015$).

Отдельный анализ был выполнен у пациентов с исходно удлиненным интервалом QT $\geq 0,44$ с (рисунок 4). Таких оказалось 20 человек в ОГ и 19 человек в ГК. При поступлении интервалы были примерно равны и составляли $0,455 \pm 0,01$ с и $0,457 \pm 0,008$ с в ОГ и ГК, соответственно. Через 2 ч QT в ОГ снизился до $0,437 \pm 0,01$ с, в то время как в ГК оставался высоким – $0,449 \pm 0,008$ с. На 3, 7 и 30 сут. в ГК интервал QT оставался выше границы диагностирования удлиненного интервала QT и составлял $0,445 \pm 0,01$ с, $0,446 \pm 0,009$ с и $0,447 \pm 0,008$ с, соответственно. В ОГ прослеживалась четкая тенденция к дальнейшему снижению – $0,430 \pm 0,009$ с на 3 сут., $0,418 \pm 0,009$ с – на 7 сут. и $0,410 \pm 0,009$ с – на 30 сут.

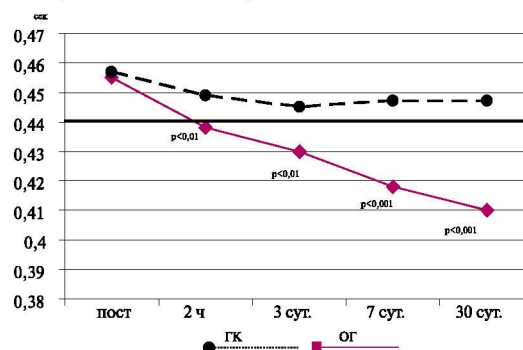


Рис. 4 Динамика интервала QT в группе с исходно удлиненным интервалом QT.

Не выявлено существенных различий в изменении эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей у пациентов разных лечебных групп через 30 сут. и 6 мес.

Учет клинических событий дал следующие результаты: в ГК отмечалось большее количество произошедших ИМ и хирургических вмешательств на коронарных артериях, а также значительная частота повторных госпитализаций по сравнению с ОГ. Следует, однако, отметить, что примерно трети пациентам ГК в дальнейшем на амбулаторном этапе был рекомендован прием Предуктала® МВ с целью усиления антиангинального эффекта (таблица 2).

Время, проведенное пациентами в кардиореанимации, при лечении Предукталом® МВ снижается — с 68,8 ч в ГК vs 49 ч в ОГ ($p=0,047$) преимущественно за счет пациентов с развившимся ИМ, которых было больше в ГК, и время пребывания которых в кардиореанимации существенно увеличилось.

Литература

1. Grynberg A. Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new anti-ischaemic agents. *Curr Pharm Des* 2005; 11(4): 489–509.
2. Lopaschuk GD. Pharmacologic rationale for trimetazidine in the treatment of ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3(Suppl.1): 21–6.
3. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580–8.
4. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam & Clin Pharmac* 2003; 17(2): 133–45.
5. Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, Grynberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte. *Mol Cell Bioch* 1997; 175: 153–62.
6. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(7): 661–72.
7. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003614. DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub2.
8. Kountouris E, Pappa E, Pappas K, et al. Metabolic management of coronary heart disease: adjunctive treatment with trimetazidine decreases QT dispersion in patients with a first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15(4): 315–21.
9. Ulgen MS, Akdemir O, Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77(2–3): 255–62.
10. Глезер М.Г., Васильев С.В., Вешников Р.В. Результаты лечения нестабильной стенокардии предукталом. *Здравоохранение* 2006; 1(25): 27.
11. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала. Методические рекомендации. Москва 2001; 28 с.
12. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, et al. KORA Study Group Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008; 31(3): 556–61.
13. Padmanabhan S, Silvet H, Amin J, Pai RG. Prognostic Value of QT Interval and QT Dispersion in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Results From a Cohort of 2265 Patients With an Ejection Fraction of $\leq 40\%$. *Am Heart J* 2003; 145(1): 132–8.

Поступила 20/10–2008

Половые гормоны у мужчин с нормальной и избыточной массой тела при стабильной и нестабильной стенокардии

В.А. Невзорова, О.В. Настредин, Е.С. Потапова

Владивостокский государственный медицинский университет. Владивосток, Россия

Sex hormones in men with normal or increased body weight and stable or unstable angina

V.A. Nevzorova, O.V. Nastradin, E.S. Potapova

Vladivostok State Medical University. Vladivostok, Russia

Цель. Оценить уровень половых гормонов в сыворотке крови у мужчин с нормальной и избыточной массой тела (МТ) при стабильной (СС) и нестабильной стенокардии (НС).

Материалы и методы. Проанализированы материалы наблюдения над 63 мужчинами в возрасте 30–45 лет. Было выделено 2 группы: I (n=33) – больные ишемической болезнью сердца (ИБС) со СС напряжения I-II ФК; II (n=30) – больные ИБС с НС. Оценивали содержание половых гормонов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, а также проводили антропометрическое обследование.

Результаты. Выявлено статистически значимое увеличение объема висцеральной жировой ткани (Вжт) у мужчин больных ИБС как с нормальной МТ, так и при незначительной степени ожирения, что соответственно отразилось и на снижении концентрации тестостерона (Т) у этих мужчин.

Заключение. У мужчин с ИБС установлено статистически значимое снижение уровня Т. При ИБС наблюдается нарушение регуляции между уровнем Т и лютеинизирующего гормона, в большей степени у больных, которые имели избыточную МТ. Вжт определяет наибольшее снижение Т у мужчин за счет его превращения в эстрадиол в абдоминальной клетчатке.

Ключевые слова: половые гормоны, ишемическая болезнь сердца, мужчины, объем висцеральной жировой ткани.

Aim. To assess serum levels of sex hormones in men with normal or increased body weight (BW) and stable or unstable angina (SA, UA).

Material and methods. Sixty-three men aged 30–45 years were divided into two groups: Group I (n=33) – with coronary heart disease (CHD) and Functional Class (FC) I-II SA; Group II (n=30) – CHD patients with UA. Serum levels of sex hormones were measured by immuno-enzyme methods; all participants also underwent anthropometry.

Results. Statistically significant increase in visceral fat tissue volume (VFTV), together with testosterone (T) level reduction, was observed in CHD men with both normal or mildly increased BW.

Conclusion. In all groups, T levels were significantly lower than in controls. CHD was characterized by dysregulation of T and luteotropin levels, especially in patients with increased BW. VFTV was associated with reduced T concentration via T conversion into estradiol in abdominal fat tissue.

Key words: Sex hormones, coronary heart disease, men, visceral fat tissue volume.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – одна из серьезных медицинских и социальных проблем современной кардиологии. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС), высокая летальность, особенно среди лиц трудоспособного возраста, обуславливают

необходимость дальнейшего изучения этой патологии [7].

По современным представлениям в регуляции сосудистого тонуса и атерогенезе одну из важных функций занимают половые гормоны [4–6]. В литературе обсуждается вопрос о роли половых гормо-

нов в возникновении ИБС у мужчин, особенно молодого возраста. Известно, продукция тестостерона (Т) у мужчин после 40 лет начинает снижаться, и в этот период увеличивается заболеваемость ИБС. Одновременно снижение секреции Т у больных ИБС выявлено не только в пожилом возрасте, но и в возрасте < 40 лет, особенно перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [4,7,8].

В последнее время в клинических и экспериментальных работах была обнаружена патогенетическая связь между развитием ИБС и изменениями физиологического состояния половых желез. Снижение функции последних является фактором, определяющим повышенную частоту заболеваемости сердечно-сосудистой системы [3,13,14].

Как показали плацебо-контролируемые исследования, коррекция андрогенами гипогонадизма у мужчин с ожирением ведет к снижению индекса массы тела (ИМТ) за счет уменьшения количества висцерального жира с одновременным уменьшением показателей инсулинорезистентности (ИР), диастолического артериального давления и улучшения липидного профиля [12].

Пусковым звеном ожирения и гипогонадизма служит избыточное потребление калорий. Однако сравнительно недавно выполненные эпидемиологические работы показали, что относительно низкий уровень Т является самостоятельным фактором риска (ФР) для развития висцерального ожирения (ВО). На протяжении 7-летнего наблюдения у пациентов с низким уровнем Т отмечалось постепенное развитие ВО [11].

Что является первичным пусковым моментом в возникновении ВО неизвестно, но, вероятно, изменение активности гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы – важное звено в патогенезе ожирения у мужчин. В настоящее время общепризнано, что у мужчин, начиная с 30–40 лет, происходит постепенное снижение содержания половых гормонов, в первую очередь, Т. Следовательно, у мужчин с ожирением > 40 лет определенный вклад в патогенез гипогонадизма может вносить возрастное снижение секреции Т клетками Лейдига [9,10].

Несмотря на значительное количество исследований [1,2,9] роль изменений нейроэндокринной регуляции в патогенезе ИБС остается недостаточно изученной.

Целью работы было оценить уровень половых гормонов в сыворотке крови у мужчин с нормальной и избыточной МТ при стабильной (СС) и нестабильной стенокардии (НС).

Материалы и методы

В основу исследования положены материалы наблюдения над 63 мужчинами. Для исключения возрастного влияния на систему гипофиз-гонады были обследованы пациенты в возрасте 30–45 лет.

Согласно Российским рекомендациям ВНОК: “Диагностика и лечение стабильной стенокардии” 2004, “Диагностика и лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ” 2004, на основании клинических данных, результатов инструментальных и лабораторных методов исследования были выделены две группы обследованных.

I группа (n=33) – больные ИБС со СС напряжения I-II функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. Во II группу (n=30) вошли больные ИБС с НС. Контрольную группу (ГК) составили 20 здоровых лиц без ССЗ, сопоставимых по возрасту и полу с основными группами.

Уровни Т, лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, эстрадиола (Э₂) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандарт-тестов системы Elecsys фирмы “Берингер Маннхайм”.

Антропометрическое обследование включало: измерение роста (см), МТ (кг), окружностей талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см); сагитального диаметра туловища (СДТ, см). Рассчитывали следующие показатели: индекс МТ (ИМТ), индекс талия/бедро (ИТБ), объем висцеральной жировой ткани (Вжт). Объем висцеральной жировой ткани (л) рассчитывали по формуле: $V_{жт} = 0,731 \cdot СДТ - 11,5$.

В условиях малого объема выборки был осуществлен байесовский анализ данных с использованием программного продукта WinBUGS v 1.4 (MRC, Cambridge, UK, 2001). Графический материал подготовлен в Microsoft Excel 2000 (Microsoft Corporation, USA, 1999 г.).

Результаты и обсуждение

Во всех группах обследованных имело место статистически значимое снижение содержания Т в сыворотке крови (таблица 1). Особенно низкая концентрация Т отмечена у больных НС по сравнению с другими группами.

Андрогенная недостаточность, являясь ФР ИБС, вызывает развитие дислипотеиде-

Таблица 1

Показатели уровней половых гормонов у мужчин

Группы	ГК			Группа СС			Группа НС		
	m	2,5 %	97,5 %	m	2,5 %	97,5 %	m	2,5 %	97,5 %
Т (нг/мл)	5,68	4,65	6,70	2,85*	2,46	3,24	2,52*	2,08	2,97
Э ₂ (пг/мл)	32,93	30,73	35,12	56,10*	54,55	57,64	62,09*	61,01	63,15
ФСГ (мМЕ/мл)	4,79	4,06	5,52	6,1	5,05	7,15	6,2	5,12	7,24
ЛГ (мМЕ/мл)	7,09	5,68	8,49	5,38*	5,18	5,57	4,30*	3,82	4,79

Примечание: * – достоверно (p<0,05) различающиеся показатели между ГК и исследуемыми группами.

Таблица 2

Показатели антропометрического исследования и уровня Т у мужчин с ИБС и ГК

Показатель	ГК, ИМТ < 26 кг/м ²	Группа с ИБС	
		ИМТ < 26 кг/м ²	ИМТ > 26 кг/м ²
Возраст (лет)	37,1±2,4	40,0±4,8	40,1±4,6
Рост (см)	179,4±4,5	176±3,1	174,0±3,5
Вес (кг)	74,6±4,5	72,3±3,7	84,7±5,2
ИМТ Кетле (кг/м ²)	23,18±1,8	24,1±0,6	28,3±1,3
ИТБ (усл.ед)	0,83±0,03	0,89±0,01	0,95±0,004
Вжт (л)	m	1,58	2,09*
	2,5 %	1,4	1,98
	97,5 %	1,75	2,21
Т, нг/мл	m	5,68	3,03*
	2,5 %	4,65	2,78
	97,5 %	6,7	3,24

Примечание: * – достоверно (p<0,05) различающиеся показатели между ГК и исследуемыми группами.

мии, а последняя увеличивает риск возникновения заболевания примерно в 2–2,5 раза [8,13].

Прогрессирование ИБС, в свою очередь, способствует появлению или усилению андрогенных нарушений [14].

Одновременно со снижением концентрации Т уровень Э₂ в сыворотке крови у мужчин статистически значимо повышался по сравнению с ГК. Согласно данным литературы, при ИБС у мужчин наблюдается усиленное превращение Т в Э₂, приводящее к увеличению андрогенной недостаточности, что подтверждается полученными данными. Возможно, наблюдаемые изменения в содержании половых гормонов происходят в результате постепенного угнетения функции тестикул вследствие гемодинамических и метаболических нарушений, связанных с ИБС [13]. Нарушение в соотношении Т и Э₂ рассматривается как важный ФР развития ИБС [6].

Учитывая статистически значимое снижение концентрации Т в сыворотке крови у мужчин с ИБС, целесообразно провести дальнейшее исследование и выяснить какие факторы наиболее значимо влияют на уменьшение содержания Т. На основании этого, группа мужчин, больных ИБС, была разделена на две подгруппы в зависимости от ИМТ: 1 – мужчины с нормальной МТ (ИМТ < 26 кг/м²); 2 – мужчины с избыточной МТ (ИМТ > 26 кг/м², но < 30 кг/м²). Больных с выраженным ожирением в исследование не включали, т. к. ожирение является самостоятельным ФР развития ССЗ. Подгруппы сравнивали между собой и с ГК.

Дополнительно был проведен анализ антропометрических показателей; кроме общепринятых параметров определяли Вжт.

Результаты антропометрического исследования и уровень Т в сыворотке крови в подгруппах представлены в таблице 2.

По мере увеличения ИМТ содержание Т в сыворотке крови снижается, и наиболее низкая его кон-

центрация отмечена в подгруппе больных ИБС с ИМТ > 26 кг/м², т. е. при наличии у больных избыточной МТ. Такое снижение Т может быть связано с более интенсивным его превращением в Э₂ в жировой ткани и подавлением им гонадотропной активности гипофиза.

Следует отметить, что у больных ИБС как с нормальной МТ (ИМТ < 26 кг/м²), так и с избыточной (ИМТ > 26 кг/м², но < 30 кг/м²) отмечено повышенное накопление Вжт, за счет чего у них происходило снижение Т в сыворотке крови. В подгруппе мужчин с нормальной МТ Вжт почти в 1,5 раза больше, чем в ГК. Это свидетельствует об отложении жировой ткани в висцерально-абдоминальной области. Еще более значимое увеличение Вжт наблюдается в подгруппе больных ИБС с избыточной МТ. Абдоминальный тип ожирения был признан независимым от степени ожирения ФР.

Жир в районе талии ассоциируется с ИР и повышает риск развития ССЗ. Абдоминальный жир неустойчив, он постоянно высвобождается из висцеральных жировых клеток и отправляется в печень, где служит исходным веществом для усиленного формирования холестерина. Избыток жира мешает печени использовать глюкозу, что постепенно приводит к ИР. С другой стороны, усиленное превращение Т в Э₂, приводящее к андрогенной недостаточности, также служит ФР ИБС.

Таким образом, в настоящем исследовании получено статистически значимое увеличение Вжт у мужчин больных ИБС как с нормальной МТ, так и при незначительном ожирении, что соответственно отразилось и на снижении концентрации Т в этих группах.

Уровень ЛГ у мужчин в сыворотке крови в среднем составил в ГК 7,09 мМЕ/мл, 95 % доверительный интервал (ДИ) 5,68–8,49 мМЕ/мл (таблица 1). Его содержание в основных группах обследованных понижалось, статистически значимо отличаясь от ГК как в I, так и во II группах. Известно, что

ЛГ участвует в синтезе Т. Его снижение у больных ИБС возможно связано с тем, что избыток эстрогенов, который образуется в жировой ткани в результате повышенной ароматизации андрогенов, блокирует выработку ЛГ.

Уровень ФСГ во всех группах обследованных статистически значимо не отличался от ГК.

Литература

1. Гринхолл Р.М. Гормоны и сосудистые заболевания. Москва 1984; 343 с.
2. Пивоваров В.Н., Солодец Б.Д., Федорова Н.Е. и др. Гормоны при ишемической болезни сердца с наличием коронарного атеросклероза. Кардиология 1989; 12: 30–6.
3. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: consensus opinion of The North American Menopause Society. Menopause 2000; 7(2): 76–86.
4. Chandron M, Phillips SA, Ciaraidi T, et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003; 26(3): 2442–50.
5. Bello N, Mosca L. Epidemiology of Coronary Heart Disease in Women. Progr Cardiovasc Dis 2004; 46(4): 287–95.
6. Channer KS, Jones TH. Cardiovascular effects of testosterone: implications of the “male menopause?” Heart 2003; 89(7): 121–2.
7. Choudhury L, Morsh J. Myocardial infarction in young patients. Am J Med 1999; 107(4): 254–61.
8. Chute CG, Baron SA. Sex hormones and coronary artery disease. Am J Med 1987; 83(3): 253–9.
9. English KM, Steeds RP. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. Circulation 2000; 102(7): 1906–11.
10. English KM, Jones RD. Testosterone acts as coronary vasodilators by a calcium channel antagonist action. J Endocrinol Invest 2002; 25(2): 455–8.
11. Khaw KT, Barrenet-Connor E. Lower endogenous androgen predict central adiposity in men. Ann Epidemiol 1992; 2: 675–82.
12. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Low serum testosterone level as predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 485–91.
13. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD. Testosterone replacement therapy improves ischaemic threshold and mood in hypogonadal men with angina. Eur Heart J 2003; 24(8): 20–8.
14. Seed M, Grook D. Post-menopausal hormone replacement therapy, coronary heart disease and plasma lipoproteins. Curr Opin Lip 1994; 5: 48–58.

Заключение

Таким образом, у мужчин с ИБС как с нормальной МТ (ИМТ<26 кг/м²), так и с избыточной (ИМТ>26 кг/м², но <30 кг/м²), обнаружено повышение Вжт, что сочетается со снижением концентрации Т и одновременным повышением Э₂ в сыворотке крови, а также нарушением регуляции между уровнями Т и ЛГ.

Поступила 21/04–2008

Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

О.В. Сироткина^{1,2}, Е.В. Богданова¹, Н.А. Боганькова¹, А.Н. Столярова², Т.В. Вавилова¹, С.А.Болдуева¹

¹Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия им. И.И. Мечникова Росздрава,

²Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Российской академии наук. Санкт-Петербург, Россия

Clopidogrel effectiveness in patients with ST elevation myocardial infarction

O.V. Sirotkina^{1,2}, E.V. Bogdanova¹, N.a. Bogan'kova¹, A.N. Stolyarova², T.V. Vavilova¹, S.A. Boldueva¹

¹I.I. Mechnikov St Petersburg State Medical Academy, ²B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Russian Academy of Sciences. St. Petersburg, Russia

Цель. Анализ эффективности терапии клопидогрелом (Зилт®) у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в зависимости от генетических вариантов цитохромов P-450 3A и тромбоцитарных рецепторов для аденозиндифосфата (АДФ), фибриногена, коллагена.

Материал и методы. В исследование были включены 34 пациента, перенесшие ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST). В качестве контроля эффективности антиагрегантной терапии была измерена АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов фотометрическим методом. Детекция полиморфных вариантов A-293G CYP3A4, G6986A CYP3A5, C18T и G36T P2Y12, Leu33Pro GPIIa, C-154T и T13254C GPVI, C807T GPIa проводилась методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом с использованием соответствующих эндонуклеаз.

Результаты. На фоне терапии средняя степень агрегации снижалась — 23,5±2,5 %, 32,9±2,8 %, 40,0±3,1 % и 16,3±2,6 %, 27,0±3,0 %, 35,0±3,4 % во 1-ой и 2-ой точках измерения для 2,5, 5 и 10 мкМ АДФ, соответственно (p<0,04, p<0,1); Носители мутаций G36T P2Y12, C-154T и T13254C GPVI, C807T GPIa и лица с отсутствием протективного аллеля T18 P2Y12, изначально показывая более высокую степень агрегации, более эффективно ее снижали. Исключение составила мутация Leu33Pro GPIIa, при которой не уменьшилась степень агрегации тромбоцитов. Была обнаружена более высокая эффективность клопидогрела у лиц с мутацией A-293G CYP3A4, для G6986A CYP3A5 статистически значимые зависимости отсутствовали.

Заключение. Клопидогрел снижает агрегацию тромбоцитов у пациентов с ИМ↑ST, при этом только носительство Leu33Pro GPIIa уменьшает его эффективность.

Ключевые слова: клопидогрел, агрегация тромбоцитов, генетические полиморфизмы, тромбоцитарные рецепторы, цитохром P-450 3A4, цитохром P-450 3A5.

Aim. To analyse the effectiveness of clopidogrel therapy (Zilt®) in patients with myocardial infarction (MI), according to genetic variants of P-450 3A cytochromes, platelet adenosine diphosphate (ADPH) receptors, fibrinogen and collagen.

Material and methods. The study included 34 patients with ST elevation MI (MI-ST). Antiaggregant therapy effectiveness was assessed based on ADPH-induced platelet aggregation (photometric method by Born). Polymorphisms A-293G CYP3A4, G6986A CYP3A5, C18T and G36T P2Y12, Leu33Pro GPIIa, C-154T and T13254C GPVI, C807T GPIa were detected by polymerase chain reaction method, with subsequent restriction endonuclease-based analysis.

Results. Clopidogrel therapy was associated with reduced aggregation — 23,5±2,5 %, 32,9±2,8 %, 40,0±3,1 % and 16,3±2,6 %, 27,0±3,0 %, 35,0±3,4 % at points 1 and 2 for 2,5, 5 and 10 mkM of ADPH, respectively (p<0,04, p<0,1). Individuals with polymorphisms G36T P2Y12, C-154T and T13254C GPVI, C807T GPIa, as well as

people with no protective allele T18 P2Y12, demonstrated higher aggregation at baseline and more effective reduction associated with therapy. One exception, Leu33Pro GPIIa mutation, was observed, linked to no reduction in platelet aggregation. Clopidogrel was more effective in participants with A-293G CYP3A4 mutation, while no clear associations were observed for G6986A CYP3A5.

Conclusion. Clopidogrel effectively reduced platelet aggregation in patients with MI-ST, with one exception — Leu33Pro GPIIa mutation.

Key words: Clopidogrel, platelet aggregation, genetic polymorphisms, platelet receptors, cytochrome P-450 3A4, cytochrome P-450 3A5.

Активация и агрегация тромбоцитов играют центральную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая острый коронарный синдром, ишемический инсульт, заболевания периферических артерий и др. В настоящее время ингибирование тромбоцитарной агрегации является ключевым терапевтическим подходом в лечении и профилактике этой патологии. Теоретически процесс тромбообразования можно блокировать на различных уровнях, однако на практике широкое применение нашли следующие группы антитромбоцитарных средств: блокаторы синтеза тромбоксана A2 (аспирин), блокаторы аденозиндифосфатных (АДФ)-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел и другие препараты из класса тиенопиридов) и блокаторы рецептора фибриногена IIb/IIIa (абциксимаб, интегрилин и др.). Результаты исследований CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) и CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) показали высокую эффективность клопидогрела во вторичной профилактике неблагоприятных клинических исходов [1–3]. Но одновременно были получены данные о варьировании индивидуального ответа на клопидогрел, и описан феномен резистентности к нему [4–8].

Клопидогрел является пролекарством, которое под действием ферментов системы печеночных цитохромов P-450 CYP3A4 и CYP3A5 метаболизируется до активного 2-оксаклопидогрела, селективно блокирующего АДФ-рецепторы тромбоцитов, в первую очередь P2Y12, таким образом, угнетая связывание рецепторов с АДФ и предупреждая активацию комплекса IIb/IIIa [9].

Возможной причиной снижения эффективности клопидогрела может быть высокая активность тромбоцитов, в т.ч. обусловленная мутацией гена GPIIa субъединицы рецептора фибриногена IIb/IIIa — Leu33Pro, другая причина — генетические нарушения в мишени клопидогрела рецепторе P2Y12, индивидуальные особенности системы метаболизма препарата, мутации рецепторов коллагена [10–12].

Целью настоящей работы явился анализ эффективности терапии клопидогрелом (Зилт®, КРКА, Словения) у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в зависимости от генетических вариантов цитохромов P-450 3A и тромбоцитарных рецепторов для АДФ, фибриногена, коллагена.

Материал и методы

В исследование были включены 34 пациента (25 мужчин и 9 женщин, средний возраст — 61 ± 2 года), перенесших ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST). Пациенты наблюдались в клинике СПбГМА им. И.И. Мечникова в течение 30 дней после начала заболевания. Сразу после госпитализации и постановки диагноза ИМ $\uparrow$ ST больным назначали двойную антитромбоцитарную терапию: аспирин 100 мг/сут. + клопидогрел (Плавикс®). С 5 дня в терапию вместо Плавикса® включали клопидогрел 75 мг/сут. (Зилт®), прием которого сохранялся далее в течение всего периода наблюдения.

В качестве контроля эффективности антиагрегантной терапии была измерена АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов фотометрическим методом по Борну на агрегометре SOLAR (Беларусь) на 3–4 сут. (1-ая точка) и на 12–15 сут. (2-ая точка, не менее 7 сут. терапии аспирином + Зилт®) после госпитализации при концентрации индуктора 2,5; 5 и 10 мкМ. Результат оценивали по изменению степени светопропускания (Т, %) в точке максимума.

Для детекции полиморфных вариантов исследуемых генов использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом с применением соответствующей эндонуклеазы, как было описано ранее [13–19]. Для идентификации нуклеотидной замены аденин на гуанин в промоторной области гена, кодирующего изоформу 3A4 цитохрома P-450 (A-293G CYP3A4), использовали эндонуклеазу *Pst*I. Продукты рестрикционного анализа разделялись в полиакриламидном геле (ПААГ), визуализация результатов проводилась в УФ-свете после окраски геля бромистым этидием. Мутантный аллель содержит дополнительный сайт рестрикции и о его наличии свидетельствует дополнительный фрагмент участка дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Замена гуанин на аденин в положении 6986 нуклеотидной последовательности гена, кодирующего изоформу 3A5 цитохрома P-450 (G6986A CYP3A5) определялась с помощью эндонуклеазы *Sal*I, аналогично описанному выше полиморфизму, мутантный аллель 6986A CYP3A5 содержал сайт рестрикции, что позволяло его идентифицировать в УФ-свете после разделения в ПААГ и окраски бромистым этидием. Для детекции генетических вариантов в кодирующей области гена АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12 были разработаны оригинальные олигонуклеотиды. Замена цитозин на тимин в 18 положении нуклеотидной последовательности гена P2Y12 (C18T P2Y12) определялась с помощью эндонуклеазы *Mni*I. Замена гуанин на тимин в 36 положении нуклеотидной последовательности гена P2Y12 (G36T P2Y12) определялась с помощью эндонуклеазы *Sec*I. Мутантный аллель и в случае C18T, и в случае G36T терял один сайт рестрикции. Мутация Leu33Pro GPIIa, заключающаяся в замене аминокислоты лейцин на пролин в 33 положении аминокислотной последовательности IIa субъединицы рецептора тромбоцитов IIb/IIIa идентифицировалась с использованием эндонуклеазы рестрикции *Msp*I. Аллель 33Pro GPIIa содержит два сайта рестрикции, тогда как аллель 33Leu GPIIa — один сайт, что

Таблица 1

Изменение агрегационной активности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии в зависимости от исследованных генетических вариантов.

Исследованные генетические варианты		Степень АДФ-индуцированной агрегации Т, %					
		1-ая точка измерения			2-ая точка измерения		
		2,5 мкМ	5 мкМ	10 мкМ	2,5 мкМ	5 мкМ	10 мкМ
Leu33Pro GP IIIa	LeuLeu	25,4±3,1	36,6±2,7	42,2±3,4	17,1±3,3*	23,6±2,7*	32,2±4,0*
	LeuPro	21,8±4,4	27,5±6,4	36,6±7,7	16,7±5,4	32,4±7,7	39,6±7,3
C18T P2Y12	CC	24,7±2,9	34,3±3,6	40,9±4,0	15,5±3,4*	26,4±4,8**	34,4±4,7
	CT+TT	21,2±4,2	30,3±4,1	38,6±5,1	17,4±4,3	26,1±3,2	33,8±5,0
G36T P2Y12	GG	21,5±2,7	30,9±3,0	38,3±3,6	17,8±3,0	25,8±2,6	34,4±3,5
	GT+TT	30,3±5,2	40,6±6,1	47,5±4,8	8,8±2,9*	28,2±13,1	32,6±11,2
C-154T GP VI	CC	15,6±2,1	24,4±4,0	32,8±5,0	10,7±4,0	21,1±6,3	29,3±4,0
	CT+TT	24,7±2,9	34,1±3,1	41,2±3,6	17,2±3,0**	27,1±3,3**	34,9±3,9
T13254C GP VI	TT	20,4±3,7	29,1±3,8	39,1±4,3	15,4±4,2	25,3±4,2	32,7±4,7
	TC	25,1±3,3	34,7±3,8	40,3±4,5	17,0±3,4*	27,0±4,2**	35,2±4,8
C807T GP Ia	CC	17,4±5,3	26,4±6,6	36,7±8,6	22,3±6,7	29,1±3,8	36,1±5,9
	CT+TT	24,9±2,9	33,8±3,1	42,8±3,3	13,9±2,9*	24,9±3,9*	33,5±4,5*
A-293G CYP3A4	AA	22,7±3,2	31,3±3,6	39,9±3,9	17,2±3,5	27,5±3,9	36,6±4,3
	AG+GG	18,8±4,4	33,8±7,8	47,2±9,4	16,3±3,9	23,1±4,7	28,1±6,1*
G6986A CYP3A5	GG	23,5±2,7	31,8±3,4	38,7±3,4	16,9±3,5**	27,0±4,0	35,3±4,5
	GA+AA	23,3±7,1	38,6±7,8	51,1±9,5	16,9±2,7	24,6±2,9	31,1±3,8

Примечание: * $p < 0,05$ (варьируется от 0,005 до 0,05), ** $p < 0,1$ (варьируется от 0,06 до 0,09).

позволяет их идентифицировать. Нуклеотидные замены цитозин/тимин в промоторной области (C-154T GPVI) и тимин/цитозин в 13254 положении кодирующей области гена рецептора коллагена GPVI (T13254C GPVI) идентифицировали, используя эндонуклеазы *Mro*NI и *Msp*I, соответственно. Нуклеотидную замену цитозин на тимин в 807 положении последовательности ДНК гена Ia субъединицы рецептора коллагена Ia-IIa (C807T GPIa) детектировали при помощи эндонуклеазы *Bgl*II. Визуализацию результатов рестрикционного анализа генов тромбоцитарных рецепторов проводили, как было описано выше.

При статистической обработке результатов использовали программы Statistica 6.0. Числовые показатели исследуемых параметров представлены как средние значения со стандартным отклонением этого значения. Для сравнения средних значений в различных группах использовали непараметрические методы — U-тест Манн-Уитни.

Результаты

Из 34 обследованных лиц 29 (85 %) в качестве сопутствующей патологии имели артериальную гипертензию, 4 пациента (12 %) — сахарный диабет 2 типа, 11 больных (32 %) — избыточную массу тела (МТ), средний индекс МТ составил 28,4 кг/м², 19 (56 %) — отягощенную наследственность по ССЗ, курили на момент заболевания 4 пациента (12 %), атеросклероз был диагностирован у 12 (35 %) и дислипидемия у 22 пациентов (65 %). До эпизода ИМ↑ST 11 пациентов принимали лекарственную терапию: β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины, диуретики, из них 4 человека, в т.ч. принимали аспирин.

32 пациента были выписаны из клиники без каких-либо серьезных осложнений, 2 пациента умерли в течение 1 месяца после выписки из клиники: нарушения сердечного ритма, тромбоэмболия легочной артерии

(ТЭЛА). У 4 пациентов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии наблюдались геморрагические осложнения: 2 — подкожные гематомы, 1 — кровоточивость десен, 1 — гематурия, по этой причине в двух случаях клопидогрел был отменен на 9 и 14 сут.

Прием антитромбоцитарных препаратов снижал степень АДФ-индуцированной агрегации. Эффект терапии накапливался и средняя степень агрегации снижалась — с 23,5±2,5 %, 32,9±2,8 %, 40,0±3,1 % до 16,3±2,6 %, 27,0±3,0 %, 35,0±3,4 %, соответственно в 1-ой и 2-ой точках измерения для 2,5; 5 и 10 мкМ АДФ ($p < 0,04$, $p < 0,1$). Следует отметить, что средняя степень АДФ-индуцированной агрегации у большинства пациентов не превышала 50–70 %, т. е. максимальной границы для Т (%) в нормальной плазме здоровых лиц [20]. Исключение составили 2 умерших пациента, у которых на фоне лекарственной терапии не наблюдалось снижения агрегационной активности тромбоцитов. Значения АДФ-индуцированной агрегации (концентрация АДФ10 мкМ) у этих больных превышали 50 % и 75 % соответственно, при измерении во 2-ой точке.

Генетические варианты A-293G CYP3A4, G6986A CYP3A5, C18T и G36T P2Y12, Leu33Pro GPIIIa, C-154T и T13254C GPVI, C807T GPIa проанализированы у 32 пациентов. При первом измерении не было обнаружено ассоциации между активностью тромбоцитов и исследуемыми генетическими вариантами. Однако в динамике наблюдалось следующее: носители мутаций G36T P2Y12, C-154T и T13254C GPVI, C807T GPIa и лица с отсутствием протективного аллеля T18 P2Y12, изначально показывая более высокую степень агрегации, на фоне терапии более эффективно ее снижали (таблица 1).

Исключение составила мутация Leu33Pro GP IIIa, при которой не наблюдалось уменьшения степени агрегации тромбоцитов (таблица 1). Следует отметить, что умершие пациенты были носителями данной мутации в гетерозиготном состоянии.

Была обнаружена более высокая эффективность клопидогрела у лиц с мутацией A-293G CYP3A4, отвечающей за повышение уровня экспрессии гена и количества фермента. Степень агрегации при 10мкМ АДФ составила $47,2 \pm 9,4$ % и $28,1 \pm 6,1$ % у лиц с AG генотипом vs $39,9 \pm 3,9$ % и $36,6 \pm 4,3$ % у больных с AA генотипом до и после терапии, соответственно ($p < 0,05$). Для G6986A CYP3A5 статистически значимые зависимости отсутствовали (таблица 1).

Следует отметить, что представленные в таблице 1 различия не всегда достигали уровня статистической значимости, возможно вследствие малого объема исследуемой выборки.

Обсуждение

Ранее была показана биоэквивалентность препарата Зилт® Плавиксу® и его эффективность в предотвращении повторных эпизодов ИМ и ишемического инсульта головного мозга [21–23]. Работа продемонстрировала эффективность препарата Зилт® в отношении больных, перенесших ИМ↑ST. Агрегационная активность тромбоцитов, индуцированная АДФ, достоверно снижалась на фоне приема препарата в период наблюдения за госпитализированными пациентами. В целом пациенты хорошо переносили Зилт®, только в двух случаях развившиеся геморагические осложнения потребовали его отмены.

В последние годы широко обсуждаются подходы и лабораторные методы, применяемые для контроля антиагрегантной терапии. Наиболее адекватными и клинически значимыми называют измерение индуцированной агрегации тромбоцитов и PFA-100 анализ (platelet function analyzer – моделирование процесса повреждения сосудистой стенки и образования тромбоцитарной пробки, закрывающей просвет в картридже, обработанном коллагеном/эпинефрином или коллагеном/АДФ), а также наблюдение за клиническими исходами. При приеме клопидогрела имеет значение оценка АДФ-индуцированной агрегации [11,24]. В настоящей работе для контроля тромбоцитарной активности было использовано измерение АДФ-индуцированной агрегации фотооптическим методом при 3-х концентрациях индуктора, что позволило оценить изменение степени агрегации тромбоцитов у пациентов, перенесших ИМ↑ST и принимающих Зилт®. Измерения при концентрации АДФ 10мкМ являются наиболее значимыми для выявления резистентности к препарату.

Следует отметить, что сегодня не существует четко определенных критериев изменения степени агрегации при антиагрегантной терапии. По полу-

ченным результатам у большинства обследованных пациентов этот параметр не превышал 50–70 %, т. е. максимальной границы для Т (%) в норме [20]. Только у 3 больных этот показатель приблизился к 80 %, причем только у одного – на фоне приема Зилта®. Данный пациент являлся носителем мутации Leu33Pro GP IIIa, степень агрегации тромбоцитов при измерении в первой точке (АДФ 10мкМ) составила 57 %, а во второй точке увеличилась до 77 %, в качестве сопутствующей патологии у него наблюдались ТЭЛА и фибрилляция предсердий, больной умер через месяц после выписки из клиники от повторного эпизода ТЭЛА.

Клопидогрел-резистентность по данным разных авторов варьирует в широких пределах и наблюдается у 4 %-30 % пациентов [4,5]. Под клопидогрел-резистентностью подразумевается отсутствие снижения функциональной активности тромбоцитов или развитие неблагоприятных клинических исходов на фоне приема препарата. Как и в зарубежных исследованиях [14] было показано, что генетические варианты АДФ-рецептора P2Y₁₂ и цитохрома CYP3A5 не вносят значительного вклада в индивидуальную чувствительность к клопидогрелу.

В настоящем исследовании полиморфизм A-293G CYP3A4, увеличивающий экспрессию гена и количество фермента, был ассоциирован с большей эффективностью клопидогрела. Однако частота его в группе наблюдения составила ~ 10 %, и вклад в определение межиндивидуальных различий при антиагрегантной терапии оказался также незначителен, что не противоречит ранее полученным данным [25,26].

Проанализированные генетические варианты тромбоцитарных рецепторов коллагена GP VI и GPIa-IIa ранее связывали с развитием аспирирезистентности, высокой активностью тромбоцитов и развитием сердечно-сосудистой патологии [12,17,18,27–29]. Подтвердилось, что данные варианты определяли более высокую агрегацию тромбоцитов, тем не менее, носители полиморфных аллелей лучше реагировали на антиагрегантную терапию Зилтом® и эффективно снижали АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что единственным генетическим фактором, влияющим на снижение эффективности клопидогрела и развитие клопидогрел-резистентности, является мутация IIIa субъединицы рецептора фибриногена P_{1b}/IIIa – Leu33Pro GP IIIa. Полученные данные еще раз подтверждают необходимость изучения генетических механизмов развития резистентности к антиагрегантным препаратам, т. к. дополняют список противоречивых результатов, где наличие 33Pro аллеля описывают и как фактор риска развития резистентности к аспирину и клопидогрелу, и напротив как генотип лучше

отвечающий или не влияющий на терапию клопидогрелом [12,30–32].

Таким образом, на основании проведенного исследования можно заключить, что Зилт® эффективно снижает агрегацию тромбоцитов у пациентов с ИМ ↑ ST. Этот эффект сохраняется, и даже более выражен

у пациентов, генетически предрасположенных к аспиринорезистентности. Только наличие полиморфизма Leu33Pro GРІІа уменьшает эффективность Зилта®, что требует настороженного и внимательного отношения к носителям аллеля 33Pro, если генотип пациента известен.

Литература

1. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
2. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
3. Steinhubl S, Berger P, Mann J, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–20.
4. Angiolillo D, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects of drug response and interindividual variability. *Eur Heart J* 2004; 25: 1903–10.
5. Gurbel P, Bliden K, Hayes K, et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *JACC* 2005; 45: 1392–6.
6. Rocca B, Patrono C. Determination of the interindividual variability in response to antiplatelet drugs. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1597–602.
7. Jaremo P, Lindahl T, Fransson S, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med* 2002; 252: 233–8.
8. Gurbel P, Bliden K, Hiatt B, O'Connor C. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–13.
9. Savi P, Heilmann E, Nurden P, et al. Clopidogrel: an antithrombotic drug acting on the ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb Haemost* 1996; 2: 35–42.
10. Schafer A. Genetic and Acquired Determinants of individual variability of response to antiplatelet drugs. *Circulation* 2003; 108: 910–1.
11. Michelson A. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 110: e489–93.
12. Fontana P, Reny J. Pharmacogenetics and antiplatelet drugs. *Rev Med Interne* 2005; 26: 725–32.
13. van Schaik R, de Wildt S, Brosens R, et al. The CYP3A4*3 allele: Is it really rare? *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1104–6.
14. Smith S, Heather M, Peters G, et al. Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain the variability in the inhibitory effects of clopidogrel therapy. *Platelets* 2006; 17: 250–8.
15. Sirotkina O, Novikova A, Vavilova T. The new single nucleotide polymorphisms of ADP receptor P2Y12 gene affected platelet aggregation and myocardial infarction development were found in Russia. *J Thromb Haemost* 2005; 3(Suppl 1): P0980.
16. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens, P1A1 and P1A2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest* 1989; 83: 1778–81.
17. Best D, Senis Y, Jarvis G, et al. GPVI levels in platelets: relationship to platelet function at high shear. *Blood* 2003; 102: 2811–8.
18. Croft S, Samani N, Teare M, et al. Novel platelet membrane glycoprotein VI dimorphism is a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 1459–63.
19. Di Paola J, Federici A, Mannucci P, et al. Low platelet a2b1 levels in type 1 von Willebrand disease correlate with impaired platelet function in a high shear stress system. *Blood* 1999; 93: 3578–82.
20. Берковский А.Л., Васильев С.А. 2007. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. Москва, НПО “РЕНАМ”.
21. Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on investigation of bioavailability and bioequivalence. EMEA 2001.
22. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel. A review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000; 60: 347–77.
23. Savi P, Herbert J. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 174–83.
24. Ivandic B, Schlick P, Staritz P, et al. Determination of clopidogrel resistance by whole blood platelet aggregometry and inhibitors of the P2Y12 receptors. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 383–8.
25. Angiolillo D, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1895–900.
26. Fontana P, Hulot J, De Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2153–5.
27. Joutsu-Korhonen L, Smethurst P, Rankin A, et al. The low-frequency allele of the platelet collagen signaling receptor glycoprotein VI is associated with reduced functional responses and expression. *Blood* 2003; 101: 4372–9.
28. Szczeklik A, Musial J, Undas A, Sanak M. Aspirin resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1655–62.
29. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России. *Кардиология* 2007; 7: 29–34.
30. Undas A, Sanak M, Musial J, Szczeklik A. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism, aspirin and thrombin generation. *Lancet* 1999; 353: 982–3.
31. Dropinski J, Musial J, Jakiela B, et al. Anti-thrombotic action of clopidogrel and P1(A1/A2) polymorphism of beta3 integrin in patients with coronary artery disease not being treated with aspirin. *Thromb Haemost* 2005; 94: 1300–5.
32. Cooke G, Liu-Stratton Y, Ferketich A, et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *JACC* 2006; 47: 541–6.

Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных Исследований (РФФИ № 08–04–00377-а) и Программой РАН “Фундаментальные науки — медицине”.

Поступила 10/12–2008

Выбор диуретической терапии при лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности

М.П. Савенков, А.В. Кириченко, С.Н. Иванов, М.В. Борщевская, И.Н. Окунева

Российский государственный медицинский университет (кафедра клинической функциональной диагностики). Москва, Россия

Diuretic therapy choice in the treatment of arterial hypertension and heart failure

M.P. Savenkov, A.V. Kirichenko, S.N. Ivanov, M.V. Borshchevskaya, I.N. Okuneva

Russian State Medical University, Clinical Functional Diagnostics Department. Moscow, Russia

Цель. Оценить диагностическую ценность комбинированного суточного мониторирования артериального давления и диуреза (КСМАДД), изучить взаимоотношения между диурезом и АД, дать сравнительную оценку диуретической и антигипертензивной активности тиазидовых диуретиков (тД) – гидрохлоротиазида (Гхт) и петлевых (фуросемид, торасемид) диуретиков (пД).

Материал и методы. У 110 пациентов с АГ и застойной сердечной недостаточностью (СН) проведено КСМАДД с 1-, 3-часовыми и функциональными (утренний, обеденный, вечерний и ночной) интервалами оценки показателей на фоне разового приема Д: Гхт, фуросемида и торасемида в дозировках 100 мг/сут., 20 мг/сут. и 5 мг/сут., соответственно.

Результаты. С помощью почасового КСМАДД выявлено наличие тесной связи ($r=0,5-0,75$) между АД и диурезом у обследованных больных. В практических целях рекомендовано применение варианта КСМАДД с функциональным интервалом оценки показателей. Раскрыты возможности применения КСМАДД для оценки циркадных изменений водно-электролитного обмена и АД, выбора диуретика и контроля за его применением. Показаны преимущества пД торасемида, связанные с более выгодным сочетанием скорости развития, длительности и выраженности диуретической реакции, а также с меньшим риском артериальной гипотензии.

Заключение. КСМАДД имеет важное значение для изучения почечных механизмов СН и АГ, выявления нарушений водного баланса у больных, обоснования назначения и контроля за диуретической терапией. Рекомендовано осуществлять дифференцированный выбор диуретической терапии на основе оценки нарушения водного баланса организма с учетом преимуществ пД торасемида.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, суточное мониторирование, артериальное давление, диурез, диуретики.

Aim. To evaluate the diagnostic potential of the combination of 24-hour blood pressure and diuresis monitoring (CBPDM), to study the associations between diuresis and blood pressure (BP), to compare diuretic and antihypertensive activity of thiazide diuretics (tD) – hydrochlorothiazide (Hct) and loop diuretics (lD) such as furosemide and torasemide.

Material and methods. In 110 patients with arterial hypertension (AH) and congestive heart failure (HF), CBPDM was performed with 1-, 3-hour and functional intervals (morning, day, evening, and night), combined with a diuretic taken once a day: Hct, furosemide and torasemide (100, 20 and 5 mg/day, respectively).

Results. CBPDM demonstrated a strong correlation ($r=0,5-0,75$) between BP and diuresis in the patients examined. CBPDM with functional intervals was recommended for clinical practice use. CBPDM potential for circadian fluid and electrolyte metabolism and BP assessment, diuretic choice and effectiveness control was demonstrated. Torasemide benefits are related to its earlier, longer and more effective diuretic activity, as well as with lower risk of arterial hypotension.

Conclusion. CBPDM is an important method for studying renal mechanisms of HF and AH, diagnosing fluid metabolism disturbances, choosing diuretic therapy and controlling its effectiveness. Diuretic therapy choice should be based on fluid balance assessment, taking into consideration the benefits of a lD torasemide.

Key words: Arterial hypertension, heart failure, 24-hour monitoring, blood pressure, diuresis, diuretics.

Артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность (СН) продолжают оставаться наиболее частыми проявлениями сердечно-сосудистой патологии и требуют постоянного лечения с эффективной профилактикой возможных неблагоприятных последствий. Важная роль при этом отводится диуретической терапии, воздействующей через почечные механизмы на водно-электролитные нарушения, артериальное давление (АД) и нагрузку на сердце.

В настоящее время имеется достаточно широкий выбор диуретических препаратов и схем их применения, что позволяет лечить больных с учетом тяжести заболевания и выраженности водно-электролитных нарушений. За последние годы на практике сложилось два принципиальных подхода к назначению диуретиков (Д): для коррекции АД осуществляется неограниченно длительное, ежедневное применение малых доз тиазидовых Д (тД), а для борьбы с отеками назначаются петлевые Д (пД) в подобранных дозировках [1,2]. Эмпирический подход к лечению больных без должного контроля диуреза нередко приводит к необоснованной агрессивности лечения, увеличению частоты побочных эффектов и снижению качества жизни больных [2]. Несмотря на достаточно большой клинический опыт применения Д, остаются нерешенными важные вопросы, касающиеся механизмов антигипертензивного действия препаратов, их оптимального дозирования и оценки преимуществ новых препаратов с более активным и длительным диуретическим действием. Одним из таких препаратов является пД торасемид, активно внедряющийся в отечественную клиническую практику.

Многие недостатки диуретической терапии связаны с несовершенством контроля за лечением, в частности с недостаточной оценкой диуреза. Принципиально важная информация для решения вопроса о необходимости применения Д и его дозирования может быть получена с помощью суточного мониторирования диуреза (СМД). Одновременные СМД и СМАД позволяют реально оценить вклад Д в достигнутый антигипертензивный эффект и оценить риск возникновения гипотензивной реакции.

Целью настоящего исследования явились определение диагностической ценности комбинированного СМ АД и диуреза (КСМАДД), изучение взаимоотношения между диурезом и АД, сравнительная оценка диуретической и антигипертензивной активности тД — гидрохлортиазида (Гхт) и пД — фуросемид, торасемид, при однократном применении в стартовых дозировках.

Материал и методы

Обследованы 110 больных мужского и женского пола в возрасте 40–85 лет АГ I–III степеней (ст.) с высокой грацией степени риска и хронической СН (ХСН) I–III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-

Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Основными критериями для включения больных служили: недостаточно эффективное лечение больных, АД > 140/90 мм рт.ст. и признаки задержки жидкости в организме в виде отеков и застойных явлений в легких. Контрольную группу (ГК) составили 17 больных АГ с ненарушенным водным балансом. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Из исследования были исключены больные со злокачественной и рефрактерной АГ, перенесшие за последние 6 месяцев (мес.) инфаркт миокарда или инсульт, имевшие тяжелую СН — IV ФК, фракция выброса левого желудочка < 35 %, почечную — сывороточные уровни креатинина > 6 ммоль/л, калия > 250 мкмоль/л, или печеночную недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет (СД), выраженное стенозирование сонных артерий и урологическую патологию.

У всех больных за 1 неделю (нед.) до включения в исследование отменялась диуретическая терапия, и сохранялся прием других базисных антигипертензивных препаратов (таблица 1). Сравнение выделенных групп больных осуществлялось на основе стратификационной

Таблица 1

Общая характеристика больных

Показатели	n	%
Общее количество больных	110	100
Средний возраст	62,4 ± 7,6	
Мужчины/женщины	76/34	69/31
Возраст: 40–60 лет	52	47
61–75 лет	31	28
> 75 лет	17	25
ФР:		
избыточная МТ	52	47
курение	32	29
Ассоциированные состояния:		
периферический атеросклероз	21	19
компенсированный СД	14	13
ХОБЛ	16	15
АГ / ИБС / ХСН	110 / 90 / 94	100 / 82 / 84
Ст. АГ: I	26	24
II	63	57
III	21	19
Стаж АГ: < 5 лет	34	31
5–10 лет	57	52
> 10 лет	19	17
ФК ХСН:		
I	13	12
II	44	40
III	37	34
Отеки ног и застой в легких	70	65
Фармакотерапия:		
а. нерегулярно	35	32
б. регулярно:		
Д	62	56
иАПФ	65	59
АРА II	10	9
АК	24	22
β-АБ	21	19

Примечания: ФР — факторы риска, МТ — масса тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-АБ — бета-адреноблокаторы, АК — антагонисты кальция.

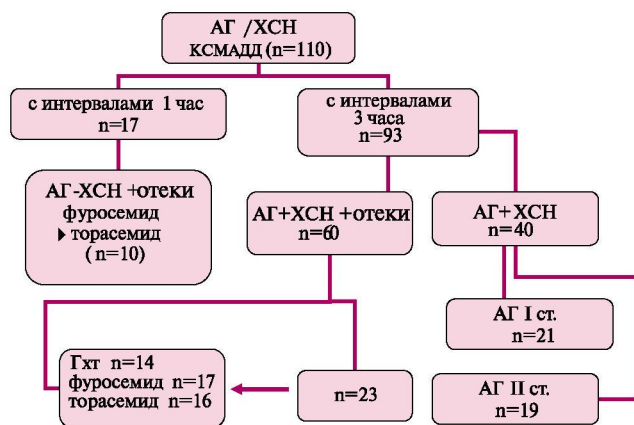


Рис. 1 Общая структура исследования.

рандомизации по выбранным критериям (таблица 3). Результаты оценивали по динамике показателей КСМАДД.

Исследование проводилось как в стационарных, так амбулаторных условиях при ограничении чрезмерных водных, алкогольных, физических и метеорологических воздействий. В частности исследование больных не проводили в дни с резкими ($> 0,5$ мм/час) колебаниями атмосферного давления.

Диуретические реакции и динамику АД оценивали на фоне приема тД – Гхт и пД – фуросемида и торасемида (Диувер®, ПЛИВА, Хорватия) в стартовых дозировках 100 мг/сут., 20 мг/сут. и 5 мг/сут., соответственно. Мониторирование диуреза и АД проводились после однократного приема Д.

Общая структура исследования и численность выделенных групп представлены на рисунке 1. Показатели суточного диуреза анализировались у больных с учетом наличия клинических признаков задержки жидкости в виде отеков ног и застойных хрипов в легких.

Исходя из поставленных задач в исследовании применялось несколько вариантов мониторингирования диуреза:

- для оценки диуретического действия исследованных препаратов и взаимоотношения между диурезом и АД, измерялись объемы мочи с почасовыми интервалами в дневное время суток, и с 3-часовыми интервалами на протяжении всех суток. Почасовой диурез контролировали у больных по объему мочи в мочевом пузыре с помощью портативного ультразвукового (УЗИ) сканера “BladderScan BVI 3000” фирмы Verathon. В связи с методической сложностью измерения почасового диуреза были выполнены у 17 больных одноразово и у 10 больных – при чередующейся последовательности одноразового применения фуросемида и торасемида с интервалами в 7–10 дней;

- для оценки диуретического эффекта в функционально различных периодах суток измеряли количество выделенной мочи: за утренний (3 ч), обеденный (6 ч), вечерний (7 ч) и ночной (8 ч) периоды.

Все больные вели тщательный учет потребления жидкости, на основе чего оценивался водный баланс организма.

АД измеряли с 15-минутными интервалами днем и 30-минутными интервалами ночью, используя аппарат СМАД “АВРМ-04” (Медитех, Венгрия) и BR-102 (Шиллер, Швейцария). При анализе рассчитывались как

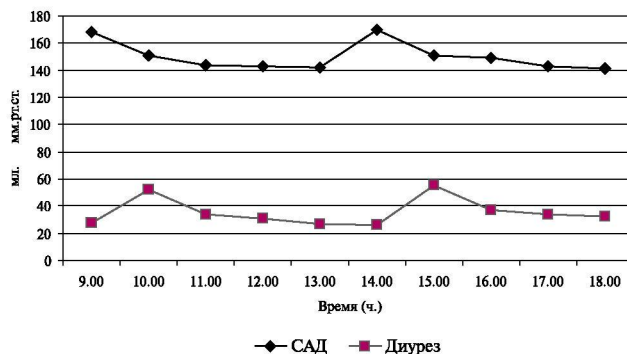


Рис. 2 Почасовая динамика АД и диуреза (по объему в мочевом пузыре) у больных АГ+XCH (n=16).

традиционные параметры СМАД, так и усредненные показатели за временные периоды, соответствующие таковым при СМД.

При статистической обработке материала использовали электронные таблицы “Microsoft Excell” и пакет прикладных программ “Statistica for Windows” v. 6.0, StatSoft Inc. Количественные признаки описывались в виде $M \pm m$, достоверность различий определяли с помощью критериев t-Стьюдента; достоверным считали различия при $p < 0,05$. При корреляционном анализе использовался корреляционный критерий r Пирсона для количественных величин.

Результаты и обсуждение

Примененный в настоящем исследовании методический подход с использованием КСМАДД позволил подтвердить наличие тесного взаимодействия изучаемых процессов и необходимости более широкого внедрения исследования диуреза не только у больных с СН, но и АГ.

Совместное мониторирование АД и диуреза по более коротким одночасовым интервалам наглядно показало, что в отличие от здоровых лиц, у больных АГ выделение мочи и величина АД находятся в тесном взаимодействии, и что диуретическая реакция является более инерционной, активируясь на 1–2 ч позднее после повышения АД (рисунк 2). Вероятно этим можно объяснить значительно более высокие (в диапазоне от 0,5 до 0,75) коэффициенты корреляции между почасовыми средними показателями АД и объемом выделенной мочи при применении смещенного варианта корреляционного анализа.

Выявленная зависимость между АД и диурезом подтверждалась результатами мониторингирования диуреза и АД при лечении Д (рисунки 3–5).

Почасовое мониторирование диуреза осуществлялось по объему мочи в мочевом пузыре с помощью портативного УЗИ сканера. Примененный метод позволил решить поставленные научные задачи, однако для широкой клинической практики, и в частности для контроля за диуретической терапией, он остается недоступным. В процессе

Таблица 2

Динамика показателей суточного диуреза и у больных АГ + ХСН

Показатели суточного диуреза		ГК (n=17)	АГ + ХСН		
			АГ I ст. (n=21)	АГ II ст. (n=19)	АГ I-II ст. отеки (n=23)
Потреблено жидкости (мл)	утро	221±17	234±19	215±16	213±19
	обед	582±39	526±42	548±32	531±36
	вечер	447±31	520±38	480±34	521±31
	день	1250±56	1280±48	1243±34	1265±41
	ночь	45±12	53±11	48±12	52±14
	сутки	1295±49	1333±42	1291±37	1317±47
Выделено мочи (мл)	утро	78±14	82±17	68±12	56±11
	обед	436±41	425±43	186±37*	155±33*
	вечер	334±18	255±21	344±31*	279±36*
	день	748±37	762±36	598±34*	510±39*#
	ночь	280±52	374±38*	501±35*	546±32*
	сутки	1023±37	1136±36	1099±33	1056±38
Диурез (мл)	утро	+143±14	+152±17	+147±14	+157±13
	обед	+146±11	+101±9	+362±19*	+352±21*
	вечер	+113±16	+265±18	+136±14*	+165±13*
	день	+402±23	+518±21	+645±38*	+674±36*
	ночь	-235±31	-321±39	-453±29*	-392±27*
	сутки	+167±19	+197±17	+192±26	+282±22*#

Примечание: обозначение статистически достоверного изменения показателя ($p < 0,05$): * — относительно такового у здоровых лиц; # — относительно соседней группы.

Таблица 3

Распределение критериев рандомизации в группах больных, леченных диуретиками

Критерии	Гхт (n)	Фуросемид (n)	Торасемид (n)
Количество больных	14	17	16
Мужской пол	8	13	11
Возраст > 70 лет	9	11	12
АГ I-II ст.	14	14	14
ФК ХСН II/III	5/9	4/11	4/12
Застойные хрипы в легких	11	14	13
Отеки ног	12	16	14
Терапия: иАПФ	13	15	15
β-АБ	4	5	3
АК	3	2	4

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-АБ- бета-адреноблокаторы, АК — антагонисты кальция.

исследования были оценены несколько вариантов СМД, описанные выше. Опыт их применения показал, что для практических целей более доступен и удобен вариант СМД с выделением утреннего, обеденного, вечернего, дневного, ночного и суточного периодов. Таблица 2 отражает динамику показателей суточного диуреза, оцененного в соответствии с выделенными периодами.

Использованный вариант оценки диуреза позволил определить особенности изменения водного баланса у больных с ХСН и АГ II ст., а также при наличии клинических признаков задержки жидкости в виде отеков ног и застойных явлений в легких. Нарушения диуреза были связаны с избыточным потреблением жидкости особенно в вечернее время суток, уменьшением мочевыделения в дневной период. Перечисленные изменения вызвали компенсаторную активацию ночного диуреза, что

во многом объясняло отсутствие снижения АД у “non-dippers” и являлось показанием к назначению терапии Д.

Применение СМД позволило оценить характер диуретических реакций, развивавшихся при приеме различных Д. В трех группах больных, рандомизированных по полу, возрасту, ФК ХСН и базисной терапии, применение тД Гхт и пД фуросемида и торасемида, в наиболее часто назначаемых стартовых дозировках: 100 мг/сут., 20 мг/сут. и 5 мг/сут., соответственно, вызывало диуретические реакции, различавшиеся по остроте своего развития, степени выраженности и длительности (таблица 3, 4).

Наиболее мягкая и отсроченная по времени диуретическая реакция отмечена при приеме Гхт. Однако суточный диуретический эффект был незначительным и превышал таковой до приема Гхт только на 13,1 % (таблица 3). Действие фуросемида

Таблица 4

Изменение показателей суточного диуреза у больных АГ + ХСН при применении диуретиков

Показатели суточного диуреза		M±m (Δ %)		
		Гхт – 100 мг/сут. (n=14)	Фуросемид – 20 мг/сут. (n=17)	Торасемид – 5 мг/сут. (n=16)
Потреблено жидкости (мл)	утро	233±18 (+9,4)	226±21(+6,1)	217±16 (+1,8)
	обед	514±38 (-3,3)	543±41(+2,2)	537±39 (+1,1)
	вечер	435±33* (-16,2)	532±35 (+2,1)	514±40 (-1,4)
	день	1182±44 (-6,6)	1301±47 (+2,8)	1268±43 (+0,2)
	ночь	54±18 (+3,8)	73±27 (+40,3)	43±17 (-17,2)
	сутки	1236±39 (-6,2)	1374±43 (+4,3)	1311±46 (-0,5)
Выделено мочи (мл)	утро	66±14 (+17,2)	247±29* (+441)	87±21 (+55,3)
	обед	493±52* (+318)	934±78* (+602)	557±57* (+359)
	вечер	381±41* (+71)	297±54 (-16,6)	489±48* (+37,4)
	день	944±56* (+59,7)	1478±62* (+250)	1096±60* (+185)
	ночь	341±27* (-47,5)	217±23* (-60,3)	385±42* (-29,5)
	сутки	1285±47* (+13,1)	1695±71* (+49,1)	1518±68* (+33,5)
Диурез (мл)	утро	+167±16 (+6,7)	-21±24 (-133)	+130±17 (-17,2)
	обед	+27±41*(-94,3)	-391±49*(-213)	-20±48* (-105)
	вечер	+54±36* (-67,3)	+235±41*(+42,4)	+25±37* (-84,8)
	день	+238±45 (-64,7)	-177±48(-126,7)	+172±51 (-74,5)
	ночь	-287±24 (-41,9)	-144±21(-69,9)	-342±32 (-30,8)
	сутки	-49±37(-127,7)	-321±31(-278,3)	-207±36 (-215,4)

Примечание: Δ % – изменения показателя в % соотношении с таковым до лечения; * – статистически достоверное изменение показателя; + задержка – выведение жидкости; (+ -) – увеличение, снижение показателя.

семида проявлялось быстрой, интенсивной и наименьшей по продолжительности диуретической реакцией. Величина прироста суточного выделения мочи почти в 4 раза превысила аналогичный показатель Гхт (таблица 4). Диуретическая реакция при приеме торасемида отличалась плавностью развития, большей продолжительностью по времени, а по выраженности не уступала фуросемиду (таблица 4). Все Д снижали интенсивность ночного диуреза, однако после приема фуросемида отмечено увеличение потребления жидкости. Практически по всем показателям СМД торасемид выгодно отличался от Гхт и фуросемида. Преимущества диуретических свойств торасемида были подтверждены с помощью почасового мониторингирования объема мочи в мочевого пузыря (рисунок 3).

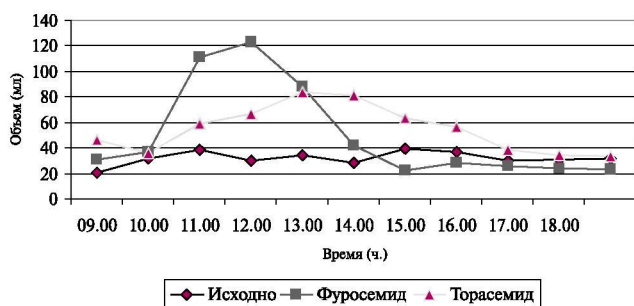


Рис. 3 Изменение объема мочи в мочевого пузыря у больных (n=10) на фоне приема (●) фуросемида и торасемида.

Более плавное, вместе с тем длительное и интенсивное, диуретическое воздействие торасемида сопровождалось развитием гипотензивной реакции, отличавшейся от таковой при приеме фуросемида значительно меньшей агрессивностью и большей продолжительностью (рисунки 4,5). При применении торасемида отмечалось более плавное и менее выраженное снижение как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД), сохранявшееся на протяжении более длительного периода времени (рисунки 4–5). По сравнению с торасемидом прием фуросемида сопровождался более чем 3-кратным увеличением индекса артериальной гипотензии.

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают более высокую клиническую эффективность и переносимость торасемида. Известные преимущества по биодоступности, фар-

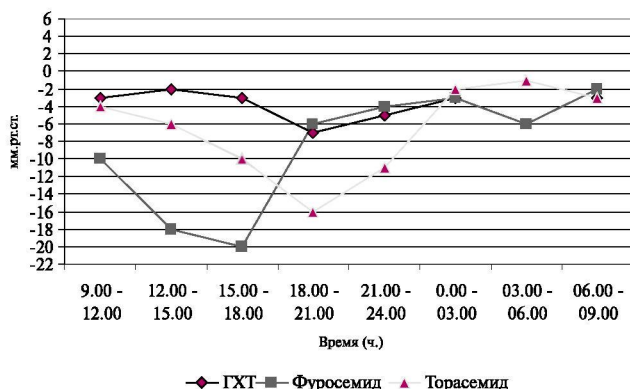


Рис. 4 Динамика (Δ мм рт.ст.) САД на фоне приема (●) Гхт, фуросемида и торасемида.

макокинетики, а также способности уменьшать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3,4] выгодно отличают торасемид от других пД и раскрывают перспективы расширения применения этого препарата, в т.ч. для контроля за АД. Важным условием последнего является более тщательный контроль за водно-электролитными изменениями, в т.ч. с помощью СМД, в целях подбора адекватного дозирования препарата и повышения безопасности лечения. Опыт применения СМД в процессе длительного лечения больных свидетельствует о перспективах его использования для коррекции дозирования диуретических препаратов, необходимость которой возникает по мере стабилизации водно-электролитного баланса.

Полученные результаты свидетельствуют о незаслуженном снижении интереса к проблемам оценки диуреза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. К большому сожалению, во многом приоритетное для отечественной медицинской науки направление по изучению водного баланса, у больных с использованием функциональных проб по целому ряду причин не получило современного развития. В эпоху доказательной медицины эти методы подбора индивидуальной терапии уступили свои позиции современным маркерам повреждения почек, таким как клиренс эндогенного креатинина и протеинурия [5–8]. Не умаляя несомненных достоинств этих показателей необходимо отметить, что возможности их применения с рекомендуемыми интервалами 4–6 дней для оперативного контроля за диуретической терапией весьма ограничены.

Правы Н.А.Мухин с соавт., считающие, что "...изменение мочи при ХСН, интерпретируемые в рамках феномена "застойной почки", как правило, мало демонстративны..." [8]. Однако "исследование диуреза", подразумевающее не только определение количества выделенной мочи, но и тщательный учет потребленной жидкости с циркадной оценкой водного баланса (клиренса) организма является значи-

Литература

1. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии ЕОГ и ЕОК.
2. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии.
3. РФК 2008; 4(1–2): приложение: 2–76.
4. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Национальные клинические рекомендации. Москва "Силиция-Полиграф" 2008; 146–221.
5. Patterson JH, Adams KF, Applefeld MM, et al. for the Torasemide Investigators Group. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema and electrolyte excretion. *Pharmacotherapy* 1994;14(5):514–21.
6. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(6): 601–9.
7. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска.. Национальные клинические рекомендации. Москва "Силиция-Полиграф" 2008; 116–40.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Москва "Силиция-Полиграф" 2008; 20–56.
9. Authors/Task force members. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–442.
10. Мухин Н.А., Фомин В.В., С.В.Моисеев, М.С.Хамхоева. Хроническая сердечная недостаточность и поражение почек: перспективы лечения. *Cons med* 2008;10(9): 69–74.
11. Тареев Е.М. Нефриты. Москва "Медгиз" 1958; 667 с.

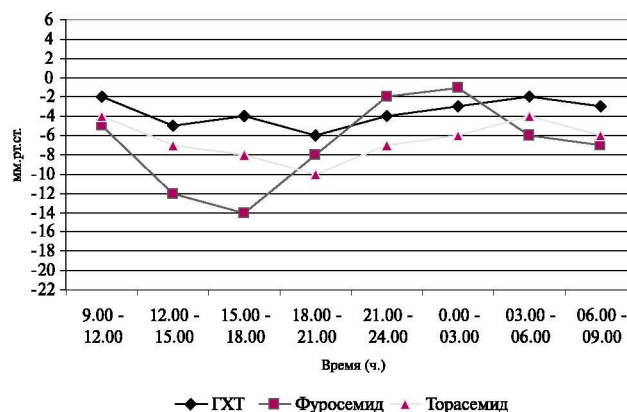


Рис. 5 Динамика (Δ мм рт.ст.) ДАД на фоне приема (♦) Гхт, фуросемида и торасемида.

тельно более информативным для индивидуального регулирования водной нагрузки, оценки тяжести заболевания, а также для контроля за применением Д. В условиях их бесконтрольного применения риск осложнений ятрогенной природы резко возрастает [8]. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают важность исследования диуреза, как в научных, так и практических целях, а также свидетельствуют о несомненной актуальности мнения выдающегося клинициста, академика Е.М. Тареева о том, что: "...простые почечные функциональные пробы сохраняют большое значение и в наше время, позволяя сплошь и рядом давать более глубокое толкование патологическим отклонениям..." [9].

Заключение

КСМАДД имеет важное значение для изучения почечных механизмов СН и АГ, выявления нарушений водного баланса у больных, обоснования назначения и контроля за диуретической терапией.

На этой основе рекомендуется осуществлять дифференцированный выбор диуретического лечения, в т.ч. с учетом терапевтических преимуществ пД торасемида.

Поступила 16/12–2008

Использование аторвастатина и симвастатина в клинической практике у пациентов высокого риска

С.А. Шальнова, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Atorvastatin and simvastatin in clinical management of high-risk patients

S.A. Shalnova, A.D. Deev

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Оценить использование среднетерапевтических доз аторвастатина и симвастатина (Торвакарда и Симвакарда) у пациентов высокого риска в условиях обычной медицинской практики.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 347 врачей из 30 городов России; включены 1163 пациента высокого риска, которые были рандомизированы в 2 группы: Торвакарда в дозе 20 мг/сут. (n=672) и Симвакарда в дозе 20 мг/сут. (n=491). Все пациенты опрошены по стандартной анкете, регистрировались показатели антропометрии, артериальное давление, частота сердечных сокращений, определялись уровни общего холестерина (ОХС), активность печеночных трансфераз и креатинфосфокиназы как показатели безопасности. Определяли уровни ХС липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП, ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ). Продолжительность исследования — 3 месяца. Критерием эффективности липид-снижающей терапии считали достижение целевых уровней ХС ЛНП ($\leq 2,5$ ммоль/л).

Результаты. Содержание ОХС и ХС ЛНП снизилось на 31,2 % и 38,8 %, соответственно, в группе Торвакарда, и на 21,4 % и 21,5 % в группе Симвакарда ($p < 0,001$). Оба препарата статистически значимо снижали уровень ТГ на 21,1 % и 15,9 %, соответственно. Целевых уровней ХС ЛНП в группе Торвакарда достигли более половины пациентов, тогда как в группе Симвакарда только 19,6 % ($p < 0,0001$). Всего в исследовании зарегистрированы 18 нежелательных явлений: 10 (1,5 %) в группе Торвакарда и 8 (1,5 %) в группе Симвакарда ($p = 0,9$).

Заключение. Использование уже в начале лечения более высокой дозы Торвакарда (20 мг) было существенно более эффективным для достижения целевых уровней липидов у пациентов высокого риска и не увеличило число нежелательных событий. Практическому врачу необходимо помнить о прямой зависимости между частотой нежелательных событий и дозировкой статинов, следовательно, мониторировать клинические симптомы и лабораторные показатели безопасности.

Ключевые слова: пациенты высокого риска, статины, эффективность лечения, достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности.

Aim. To assess the use of average therapeutic doses of atorvastatin and simvastatin (Torvacard and Simvacard) in real-world clinical management of high-risk patients.

Material and methods. The study included 347 doctors from 30 Russian cities and 1163 high-risk patients randomised into two groups: Torvacard, 20 mg/day (n=672) and Simvacard, 20 mg/day (n=491). All patients completed a standard questionnaire, underwent anthropometry and measurement of blood pressure, heart rate, total cholesterol (TCH), low and high-density lipoprotein CH (LDL-CH, HDL-CH), triglycerides (TG), as well as liver enzymes and creatine phosphokinase activity as safety markers. The study lasted for 3 months. Lipid-lowering therapy was regarded as effective if target LDL-CH levels ($\leq 2,5$ mmol/l) were achieved.

Results. TCH and LDL-CH levels reduced by 31,2% and 38,8%, respectively, in Torvacard group, and by 21,4% and 21,5% in Simvacard group ($p < 0,001$). Both medications significantly reduced TG levels — by 21,1% and 15,9%, respectively. In Torvacard group, more than 50% of the patients achieved target LDL-CH levels, and in Simvacard group — only 19,6% ($p < 0,0001$). In total, 18 adverse events were registered: 10 (1,5%) and 8 (1,5%) in Torvacard and Simvacard groups, respectively ($p = 0,9$).

Conclusion. Early administration of a higher Torvacard dose (20 mg) was much more effective in achieving target lipid levels in high-risk patients, without increasing adverse event risk. Clinicians should remember about the positive correlation between statin dose and adverse effect risk, monitoring clinical and laboratory safety parameters.

Key words: High-risk patients, statins, therapy effectiveness, achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol.

Во второй половине XX столетия первое место по распространенности и вкладу в смертность заняли хронические неинфекционные заболевания, в особенности, сердечно-сосудистые (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, которые становятся важнейшей причиной смертности и инвалидизации [1]. Роль холестерина (ХС) в патогенезе остается неизменной на протяжении многих десятилетий. Важность определения общего ХС (ОХС) доказана во многих эпидемиологических исследованиях [2–5]. Дальнейшее усовершенствование аналитических технологий, позволило получить данные о взаимосвязи ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. В крупных, клинических исследованиях было доказано, что снижение повышенного уровня ОХС, в частности ХС ЛНП, уменьшает риск развития ИБС [7–10]. Среди препаратов, снижающих содержание ОХС и ХС ЛНП, лидирующее место без сомнения принадлежит ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы или статинам, которые имеют в настоящее время самую значительную доказательную базу в плане снижения риска ССЗ и их осложнений [11]. Снижение уровней ОХС и ХС ЛНП приводит к сокращению сердечно-сосудистой и общей смертности. В настоящее время в распоряжении врачей имеются убедительные доказательства необходимости назначения статинов не только при ИБС, но больным сахарным диабетом (СД) и другим пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [12–14].

Вместе с тем, несмотря на убедительные результаты клинических исследований, энтузиазм в использовании липид-снижающей терапии не очень велик. Это, по-видимому, связано с недостаточным пониманием необходимости применения гиполипидемических препаратов, включая лечение ИБС. Следует отметить, что статины если и назначают, то зачастую в низких, недостаточно эффективных дозах. По-прежнему существует боязнь нежелательных эффектов, несмотря на то,

что хорошая переносимость статинов показана во всех клинических исследованиях.

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка использования среднетерапевтических доз аторвастатина и симвастатина у пациентов высокого риска в условиях обычной медицинской практики.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 347 врачей из 30 городов России; были включены 1163 пациента высокого риска ССО. Критериями включения в исследование служили – наличие у пациента ИБС или ее эквивалентов: СД и/или атеросклероза другой локализации, а также наличие суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (Systematic coronary risk evaluation) >5.

В исследование не включали больных, имевших в анамнезе острый инфаркт миокарда или инсульт, перенесенные менее чем за 6 месяцев (мес.) до начала исследования, тяжелые сопутствующие заболевания, включая тяжелую сердечную недостаточность (СН), повышение активности печеночных ферментов – аланин-трансаминазы и аспартат-трансаминазы (АЛТ, АСТ) более чем в 2 раза по сравнению с нормальными значениями и повышение креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 5 раз.

Таким образом, критерии включения и исключения соответствовали общепринятым при назначении статинов.

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное. Всем пациентам исходно проводили опрос по стандартной анкете, регистрировали показатели антропометрии, артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Перед началом и в конце исследования определялись уровни ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), а также активность АСТ, АЛТ, КФК как показателей безопасности. Продолжительность исследования составила 3 месяца (мес.).

Пациенты после рандомизации были разделены на две группы: принимающие аторвастатин (Торвакард) в дозе 20 мг/сут. и использующие симвастатин (Симвакард) в дозе 20 мг/сут., на фоне сопутствующей терапии. Оба препарата производятся компанией ЗЕНТИВА, Чешская Республика.

Таблица 1

Характеристика пациентов после рандомизации ($M \pm m$)

Показатель	Торвакард	Симвакард	p
Возраст (лет)	60,2±0,4	60,3±0,4	0,9
ИМТ (кг/м ²)	29,0±0,18	28,7±0,21	0,4
ЧСС (уд/мин)	73,6±0,35	74,1±0,41	0,4
САД (мм рт.ст.)	148,7±0,8	149,4±0,9	0,5
ДАД (мм рт.ст.)	89,5±0,8	89,6±0,5	0,9
ОХС (ммоль/л)	6,7±0,05	6,8±0,06	0,2
ХС ЛНП (ммоль/л)	4,7±0,08	4,5±0,08	0,3
ТГ (ммоль/л)	2,1±0,05	2,1±0,06	0,4
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,3±0,2	1,3±0,03	0,3
АСТ (Е/л)	30,0±0,8	28,6±1,0	0,3
АЛТ (Е/л)	30,4±0,8	30,4±0,9	1,0
КФК (Е/л)	74,3±3,1	76,3±3,1	0,6

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

Частота показателей сердечно-сосудистого риска у пациентов в зависимости от назначенной терапии (%)

Показатель	Торвакард		Симвакард		p между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
ИБС	508	75,6	369	75,1	0,9
Атеросклероз другой локализации	160	23,8	128	26,7	0,4
СД	149	22,2	109	22,2	1,0
АГ	569	84,8	401	81,7	0,2
Курение	177	26,3	135	27,5	0,7
Ожирение ($\geq 30,0$ кг/м ²)	239	35,6	162	33,5	0,5

Критерием эффективности липид-снижающей терапии служило достижение целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с современными Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена 2007г.

Статистический анализ результатов проводили, используя систему статистического анализа и извлечения информации – SAS [15]. Применяли стандартные методы описательной статистики и известные критерии значимости: χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера. Кроме того, использовались методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ.

Результаты и обсуждение

В группу Торвакарда (аторвастатина) были рандомизированы 672 пациента, в группу Симвакарда (симвастатина) – 491 пациент. Мужчины и женщины составили в группе Торвакарда, 58,1 % и 41,9 % соответственно, в группе Симвакарда – 57,5 % и 42,5 %, соответственно. Средний возраст пациентов был практически идентичен и составил 60,2 лет в группе Торвакарда и 60,3 лет – в группе Симвакарда.

Обе группы пациентов по всем показателям, учитываемым в исследовании, между собой статистически не различались, что свидетельствует о хорошей сбалансированности групп, говоря иными словами – грамотно проведенной рандомизации (таблица 1). Важно подчеркнуть, что исследование проводилось силами практических врачей. Не секрет, что в реальной клинической практике бывает достаточно сложно получить удовлетворительную рандомизацию, и поэтому в других работах сравниваемые группы зачастую не сбалансированы, что умаляет полученные результаты.

По факторам риска (ФР) и наличию ССЗ сравниваемые группы пациентов также были сопоставимы (таблица 2). Диагноз ИБС был поставлен у 75 % больных в каждой группе, каждый

пятый участник исследования имел СД и почти каждый четвертый – атеросклероз другой локализации.

Несмотря на наличие серьезных ССЗ, каждый пятый пациент высокого риска курит. Следует отметить, что артериальная гипертензия (АГ) имела место у > 80 % пациентов высокого риска. К сожалению, это еще раз демонстрирует, что АГ является одним из самых распространенных ФР в российской популяции [16] и самым распространенным заболеванием в реальной практике [17].

Отмечается, что 27,9 % пациентов получали те или иные статины до включения в исследование, из них контролировали уровни ХС ЛНП только 12,8 %. Эти пациенты были исключены из последующего анализа.

При анализе динамики параметров липидного обмена через 3 мес. лечения статинами наблюдалось достоверное снижение уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ и некоторое повышение ХС ЛВП по сравнению с исходными, в обеих сравниваемых группах (рисунок 1: А, Б, В).

К концу исследования в группе Торвакарда уровень ОХС снизился на 31,2 % (2,2 ммоль/л) от исходного, в группе Симвакарда – на 21,4 % (1,5 ммоль/л) ($p=0,001$).

Отмечено снижение среднего уровня ХС ЛНП на 38,8 % (1,4 ммоль/л) в группе Торвакарда и на 21,5 % (1,1 ммоль/л) в группе Симвакарда ($p=0,001$).

Оба препарата статистически значимо снижали уровень ТГ: Торвакард – на 21,1 % ($p=0,001$), Симвакард – на 15,9 % ($p=0,001$).

Показатели ОХС, ХС ЛНП, ТГ статистически значимо отличаются от исходных ($p=0,001$), и различия между группами Торвакарда и Симвакарда достоверны ($p<0,001$).

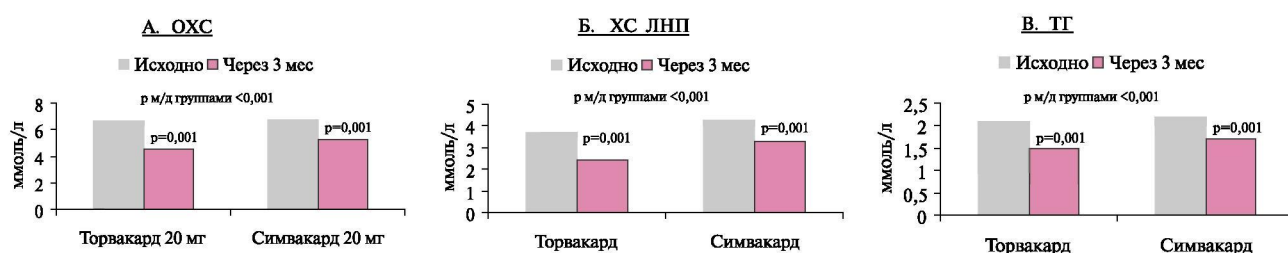


Рис. 1 Динамика уровней ОХС (А), ХС ЛНП (Б) и ТГ (В) до и после терапии.

Таблица 3

Динамика показателей АЛТ, АСТ, КФК

Показатель	Торвакард	Симвакард	p между группами
ΔАЛТ (Е/л)	1,85±0,39	2,78±0,45	0,12
ΔАСТ (Е/л)	1,94±0,4	2,85±0,47	0,14
ΔКФК (Е/л)	2,98±0,65	4,69±0,7	0,07

Примечание: Δ — изменение показателя.

Терапия Торвакардом привела к увеличению ХС ЛВП на 17,3 % (0,09 ммоль/л), а Симвакардом — на 11,7 % (0,07 ммоль/л). Оба показателя статистически значимо отличаются от исходных ($p < 0,01$), но не различаются между группами ($p = 0,6$).

Эффективность терапии статинами оценивалась и по такому показателю как процент достижения целевого уровня ХС ЛНП. В качестве критериев эффективности в этом исследовании были выбраны значения для ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л.

Оказалось, что в группе Торвакарда в дозе 20 мг/сут., через 3 мес. терапии целевых уровней ХС ЛНП достигли 67,9 %, тогда как среди пациентов, принимавших Симвакард в аналогичной дозе, таких оказалось 19,6 % (рисунок 3); иными словами, Торвакард оказался существенно эффективнее. Безусловно, подобный результат, в известной степени, ожидали. При сравнении эффективности различных статинов было показано, что аторвастатин более существенно снижает содержание ОХС и ХС ЛВП, чем симвастатин в аналогичных дозах [18]. Аналогичные результаты были получены в краткосрочном исследовании, проведенном в отделе профилактической фармакологии ГНИЦ ПМ [19].

Динамика показателей АЛТ, АСТ и КФК, являющихся биохимическими гарантиями безопасности терапии статинами, представлена в таблице 3. Клинически незначимое повышение уровней печеночных ферментов, которое наблюдалось при приеме изучаемых препаратов, между группами статистически не различалось.

В то же время под влиянием Симвакарда КФК повышался более значительно, чем под влиянием Торвакарда (4,65 Е/л vs 2,98 Е/л).

Всего в исследовании зарегистрированы

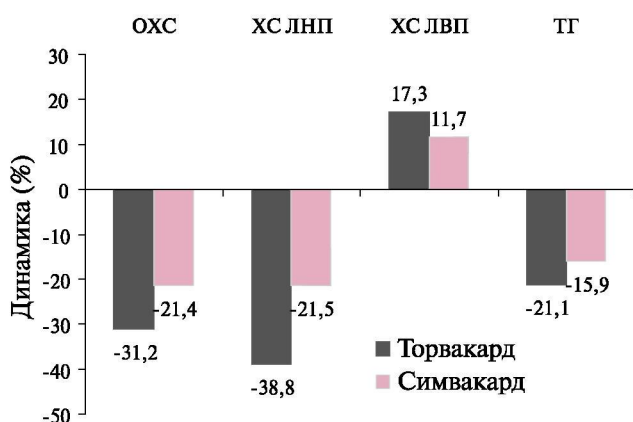


Рис. 2 Изменение показателей липидного обмена под влиянием терапии в конце исследования (Δ%).

18 неблагоприятных побочных реакций (НПР): 10 (1,5 %) в группе Торвакарда и 8 (1,5 %) — в группе Симвакарда ($p = 0,9$). Все отмеченные НПР включены в инструкцию по медицинскому применению препаратов.

На фоне приема Торвакарда у 4 пациентов появилась тошнота, 3 — жаловались на головную боль и головокружение, 2 — на боли в животе, 1 — на слабость. У 5 пациентов НПР связаны с приемом Торвакарда, у 3 — связь расценена, как маловероятная, и у 2 больных связь с препаратом не установлена. Большинству пациентов (6 из 10) не потребовалось дополнительного вмешательства, 4 лечились симптоматически.

Прием Симвакарда вызвал боли в животе у 5 пациентов, тошнота отмечена у 3. Все случаи были расценены, как связанные с приемом препарата. В то же время, 5 пациентов не нуждались в дополнительной терапии, 3 — принимали симптоматическое лечение. Отмеченные НПР как в группе Торвакарда, так и в группе Симвакарда не привели к отмене препарата.

Изменения гемодинамических параметров в ходе исследования отсутствовали. Необходимо подчеркнуть, что одной из важнейших задач исследования было показать, что назначение более высоких доз статина уже в начале терапии больным высоким риска не только оправдано, но и безопасно.

Клинические исследования, в которых жестко контролируется достижение целевых значений ХС ЛНП, демонстрируют убедительные результаты в снижении риска ССО у пациентов высокого риска. Но в реальной клинической практике только незначительная часть больных с ИБС получают статины,

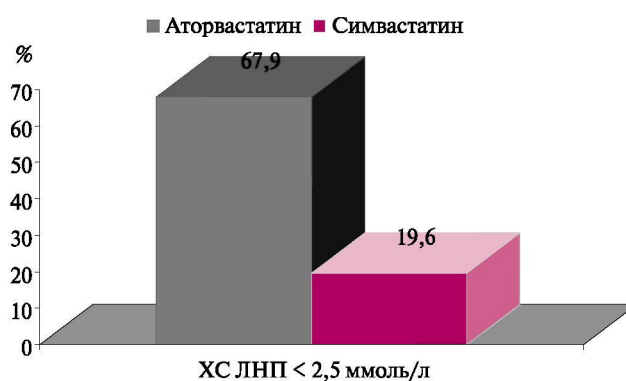


Рис. 3 Достижение целевого уровня ХС ЛНП под влиянием терапии.

достигают целевых значений липидного профиля еще меньший процент, что связано с недостаточной приверженностью лечению и назначением статинов в низких дозах.

Настоящее исследование относится к числу наиболее приближенных к реальной практике. Использование рандомизации и хорошая сбалансиро-

ванность групп делает полученные результаты надежными и убедительными. Использование уже в начале лечения более высокой дозы Торвакарда (20 мг/сут.) было существенно более эффективным для достижения целевых уровней липидов у пациентов высокого риска и безопасным, что, собственно, и является целью липид-снижающей терапии.

Литература

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–504.
2. Keys A. Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Harvard University Press, 1980;
3. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986; 256: 2823–8.
4. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176–80.
5. Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1639–47.
6. Kane JP, Kunitake ST. Isolation of plasma lipoproteins by ultracentrifugation and immunosorption. In: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J (eds): *Lipoproteins in Health and Disease*. New York, NY, Oxford University Press, 1999.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–7.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group, (1998). Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 2001; 279: 1615–22.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHR Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
12. Serruys PW, de Feuter P, Macaya C, et al., Intervention Prevention Study (LIPID) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215–22.
13. Sever PS, Dahlof B, Poulter N, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or low then average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Output Trail – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
14. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
15. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
16. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. В кн. *Руководство по артериальной гипертензии*. Под. Ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой. Москва “Медиа-Медика” 2005; 79–94.
17. Шальнова СА, Деев АД, Вихирева О.В. Артериальная гипертензия глазами амбулаторных пациентов. Первые данные исследования ГАРАНТ. *Кардиоваск тер профил* 2007; 5: 30–3.
18. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. and STELLAR study group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.
19. Семенова Ю.Э., Марцевич С.Ю., Перова Н.В. и др. Оценка эффективности и безопасности дженерика аторвастатина у больных с гиперлипидемией. *РФК* 2005; 3: 24–8.

Авторы выражают признательность врачам, проводившим исследование.

Поступила 17/12–2008

Факторы, влияющие на выраженность различий между клиническим и амбулаторным артериальным давлением

Г.Ф. Андреева, А.Д. Деев, В.М. Горбунов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Factors influencing the difference between office and ambulatory blood pressure measurements

G.F. Andreeva, A.D. Deev, V.M. Gorbunov

State Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Определить психологические предикторы и показатели качества жизни (КЖ), которые влияют на выраженность различий между клиническим и амбулаторным артериальным давлением (АД), оценить воздействие длительной антигипертензивной терапии на этот показатель.

Материал и методы. Анализировали базу данных 8 исследований со сходным дизайном — результаты обследования 204 больных артериальной гипертензией (АГ), которые принимали дилтиазем, амлодипин, бетаксолол, моксонидин, эналаприл, лизиноприл, метопролол, телмисартан в течение 1–3 мес. Средний возраст пациентов — $53,2 \pm 8,7$ года, средняя продолжительность АГ — $10,6 \pm 8,6$ лет. До и после лечения проводили суточное мониторирование АД (СМАД), оценивали КЖ и психологический статус (ПС) больных.

Результаты. Все препараты достоверно снижали систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД). Были выявлены: обратные корреляционные связи между показателем разности клинического и амбулаторного АД и шкал IV и H опросника КЖ, шкал F и 6 опросника для оценки ПС; прямые — между показателем разности клинического и амбулаторного АД и шкал 3, 4, F, 7 опросника для оценки ПС. Прием метопролола уменьшал разность между клиническим и амбулаторным АД: для САД — с $12,6 \pm 2,8$ до $0,8 \pm 2,8$ мм рт.ст., а для ДАД — с $10,4 \pm 1,8$ до $3,0 \pm 1,8$ мм рт.ст. Амлодипин снизил этот показатель для САД с $11,9 \pm 3,0$ до $3,8 \pm 3,0$ мм рт.ст.

Заключение. Разность между клиническим и амбулаторным АД повышается при увеличении показателей шкал 3, 4, K, 7 опросника ПС; снижается при увеличении показателей шкал F и 6 опросника ПС и шкалы IV и H опросника КЖ. Из всех представленных антигипертензивных препаратов только монотерапия метопрололом и амлодипином достоверно снижала показатель, характеризующий разницу между клиническим и амбулаторным АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, различие между клиническим и амбулаторным АД, качество жизни, психологический статус, антигипертензивная терапия.

Aim. To identify psychological predictors and quality of life (QoL) indicators affecting the difference between office and ambulatory blood pressure (BP), as well as the effects of long-term antihypertensive treatment on this difference.

Material and methods. The database for 8 studies with similar design was analysed, including the data on 204 patients with arterial hypertension (AH), who took diltiazem, amlodipine, betaxolol, moxonidine, enalapril, lisinopril, metoprolol, or telmisartan for 1–3 months. Mean age of the participants was $53,2 \pm 8,7$ years, mean AH duration — $10,6 \pm 8,6$ years. At baseline and after the treatment end, 24-hour BP monitoring (BPM), QoL and psychological status (PS) assessment were performed.

Results. All medications significantly reduced systolic and diastolic BP (SBP, DBP). The office-ambulatory BP difference negatively correlated with QoL scales IV and H, as well as with PS scales F and 6, being positively correlated with PS scales 3, 4, F, and 7. Metoprolol therapy reduced the office-ambulatory BP difference: for SBP — from $12,6 \pm 2,8$ to $0,8 \pm 2,8$ mm Hg, for DBP — from $10,4 \pm 1,8$ to $3,0 \pm 1,8$ mm Hg. Amlodipine reduced this parameter for SBP from $11,9 \pm 3,0$ to $3,8 \pm 3,0$ mm Hg.

Conclusion. The office-ambulatory BP difference increased when PS scales 3, 4, K, and 7 increased, and decreased when PS scales F and 6 or QoL scales IV and H decreased. Out of all antihypertensive medications studied, only metoprolol and amlodipine monotherapy significantly reduced the office-ambulatory BP difference.

Key words: Arterial hypertension, office-clinical BP difference, quality of life, psychological status, antihypertensive therapy.

Общеизвестно, что в экономически развитых странах гипертоническая болезнь (ГБ) занимает лидирующее положение в структуре заболеваемости и смертности [1]. В последние годы обозначилась проблема адекватной оценки артериального давления (АД) на визите у врача, т. к. оно по различным причинам может отличаться от показателей АД, полученных в амбулаторных условиях. Недооценка или переоценка врачом уровня АД больного может привести к неправильной постановке диагноза и неадекватному назначению антигипертензивных препаратов (АГП). В ряде исследований показано, что амбулаторные методы оценки АД обладают большей прогностической значимостью и в большей степени взаимосвязаны с поражением органов-мишеней (ПОМ), риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений (ССО) по сравнению с клинической оценкой АД на визите у врача [2,3]. Тем не менее, по рекомендациям European Society of Hypertension (ESH) 2007 [4], клиническая оценка АД при помощи ртутного сфигмоманометра является основной при определении степени артериальной гипертензии (АГ). К числу наиболее распространенных в клинической практике методов исследования амбулаторного АД относят суточное амбулаторное мониторирование АД (СМАД) и амбулаторный самоконтроль АД (СКАД) самим пациентом в домашних условиях при помощи автоматических и полуавтоматических аппаратов. Вместе с тем, амбулаторная оценка АД при помощи различных методов трудоемкая процедура, которая требует от пациентов хорошей приверженности, определенных навыков и достаточного количества времени, не является рутинной и требует особых показаний. Для подобной оценки АД существует ряд ограничений, в т.ч. финансовые. Поэтому для уточнения показаний к использованию амбулаторных методов оценки АД было бы целесообразно учитывать предикторы, указывающие на наличие у больных АГ значительных рас-

хождений между клиническими и амбулаторными показателями АД. В последние годы появился ряд работ, посвященных изучению факторов, воздействующих на степень выраженности различий между клиническим и амбулаторным АД. В сравнительно недавних исследованиях было выявлено, что недооценка АД в клинических условиях по сравнению с результатами, полученными при помощи амбулаторных методов, чаще всего происходит у молодых мужчин со сниженной массой тела (МТ), курильщиков, а переоценка уровня АД, соответственно, наоборот, у некурящих женщин с повышенной МТ [5]. Различия между клиническим и амбулаторным АД может зависеть от интенсивности нагрузок на рабочем месте, употребления кофе, курения, поведенческих характеристик пациента [6]. Механизм действия и режим приема препаратов, время измерения АД при СКАД также могут влиять на расхождение между клиническим и амбулаторным АД [7].

Целью настоящего исследования было определить психологические предикторы и показатели качества жизни (КЖ), которые влияют на выраженность различий между клиническим и амбулаторным АД, а также оценить воздействие длительной антигипертензивной терапии (АГТ) на этот показатель.

Материал и методы

Представлены результаты анализа базы данных 8 исследований, выполненных в ГНИЦ ПМ. Все исследования были открытыми, контролируемыми, рандомизированными. Критерии включения больных в эти исследования были сходными:

- среднее дневное АД по данным двукратно проведенного СМАД $\geq 135/85$ мм рт.ст.;
- возраст больных в пределах 25–80 лет;
- отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии;
- период отмены препарата перед включением в исследование 1–2 недели (нед.);
- период монотерапии АГП 1–3 месяца (мес.) среднетерапевтическими дозировками;
- для СМАД должны были использоваться аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217;
- количество измерений при СМАД должно было быть не менее 50;
- отсутствие “пробелов” в эффективных измерениях АД протокола СМАД > 1 ч;
- в день визита к врачу АГП должны были приниматься в присутствии врача в клинике.

После периода отмены АГТ (1–2 нед.) больным дважды проводилось СМАД. Аппарат для СМАД устанавливался в утреннее время (9.30–10.30). Т.к. все исследования были открытыми, рандомизированными, контролируемыми, то после рандомизации больной приступал к курсу активной терапии. Лечение начиналось с минимальной дозы. После нед. лечения при неэффективности этой терапии (среднее дневное АД по данным СМАД должно было снижаться $< 135/85$ мм рт.ст.) больных переводили

Таблица 1

Исходные показатели СМАД у больных со стабильной АГ (n=234)

Показатели СМАД	САД	ДАД
Среднее АД ₂₄ (мм рт.ст.)	144,8±11,5	91,2±7,1
Среднее АД _д (мм рт.ст.)	149,2±12,2	95,3±7,8
Среднее АД _н (мм рт.ст.)	129,8±13,0	77,6±7,9
ИБ ₂₄ (%)	57,9±24,8	53,8±20,9
ИБ _д (%)	67,8±27,3	66,1±24,5
ИБ _н (%)	71,6±30,5	39,9±27,7
ВАР ₂₄ (мм рт.ст.)	10,4±3,8	9,1±2,5
ВАР _д (мм рт.ст.)	15,3±3,4	12,2±2,2
ВАР _н (мм рт.ст.)	12,7±3,4	9,3±2,3

Примечание: Все показатели представлены как М±SD; ИБ – индекс времени, ВАР – вариабельность АД, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; 24 – сутки; д – день; н – ночь.

Таблица 2

Достоверные корреляционные связи (r) между показателями опросника, характеризующими КЖ, несоответствия клинического и амбулаторного АД у больных стабильной АГ ($p < 0,05$)

Показатели разности клинического и амбулаторного АД	Показатели шкал опросника, оценивающего КЖ								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	Н	С
I. для ДАД									
Разн. АД _{перв} -АД _д	нд	нд	нд	-0,19*	нд	нд	нд	-0,16 *	нд
Разн. АД _{макс} -АД _д	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Разн. АД _{пер.ч} -АД _д	нд	нд	нд	-0,17*	нд	нд	нд	нд	нд
ДАД _н	нд	нд	нд	0,18*	нд	нд	нд	нд	нд
II. для САД									
Разн. АД _{перв} -АД _д	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	-0,21*	нд
Разн. АД _{макс} -АД _д	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	-0,21*	нд
Разн. АД _{пер.ч} -АД _д	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд

Примечание: * – достоверность корреляционных связей $p < 0,05$; Разн. АД_{перв}-АД_д – разность между первым измерением АД и АД_д; Разн. АД_{макс}-АД_д – разность между максимальным АД за первый ч и АД_д; Разн. АД_{пер.ч}-АД_д – разность между средним АД за первый ч и АД_д; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, д – дневной промежуток времени, н – ночной промежуток времени.

на лечение среднетерапевтическими дозировками препаратов. Больные получали АГТ в течение 1–3 мес следующими препаратами: дилтиазем ($n=20$); амлодипин ($n=18$); бетаксолол ($n=17$); моксонидин ($n=17$); эналаприл ($n=40$); лизиноприл ($n=55$); метопролол ($n=19$); телмисартан ($n=18$). Дневной период определялся как промежуток времени между 8.00–22.00, ночной – 0.00–6.00.

Оценка выраженности различий между клиническим и амбулаторным АД. Разницу между клиническим и амбулаторным АД оценивали тремя методами. В качестве основы оценки этого различия использовали модифицированные методики, предложенные [8] и [9]. *Первый метод*, определял этот показатель как разность между уровнем максимального измерения АД в течение первого часа СМАД и значением среднего дневного АД (АД_д), *второй* – как разность между первым измерением СМАД (клиническое АД, которое было оценено врачом на аппарате СМАД в ручном режиме) и средним АД_д по данным СМАД. *Третий метод* определял этот показатель, как разницу между средним АД за первый час СМАД, проведенный в клинике и средним АД_д. Положительные значения этого показателя отражают степень выраженности эффекта белого халата (ЭБХ), отрицательные – эффекта скрытой гипертонии (ЭСГ). Под ЭБХ подразумевают любое снижение дневного амбулаторного АД по отношению к АД, измеренному в клинике [9], а под ЭСГ любые повышения дневного амбулаторного АД по отношению к клиническому АД [10,11].

Первоначально термин ЭБХ подразумевал повышение АД у больного на визите у врача вследствие возникновения тревожной реакции на измерение АД. Однако в последнее время многие авторы под ЭБХ подразумевают именно расхождения между клиническим и амбулаторным АД [10,11] при превышении первого над вторым. В дальнейшем термин ЭБХ будет употребляться именно в этом значении, хотя, безусловно, что метод измерения разности между клиническим и амбулаторным АД не отражает в полной мере всех нюансов повышения АД на визите у врача вследствие тревожной реакции [12].

Для оценки КЖ больных применяли опросник Марбургского университета GWBQ (General Well-Being Questionnaire) [13,14]. Опросник включает в себя 8 клинических шкал: оценка пациентами своего физического самочувствия (жалобы) (I), работоспособности (II), пози-

тивного (III) или негативного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), социального самочувствия (VI), социальных способностей (VII шкала), сексуальные способности у мужчин (VIII). Оценивалось также настроение больного (Н) и его самочувствие (С) на визите. При оценке динамики показателей шкал опросника GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным свидетельствует об улучшении КЖ. Показатели шкалы VII не оценивались, т. к. в исследовании принимали участие и мужчины и женщины.

Для оценки психологического статуса применялась сокращенная русская версия психологического опросника MMPI (Minnesota Multiphase Personality Inventory) Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности (СМОЛ) [15]. Тест обеспечивает многофакторную оценку психологического состояния, особенностей личности, социально-психологических и других характеристик обследуемого. Оценка проводится по 11 шкалам: 3 оценочным – L, F и K, позволяющим определять достоверность результатов и вводить стандартную поправку в зависимости от отношения обследуемого к процедуре тестирования, и 8 клиническим, позволяющим оценивать следующие психологические особенности: ипохондрические (1), депрессивные (2), истерические (3), параноидные (6), психастенические (7), пизоидные (8), гипоманиакальные (9), а также уровень социальной адаптации (4 шкала). Все результаты обследования представлены в нормативных баллах (Т-баллах). Нормативные значения по каждой из шкал располагаются в диапазоне 45–54 Т-баллов.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SAS (версия 6. 15). При корреляционном анализе использовали коэффициент Спирмена, с поправкой на возраст, пол и продолжительность АГ. Для оценки воздействия лечения на степень выраженности ЭБХ применяли одномерный дисперсионный анализ двух состояний (до и после лечения). Показатели СМАД рассчитывались с помощью программы ARBM-FIT software [16].

Результаты

Исходные показатели СМАД у больных АГ представлены в таблице 1. В анализ были включены результаты обследования 204 больных АГ I-II степе-

Таблица 3

Достоверные корреляционные связи (r) между показателями опросника, характеризующими психологический статус, и различием между клиническим и амбулаторным АД у больных стабильной АГ ($p < 0,05$)

Показатели СМАД	Показатели шкал опросника, оценивающего КЖ										
	L	F	K	1	2	3	4	6	7	8	9
I. для ДАД											
Разн. АД _{перв} -АД _д	нд	-0,20*	0,18*		нд	нд	нд	-0,17*	нд	нд	нд
Разн. АД _{макс} -АД _д	нд	-0,26**	0,18*	нд	нд	нд	0,20*	нд	нд	нд	нд
Разн.АД _{пер.ч} -АД _д	нд	-0,19*	0,18*	нд	нд	нд	0,21*	нд	нд	нд	нд
ДАД _д	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	-0,18*	нд	нд
II. для САД											
Разн. АД _{перв} -АД _д	нд	нд	0,17*	нд	нд	0,19*	0,27**	нд	0,26**	нд	нд
Разн. АД _{макс} -АД _д	нд	нд	0,18*	нд	нд	0,22*	0,31 ***	нд	0,26**	нд	нд
Разн. АД _{пер.ч} -АД _д	нд	нд	нд	нд	0,18*	0,17	0,28***	нд	0,27**	нд	нд
САД _д	нд	нд	нд	нд	-0,26**	нд	нд	нд	-0,31***	нд	нд
САД _н	нд	нд	нд	нд	-0.20*	нд	нд	нд	-0,21*	нд	нд

Примечание: * – достоверность корреляционных связей $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,0005$; Разн. АД_{перв}-АД_д – разность между первым измерением АД и АД_д; Разн. АД_{макс}-АД_д – разность между максимальным АД за первый ч и АД_д; Разн. АД_{пер.ч}-АД_д – разность между средним АД за первый ч и АД_д; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; д – дневной промежуток времени, н – ночной промежуток времени.

ней (ст.) согласно рекомендациям ВНОК 2004г, из них 64 % составляли женщины, 36 % – мужчины. Средний возраст пациентов – $53,2 \pm 8,7$ года, средняя продолжительность заболевания – $10,6 \pm 8,6$ лет ($M \pm SD$).

Показатели КЖ, являющиеся предикторами увеличения разности между клиническим и амбулаторным АД. Было отмечено, что признаки, характеризующие КЖ больных, практически не были взаимосвязаны с показателем разности клинического и амбулаторного АД за исключением негативного психологического самочувствия (шкала IV) и настроения больного на визите (шкала Н) (таблица 2). Таким образом, высокие показатели, характеризующие негативное психологическое самочувствие больного АГ вне клиники и настроение на визите у врача (шкалы Н и IV) нивелируют различия между величиной клинического и амбулаторного АД.

Психологические предикторы, обуславливающие увеличение различия между клиническим и амбулаторным АД. Показатели, характеризующие расхождение между клиническим и амбулаторным АД больных АГ, в большей степени взаимосвязаны с параметрами психологического статуса, чем с показателями КЖ этой группы пациентов. Найдены следующие достоверные корреляционные связи (r) показателей, оценивающих психологический статус ($p < 0,05$) и переменных, характеризующих различие между клиническим и амбулаторным АД:

- отрицательные – с уровнем эмоциональной напряженности, агрессивности, стремлением к лидерству (показатели шкал F и 6);
- положительные – с уровнем поведенческой и эмоциональной импульсивности (3, 4 шкалы), с социальной конформностью и высоким само-

контролем поведения (K, 7 шкалы) (таблица 3).

Таким образом, высокие показатели шкал F и 6, характеризующие эмоциональную напряженность, агрессивность, стремление к лидерству способствуют уменьшению разницы между клиническим и амбулаторным АД. Напротив, высокие показатели шкал 3, 4, K, 7, которые отражают поведенческую и эмоциональную импульсивность в сочетании с высоким уровнем самоконтроля поведения и социальной конформностью, увеличивают расхождение между клиническим и амбулаторным АД.

Влияние длительной АГТ на выраженность различий между клиническим и амбулаторным АД. Несоответствие клинического и амбулаторного АД сохраняется и после длительной АГТ. Несмотря на то, что все представленные препараты достоверно снизили и САД и ДАД, тем не менее длительная АГТ представленными препаратами (за исключением метопролола и амлодипина) не повлияла на уровень несоответствия клинического и амбулаторного АД: до и после лечения это различие сохранялось на прежнем уровне, причем клиническое АД превышало амбулаторное.

Длительный прием метопролола (таблица 4) достоверно уменьшал расхождение между клиническим и амбулаторным АД (разность между первым измерением СМАД и АД_д) ($M \pm SD$): для САД этот показатель снизился с $12,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. до $0,8 \pm 2,8$ мм рт.ст. ($p < 0,005$); для ДАД – с $10,4 \pm 1,8$ мм рт.ст. до $3,0 \pm 1,8$ мм рт.ст. ($p < 0,005$) (для показателя). Амлодипин снизил этот показатель только для САД (разность между средним АД за первый час СМАД и АД_д): с $11,9 \pm 3,0$ мм рт.ст. до $3,8 \pm 3,0$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Исходя из вышесказанного, можно прийти к заключению, что:

Таблица 4

Динамика показателя разности клинического и амбулаторного АД у больных стабильной АГ ($p < 0,05$) на фоне длительной АГТ ($M \pm SD$)

Препарат	Показатели различия клинического и амбулаторного АД					
	Разн. АД _{перв} -АД _д		Разн. АД _{макс} -АД _д		Разн. АД _{пер.ч} -АД _д	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Для ДАД						
Дилтиазем	8,9±1,6	4,1±1,6	11,3±1,7	10,8±1,7	5,4±1,3	4,2±1,3
Амлодипин	6,9±2,3	3,4±2,3	10,9±2,3	9,3±2,3	6,5±1,9	3,6±1,9
Ветаксол	1,8±2,4	5,7±2,4	14,3±2,5	13,0±2,5	3,6±2,0	2,2±2,0
Моксонидин	9,2±1,7	5,8±1,7	15,0±1,8	11,9±1,8	7,0±1,4	5,2±1,4
Эналаприл	6,8±1,6	7,5±1,6	12,2±1,2	12,0±1,2	5,0±1,0	5,8±1,0
Лизиноприл	6,1±1,0	8,0±1,0	12,4±1,0	11,0±1,0	5,3±0,9	4,9±0,9
Лозартан	6,5±1,6	5,4±1,6	11,9±1,7	8,0±1,7	4,0±1,3	0,3±1,3
Метопролол	10,4±1,8**	3,0±1,8	12,9±1,9	9,1±1,9	4,2±1,5	2,5±1,5
Телмисартан	6,8±1,7	9,6±1,7	11,9±1,7	15,0±1,7	5,8±1,4	7,4±1,4
Для САД						
Дилтиазем	7,6±2,5	2,5±2,5	16,5±2,7	12,6±2,7	5,1±2,1	2,8±2,1
Амлодипин	13,5±3,5	5,3±3,5	19,6±3,8	14,5±3,8	11,9±3,0	3,8±3,0*
Ветаксол	10,7±3,7	10,5±3,7	23,3±4,0	18,7±4,0	8,0±3,1	4,8±3,1
Моксонидин	12,4±2,7	9,9±2,7	19,3±2,9	14,0±2,9	8,3±2,3	2,8±2,3
Эналаприл	6,2±1,8	5,7±1,8	17,0±1,9	16,9±1,9	4,8±1,5	2,8±2,1
Лизиноприл	9,2±1,6	8,6±1,6	16,2±1,7	14,0±1,7	5,1±1,4	4,5±1,4
Лозартан	4,8±2,5	4,5±2,5	14,4±2,7	10,5±2,7	3,2±2,1	0,9±2,1
Метопролол	12,0±2,8**	0,7±2,7	15,4±3,1	10,6±3,1	0,4±2,4	1,4±2,4
Телмисартан	9,6±2,6	14,7±2,6	19,7±2,8	24,1±2,8	7,5±2,2	11,9±2,2

Примечание: * – достоверность корреляционных связей $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$, *** – $p < 0,0005$; Разн. АД_{перв}-АД_д – разность между первым измерением АД и АД_д; Разн. АД_{макс}-АД_д – разность между максимальным АД за первый ч и АД_д; Разн. АД_{пер.ч}-АД_д – разность между средним АД за первый ч и АД_д; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; I – до лечения; II – после лечения.

– параметр, характеризующий несоответствие между клиническим и амбулаторным АД повышается при увеличении показателей шкал 3, 4, К, 7 опросника СМОЛ, которые отражают поведенческую и эмоциональную импульсивность в сочетании с высоким уровнем самоконтроля поведения и социальной конформностью;

– показатель, характеризующий различие между клиническим и амбулаторным АД снижается при увеличении шкал F и 6 опросника СМОЛ, характеризующих эмоциональную напряженность, агрессивность, стремление к лидерству и показателей шкал опросника КЖ, характеризующих негативное психологическое самочувствие (шкала IV) и настроение больного на визите (шкала H);

– несоответствие клинического и амбулаторного АД сохранялось и у больных, длительно получавших АГТ, причем клиническое АД превышало амбулаторное, это необходимо учитывать при оценке эффективности АГТ на приеме у врача. Из всех представленных АГП, только длительная монотерапия метопрололом и амлодипином достоверно снижала разность между клиническим и амбулаторным АД.

Обсуждение

В последние годы обозначилась проблема адекватной оценки АД на визите у врача, т. к. оно по различным причинам может отличаться от показателей

АД, полученных в амбулаторных условиях, что может стать причиной гипо- или гипердиагностики АГ, необоснованного назначения препаратов. Существуют различные методы оценки АД (инвазивные, неинвазивные, клинические, амбулаторные и др.). К числу наиболее распространенных в клинической практике относят:

– контроль АД врачом на визите в клинику (клиническое АД);

– амбулаторное СМАД различными автоматическими приборами;

– амбулаторный СКАД самим пациентом в домашних условиях при помощи полуавтоматических аппаратов.

Последние два метода относят к амбулаторным методам оценки АД. В ряде исследований было показано, что эти методы оценки АД обладают большей прогностической значимостью и в большей степени взаимосвязаны с ПОМ, риском развития ССЗ и ССО по сравнению с клинической оценкой АД на визите у врача [2,3]. Вместе с тем, были получены данные, что уровень АД, оцененный при помощи амбулаторных методов может отличаться от уровня клинического АД [17,18]: АД пациентов на визите у врача (клиническая оценка АД) может быть повышенным, а в амбулаторных условиях – нормальным и наоборот. В зависимости от различий в оценке АД, полученных клиническими и амбула-

торными методами [19] было предложено выделить 4 группы пациентов:

- стабильная АГ (повышение АД при клиническом и амбулаторном измерении АД);
- ГБХ (повышенное клиническое и нормальное амбулаторное АД);
- СГ (нормальное клиническое и повышенное амбулаторное);
- истинная нормотония (нормальное значение АД при клинической и амбулаторной оценках).

Однако, как было сказано выше, в последнее время исследователи все чаще оценивают ЭБХ и ЭСГ, которые подразумевают любое превышение для ЭБХ или снижение для ЭСГ уровня клинического АД по сравнению с амбулаторным, независимо от того было ли нормальным клиническое АД или амбулаторное АД [8,9]. Подобный подход имеет ряд преимуществ: он позволяет учитывать все положительные и отрицательные значения этого показателя, во всем диапазоне его проявления, что увеличивает число наблюдений, т. к. проценты СГ и ГБХ в общей популяции невелики — по данным ESC СГ составляет 15 % [4]. ЭБХ и ЭСГ более универсальны по сравнению с ГБХ и СГ, и охватывают те ситуации, при которых можно было бы говорить, что у больного присутствует ГБХ или СГ. В последние годы появилось много работ, посвященных изучению факторов, воздействующих на несоответствие между клиническим и амбулаторным АД. В недавних исследованиях обнаружено, что недооценка клинического АД чаще всего происходит у молодых мужчин, со сниженной массой тела (МТ), курильщиков, а переоценка уровня АД, соответственно, наоборот, у некурящих женщин с повышенной МТ [5]. Разность между клиническим и амбулаторным АД может зависеть от интенсивности нагрузок на рабочем месте, употребления кофе, алкоголя, курения, поведенческих характеристик пациента [5,20]. Механизм действия и режим приема препаратов, время измерения АД при СКАД также могут влиять на различие между клиническим и амбулаторным АД [6]. Наличие сахарного диабета (СД) способствует повышению амбулаторного АД [21].

Взаимосвязь КЖ больных АГ и показателей, характеризующих расхождение между клиническим и амбулаторным АД. Различие между амбулаторным и клиническим АД тем меньше, чем лучше настроение больного на визите и чем выше показатели, характеризующие негативное психологическое самочувствие пациента вне клиники (шкалы Н и IV). Возможно, это связано с тем, что положительная мотивация больного к визитам в клинику уменьшает и тревожную реакцию на измерение АД, и вероятность возникновения прессорных реакций, приводящих к повышению АД при посещении врача, а негативное психологическое самочувствие вне клиники напротив

повышает уровень амбулаторного АД, уменьшая таким образом разницу между клиническим и амбулаторным АД.

Взаимосвязь психологического статуса больных АГ и показателей, характеризующих различие между клиническим и амбулаторным АД. Высокие показатели шкал психологического опросника СМОЛ, характеризующие эмоциональную напряженность, агрессивность, враждебность, стремление к лидерству (шкалы F и b) уменьшают разницу между клиническим и амбулаторным давлением. По-видимому, причиной подобного эффекта может быть низкая социальная конформность в сочетании с психоэмоциональной дезадаптацией и как следствие увеличение стрессовых ситуаций, связанных с повышением АД вне клиники и более высоким амбулаторным АД. Пациенты с высокими показателями уровня враждебности, характеризуются достоверно более высокими цифрами амбулаторного АД по сравнению с теми, у кого уровень враждебности низкий. При высоких показателях враждебности уровень амбулаторного АД повышается, и может быть сопоставим с клиническим, а в некоторых случаях и превосходить его, хотя в целом в группе больных АГ уровень клинического АД, как правило, превосходит среднее амбулаторное АД [22]. У больных с высокими показателями враждебности снижены показатели барорефлекторной чувствительности, поэтому повышается не только уровень АД, но и его вариабельность (Var) [23].

Высокие показатели шкал опросника СМОЛ, которые характеризуют поведенческую и эмоциональную импульсивность в сочетании с высоким самоконтролем поведения и социальной конформностью (шкалы К, 3, 4, 7) напротив увеличивают расхождение между клиническим и амбулаторным АД. Возможно, высокая поведенческая и эмоциональная импульсивность является причиной возникновения тревожной реакции на измерение АД врачом и повышения АД в клинике, а социальная конформность и самоконтроль поведения снижают количество конфликтных ситуаций вне клиники, уменьшая вероятность повышения амбулаторного АД. Действительно, чем выше показатели шкал 2 и 7 тем ниже цифры САДд и ДАДд (таблица 3). Напомним, что шкалы 2 и 7 характеризуют уровень тревоги и депрессии, однако в представленном исследовании было бы уместнее говорить об астеническом типе поведения, т. к. показатели данных шкал у всех больных, включенных в исследование, были в норме. Этот тип поведения характеризуется высокой социальной адаптацией, отсутствием конфликтности и стремления к лидерству. Во многих исследованиях было показано, что повышение показателей, характеризующий уровень депрессии и тревожности (или иными словами астенический тип поведения) взаимосвязано с более низкими

цифрами АД по сравнению с общепопуляционными [24,25]. В исследовании CARDIA (Coronary Artery Risk Development In young Adults) и в других работах было отмечено, что наличие депрессивной симптоматики не является предиктором развития АГ в будущем [26]. Вместе с тем, высокая поведенческая и эмоциональная импульсивность являются причиной возникновения тревожной реакции на измерение АД врачом, и как следствие давление на визите в клинику выше, чем в амбулаторных условиях. В исследовании [27] было отмечено, что низкая эмоциональная регуляция у больных АГ, иными словами эмоциональная импульсивность, была взаимосвязана с большим повышением стрессорных гормонов (по сравнению с другими пациентами) в момент воздействия стресса, что приводило к более выраженному повышению АД [27]. Таким образом, повышение АД в клинике и снижение амбулаторного АД увеличивают разницу между ними.

АГТ больных АГ и показатели, характеризующие различие между клиническим и амбулаторным АД. Только длительный прием метопролола достоверно уменьшал выраженность ЭБХ. Возможно, это связано с уменьшением активации симпатoadреналовой системы (САС) и, как следствие, меньшей выраженностью прессорной реакции на измерение АД на визите у врача. Длительный прием β -адреноблокаторов (β -АБ) может способствовать появлению у больных скрытой АГ. При приеме бетаксолола также наблюдали тенденцию к уменьшению несоответствия между клиническим и амбулаторным АД. Возможно, что при большем количестве наблюдений эти изменения были бы достоверными. Урежение частоты сердечных сокращений на фоне приема β -АБ также свидетельствует о снижении активации САС.

Таким образом, несоответствие между клиническим и амбулаторным АД взаимосвязано как

с КЖ, так и с психологическим статусом больных АГ, причем клиническое АД у больных АГ обычно превосходит амбулаторное. Несмотря на то, что длительная терапия АГП снижает уровень давления в целом, она не влияет (за исключением метопролола и амлодипина) на разность между клиническим и амбулаторным АД. Для того чтобы избежать недооценки антигипертензивного эффекта препаратов на приеме у врача, следует сделать несколько больше измерений АД или применить мероприятия, снижающие тревожную реакцию на измерение АД, возможно измерение АД медицинской сестрой.

Выводы

Высокие показатели шкал F и 6, психологического опросника СМОЛ, характеризующие эмоциональную напряженность, агрессивность, стремление к лидерству способствуют уменьшению различия между клиническим и амбулаторным АД.

Высокие показатели шкал 3, 4, К, 7 психологического опросника СМОЛ, которые отражают поведенческую и эмоциональную импульсивность в сочетании с высоким уровнем самоконтроля поведения и социальной конформностью увеличивают несоответствия между клиническим и амбулаторным АД.

Высокие показатели шкал, характеризующие негативное психологическое самочувствие (шкала IV опросника КЖ) и настроения больного на визите (шкала Н опросника КЖ) нивелируют различия между клиническим и амбулаторным измерением АД.

Из всех препаратов, представленных в исследовании, только длительный прием метопролола достоверно уменьшал выраженность расхождения между клиническим и амбулаторным АД, за счет уменьшения величины клинического АД и низводя эту разницу практически до нуля.

Литература

1. Оганов Р.Г. Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4–8.
2. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. Chronobiol Int 2007; 24(4): 749–75.
3. Mancia G, Parati G. Guiding antihypertensive treatment decisions using ambulatory blood pressure monitoring 2006; 8: 330–7.
4. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart J 2007; 28: 1462–536.
5. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. Hypertension 2007; 49: 62–8.
6. Selenta C, Hogan BE, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? Arch Fam Med 2000; 9: 533–40.
7. Kawabe H, Saito I, Saruta T. Status of Home Blood pressure measured in morning and evening: evaluation in normotensives and hypertensives in Japanese urban population. Hypertens Res 2005; 28 (6): 491–8.
8. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 1999; 34: 267–72.
9. Verberk WJ, Thien T, Kroon AA. Prevalence and persistence of masked hypertension in treated hypertensive patients. Am J Hypertens 2007; 20(12): 1258–65.
10. Parati G, Ulian L, Sampieri L, et al. Attenuation of the «white-coat effect» by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. Hypertension 2000; 35(2): 614–20.
11. Mancia G. White coat effect. Innocuous or adverse phenomenon? Eur Heart J 2000; 21: 1647–8.

12. Parati G, Ulian L, Santucci C, et al. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31(5): 1185–9.
13. Siegrist J, Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. *Soc Sci Med* 1989; 29(3): 463–8.
14. Metelitsa VI, Douda SG, Ostrovskaya TP, et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study. *J Drug Dev Clin Pract* 1996; 8 (2): 61–76.
15. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult. *Психолог ж* 1981; 2(3): 118–23.
16. Zuther P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1996; 1: 347–54.
17. Bobrie G, Genes N, Vaur L, et al. Is "Isolated Home" hypertension as opposed to "Isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001; 161: 2205–11.
18. Little P, Barnett J, Barnsley L. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure. *BMJ* 2002; 325: 254–9.
19. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked Hypertension: a review. *Hypertens Res* 2007; 30: 479–88.
20. Ishikawa J, Kario K, Eguchi K. Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the jichi morning hypertension research (J-MORE) study. *Hypertension Res* 2006; 29(9): 679–86.
21. Alsuwaida A, Parkes R, So J, et al. High prevalence of masked hypertension in treated hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17(3): 326–37.
22. Jamner LD, Shapiro D, Hui KK, et al. Hostility and differences between clinic, self-determined, and ambulatory blood pressure. *Psychosom Med* 1993; 55(2): 203–11.
23. Virtanen R, Jula A, Salminen JK, et al. Anxiety and hostility are associated with reduced baroreflex sensitivity and increased beat-to-beat blood pressure variability. *Psychosom Med* 2003; 65(5): 751–6.
24. Bjorn Hildrum, Arnstein Mykletun, Eystein Stordal, et al. Association of low blood pressure with anxiety and depression: the Nord-Trondelag Health Study. *J Epidem Comm Health* 2007; 61: 53–8.
25. Pilgrim JA, Stansfeld S, Marmot M. Low blood pressure, low mood? *BMJ* 1992; 304(6819): 75–8.
26. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do Depression Symptoms Predict Early Hypertension Incidence in Young Adults in the CARDIA Study? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1495–500.
27. Wirtz PH, Kanel R, Mohiyeddini C, et al. Low social support and poor emotional regulation are associated with increased stress hormone reactivity to mental stress in systemic hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10): 3857–65.

Поступила 29/07–2008

Эффективность и безопасность заместительной гормональной терапии у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе

О.Н. Порывкина¹, Т.В. Адашева¹, В.С. Задионченко¹, М.А. Липатова², А.Э. Пихлак¹,
О.И. Посошкова¹, И.А. Логачева¹

¹ ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава на базе ГКБ № 11; ²Департамент здравоохранения г. Москвы. Москва, Россия

Hormone replacement therapy effectiveness and safety in postmenopausal women with metabolic syndrome

O.N. Poryvkina¹, T.V. Ardasheva¹, V.S. Zadionchenko¹, M.A. Lipatova², A.E. Pikhla¹, O.I. Pososhkova¹, I.A. Logacheva¹

¹ Moscow State Medico-Stomatological University, City Clinical Hospital No. 11; ²Moscow City Healthcare Department. Moscow, Russia

Цель. Сравнить эффекты заместительной гормональной (ЗГТ) и антигипертензивной терапии (АГТ) на метаболический профиль, инсулинорезистентность (ИР), состояние центральной гемодинамики у пациенток с метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы 46 пациенток с МС в постменопаузе. Пациентки I группы (n=30) в течение 6 мес. получали эстрадиол 1 мг/сут. + дроспиренон 2 мг/сут. (препарат Анжелик). Пациенткам II группы (n=16) назначали различные антигипертензивные препараты. До включения в исследование и через 6 мес. лечения определяли липидный профиль, гликемию и инсулинемию, индекс ИР НОМА-IR, композиционный состав тела, индекс Купермана в модификации Вихляевой Е.М., выполняли суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию.

Результаты. У пациенток I группы снижился индекс массы тела (ИМТ) с 30,9 кг/м² до 30,2 кг/м² (p=0,068); во II группе наблюдали увеличение ИМТ с 30,6 кг/м² до 31,3 кг/м² (p=0,003). В I группе показатель процентного содержания висцеральной жировой ткани соответствовал 40,6 % исходно и 42,2 % через 6 мес. терапии (p=0,002); во II группе до лечения количество висцеральной жировой ткани составило 41,0 %, после лечения – 42,2 % (p=0,018). Препарат Анжелик продемонстрировал хорошую антигипертензивную эффективность. Негативное влияние ЗГТ на метаболический профиль отсутствовало.

Заключение. Анжелик эффективен и безопасен у пациенток с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Отсутствовало негативное влияние препарата на метаболический профиль, ИР. За счет антиминералокортикоидного эффекта происходила коррекция параметров центральной гемодинамики и снижение АД.

Ключевые слова: метаболический синдром, постменопауза, заместительная гормональная терапия, ожирение, инсулинорезистентность.

Aim. To compare the effects of hormone replacement therapy (HRT) and antihypertensive therapy (AHT) on metabolic profile, insulin resistance (IR) and central hemodynamics in postmenopausal women with metabolic syndrome (MS).

Material and methods. In total, 46 postmenopausal women with MS were examined. Group I (n=30) received estradiol (1 mg/day) and drospirenone (2 mg/day) for 6 months (Angeliq medication). Group II (n=16) received various antihypertensive medications. At baseline and after 6 months of the treatment, lipid profile, glycemia and insulinemia, IR index HOMA-IR, body composition, Kuperman index (modified by E.M. Vikhlyayeva) were assessed, 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and echocardiography were performed.

Results. In Group I, body mass index (BMI) reduced from 30,9 kg/m² to 30,2 kg/m² (p=0,068); in Group II, it increased from 30,6 kg/m² to 31,3 kg/m² (p=0,003). Visceral fat tissue percentage was 40,6 % at base-

line and 42,2 % after 6 months in Group I, comparing to 41,0 % and 42,2 %, respectively, in Group II ($p=0,018$). Angeliq medication demonstrated good antihypertensive activity. In Group I, left ventricular myocardial mass index (LVMMI) significantly reduced from 116,1 g/m² to 110,8 g/m² ($p<0,0001$); in Group II, it decreased from 116,4 g/m² to 112,7 g/m² only ($p=0,062$). HRT did not affect metabolic profile.

Conclusion. Angeliq medication was effective and safe in women with high cardiovascular risk, with no adverse effect on metabolic profile or IR. Due to its anti-mineralocorticoid action, Angeliq improved central hemodynamics parameters and reduced BP.

Key words: Metabolic syndrome, post-menopause, hormone replacement therapy, obesity, insulin resistance.

Среди всех пациентов с артериальной гипертензией (АГ) практически половину составляют женщины в постменопаузе. К клиническим особенностям течения данной патологии у женщин в постменопаузе относятся: суточная нестабильность повышения артериального давления (АД); увеличение частоты патологических суточных профилей (СП) АД с выраженным снижением АД в ночные и быстрым повышением в утренние часы, что ассоциировано с высоким риском нарушений мозгового и коронарного кровообращения; кризовый характер заболевания с выраженной вегетативной окраской кризов; полиморфизм жалоб; большая частота астеноневротических проявлений; увеличение частоты развития осложнений АГ. Особенности течения АГ в постменопаузе ассоциированы в первую очередь с дефицитом эстрогенов [1,2].

Врачи не уделяют должного внимания оценке факторов риска и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациенток в постменопаузе. В 2007 г в г. Севилья (Испания) состоялся совместный симпозиум Международного общества по менопаузе и Европейского кардиологического общества, на котором обсуждались вопросы тактики ведения пациенток в постменопаузе и оценки риска ССЗ. Одной из наиболее обсуждаемых проблем стало использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в качестве первичной и вторичной профилактики ССЗ [3].

В настоящее время принято выделять “окно терапевтических воздействий ЗГТ” с целью получения максимального профилактического и лечебного эффекта. Это “окно” открывается в пременопаузе при дебюте климактерического синдрома (КС). Согласно клиническим и лабораторным данным, в относительно здоровых артериях рецепторы к эстрогенам обнаруживают в течение нескольких лет после менопаузы, что обеспечивает благоприятный ответ на экзогенно вводимые эстрогены. “Терапевтическое окно” закрывается в среднем через 7–10 лет с момента наступления менопаузы, когда происходит перестройка организма и резко уменьшается число гормональных рецепторов в сосудистой системе. Поэтому использование ЗГТ для профилактики ССЗ не целесообразно у пациенток старшей возрастной группы, когда уже сформирова-

вались атеросклеротические бляшки, развился остеопороз [3–5].

Рандомизированные, клинические исследования до настоящего времени не позволяют ответить на вопрос об эффективности терапии современными эстрогенами или комбинированными препаратами эстроген-прогестинами в перименопаузе для первичной профилактики ССЗ. К сожалению, выполнение крупных клинических исследований по применению ЗГТ в качестве первичной профилактики ССЗ является неосуществимой задачей. Причиной этому служат большая ожидаемая стоимость и продолжительность исследований, низкая приверженность пациенток приему этого вида препаратов, возможная модификация режимов терапии и дозировок лекарств в процессе наблюдения. Имеющиеся к настоящему времени результаты рандомизированных исследований не позволяют уверенно прогнозировать эффективность ЗГТ, начатой в перименопаузальном периоде [6,7]. Исполнительный комитет Международного общества по Менопаузе (IMS) рекомендует продолжение общепринятой практики, включающей применение комбинированных препаратов (эстрогены + прогестин), или чистых эстрогенов у женщин после гистерэктомии для купирования вазомоторных и урогенитальных нарушений, предупреждения остеопенических процессов и профилактики переломов, а также атрофических процессов соединительной ткани и эпителия. Прогнозируемая клиническая эффективность для предотвращения ССЗ и заболеваний центральной нервной системы считается вполне вероятной, но все же требует подтверждения. Открытым остается вопрос о назначении ЗГТ пациенткам с высоким сердечно-сосудистым риском. Таким образом, хотелось бы подчеркнуть, что назначение ЗГТ является прерогативой врача-гинеколога, и профилактика сосудистых катастроф не является главной целью данного вида медикаментозного воздействия [8,9].

В соответствии с современными европейскими и отечественными рекомендациями по АГ (ESH/ECH 2007, ВНОК 2008), метаболический синдром (МС) впервые выделен как особое состояние, и пациенты, страдающие АГ с МС, отнесены в группу высокого и очень высокого риска наряду с боль-

Таблица 1

Динамика показателей липидного профиля на фоне ЗГТ и АГТ

Показатели	Стандартная АГТ (n=16)			Анжелик (n=30)		
	До лечения	После лечения	Δ%	До лечения	После лечения	Δ%
ОХС, моль/л	6,3 [5,9;6,8]	6,3 [6,2;6,9] **	+3,2	6,3 [5,7;6,5]	6,25 [5,8;6,4]	-2,26
ХС ЛНП, моль/л	4,4 [3,7;4,5]	4,3 [4,0;4,6]	+2,7	3,9 [3,4;4,4]	3,9 [3,4;4,4]	+2,0
ХС ЛВП, моль/л	1,5 [1,4;1,6]	1,6 [1,4;1,6]	0	1,6 [1,5;1,6]	1,6 [1,5;1,7]	+3,1
ТГ, моль/л	1,9 [1,8;2,0]	1,8 [1,8;2,0]	0	1,8 [1,7;1,9]	1,7 [1,5;1,9]	-6,3

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме (k25; k75); для расчета различий до и после лечения использован критерий Вилкоксона; * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; Δ% – изменение показателя.

ными, страдающими сахарным диабетом (СД), ССЗ или почечными заболеваниями. При подборе лекарственных препаратов при МС следует учитывать метаболические эффекты используемых вмешательств: влияние на липидный спектр, инсулинорезистентность (ИР), уровень глюкозы, висцеральное ожирение (ВО) [10,11].

Для оценки эффективности и безопасности ЗГТ у больных с МС в постменопаузе в клинике было проведено местное, открытое, сравнительное исследование. Цель данного исследования – изучение эффектов ЗГТ комбинацией препаратов эстрадиол 1 мг/сут. + дроспиренон 2 мг/сут. (Анжелик, Байер Шеринг Фарма АГ, Германия) и стандартной антигипертензивной терапии (АГТ) на метаболический профиль, ИР, состояние центральной гемодинамики у пациенток с метаболическими нарушениями и АГ с I-II степенями (ст.) повышения АД в постменопаузе.

Материал и методы

Обследованы 46 пациенток с МС в постменопаузе. Средний возраст составил 54,0 [52,5;57,0] года. Больные путем простой фиксированной рандомизации были разделены на 2 группы. Пациентки I группы (n=30) получали в течение 6 месяцев (мес.) Анжелик (эстрадиол 1 мг/сут., дроспиренон 2 мг/сут.). Дроспиренон – новый прогестаген, используемый для ЗГТ. По фармакологическому профилю дроспиренон близок по структуре к спиронолактону, обладает антиандрогенными и антиминералокортикоидными эффектами и не имеет эстрогенной и глюкокортикоидной активности. Антигипертензивный эффект Анжелика в группе женщин в постменопаузе с АГ I-II ст. был продемонстрирован в предыдущих исследованиях, что позволило не назначать дополнительную АГТ в I группе [12,13]. Исследуемый препарат с учетом общепринятых показаний назначал врач гинеколог-эндокринолог для лечения климактерического синдрома (КС). Пациентки II группы (n=16) получали различные антигипертензивные препараты, назначенные амбулаторно: диуретик индапамид, β-адреноблокаторы бисопролол и метопролола тартрат, антагонист кальция амлодипин. У всех пациенток исходно и через 6 мес. лечения изучали липидный профиль, выполняли оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением уровня базальной гликемии и через 2 часа после нагрузки глюкозой, оценивали инсулинемию, индекс ИР НОМА-IR, проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию с общим и регионарным анализами компози-

ционного состава тела по стандартным зонам, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, определяли индекс Купермана (ИК) в модификации Е.М.Вихляевой.

Критерии включения: ранняя естественная постменопауза, МС (критерии IDF 2005); центральное (абдоминальное) ожирение – окружность талии > 80 см для женщин европеоидной расы, в сочетании как минимум с 2 из следующих 4 факторов: повышение концентрации триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) < 1,29 ммоль/л, повышение АД – систолического (САД) > 135 мм рт.ст. или диастолического (ДАД) > 80 мм рт.ст. или АГТ, глюкозы венозной плазмы натощак > 5,6 ммоль/л; при гликемии натощак > 5,6 ммоль/л целесообразно проведение ОГТТ.

Критерии исключения: АГ III ст.; симптоматические АГ; ишемическая болезнь сердца (ИБС); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; СД I и II типов; сопутствующие заболевания, требующие дополнительной терапии и затрудняющие оценку эффективности и переносимости препарата; повышенная чувствительность к эстрадиолу и дроспиренону; курение; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы, эстроген-зависимого предракового заболевания или эстроген-зависимой злокачественной опухоли; тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе; кровотечения из половых путей неясной этиологии; беременность и лактация; выраженная гипертриглицеридемия.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ SPSS 15.0. Описательная статистика представлена в виде медианы, 25 и 75 квартиля – Ме [k25; k75]. Для расчета различий на фоне лечения использован критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В процессе лечения клинически и статистически значимые изменения веса пациенток и индекса массы тела (ИМТ) отсутствовали. В I группе вес пациенток до лечения составлял 79,5 [73,2; 83,7] кг, а после полугодовой терапии – 79,0 [77,0; 83,0] кг (p=0,060). Во II группе (АГТ) ИМТ пациенток значимо увеличилась с 83,0 [79,0;87,0] кг до 86,0 [81,0;89,5] кг после лечения (p=0,030). ИМТ у пациенток I группы незначительно снизился с 30,9 [29,4;31,3] кг/м² до 30,2 [29,2;31,1] кг/м² (p=0,068), а у обследуемых II группы увеличился с 30,6 [28,9;31,1] кг/м² до 31,3 [30,5;33,1] кг/м² (p=0,003). Позитивное влияние

Таблица 2

Изменение показателей углеводного обмена и индекса ИР на фоне ЗГТ и АГТ

Показатели	Стандартная АГТ (n=16)			Анжелик (n=30)		
	До лечения	После лечения	Δ%	До лечения	После лечения	Δ%
Гликемия натощак, ммоль/л	5,3 [5,0;5,9]	5,5 [5,4;5,7]	-3,3	5,4 [4,6;6,0]	5,4 [4,9;5,8]	-0,8
Гликемия через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	8,2 [5,8;8,7]	8,6 [8,0;10,3]	+18,4	7,0 [6,2;8,1]	7,4 [6,7;8,5]	+3,4
Инсулинемия натощак, мкЕд/мл	12,0 [9,4;14,0]	21,0 [12,7;22,0]*	+57,1	10,8 [8,1;13,1]	10,3 [8,9;12,6]	-3,1
Инсулинемия через 2 часа после нагрузки, мкЕд/мл	29,0 [19,6;40,7]	60,0 [46,0;67,2]**	+65,1	46,9 [31,7;68,9]	62,5 [47,9;84,4]**	+16,8
НОМА-IR	2,8 [2,5;2,9]	3,0 [2,9;3,9]	+17,5	2,5 [2,2;3,2]	2,8 [2,2;3,1]	-0,3

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме (k25; k75); для расчета различий до и после лечения использован критерий Вилкоксона; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; Δ% — изменение показателя.

Анжелика на МТ связано с антимицералокортикоидным и, как следствие, препятствующим задержке жидкости действием дроспиренона [14]. В настоящее время получены убедительные данные, что ЗГТ с включением прогестагена, обладающего антимицералокортикоидными свойствами, может представлять дополнительные возможности для предупреждения развития ожирения [15]. В исследовании, проведенном на популяции здоровых женщин, показано, что применение ЗГТ (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг) в течение 6 мес. снижало количество висцеральной жировой ткани на 0,74 [1,25;0,24] кг (p<0,05) по данным рентгеновской абсорбциометрии [16]. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании наблюдалась группа практически здоровых женщин. Однако при анализе данных настоящего исследования было отмечено, что процент висцеральной жировой ткани в области живота увеличился у пациенток обеих групп. Обращает на себя внимание, что исследуемая когорта женщин относится к группе высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) и существенно отличается от здоровых лиц. В группе пациенток с ЗГТ этот показатель соответствовал 40,6 % [39,3;42,2] до лечения и 42,2 % [40,5;43,5] через 6 мес. терапии (p=0,002). В группе стандартной АГТ до лечения количество висцеральной жировой ткани соответствовало 41,0 % [39,0;43,2], а после лечения — 42,2 % [40,7;44,1] (p=0,018). Такие изменения связывали с естественным течением постменопаузы, прогрессирующим ИР и менопаузальным МС.

Естественное течение менопаузы при отсутствии вмешательств, направленных на коррекцию ИР, неизбежно усугубляет метаболические расстройства и увеличивает количество висцеральной жировой ткани. Не исключено, что ЗГТ (эстрогены и прогестины) имеет профилактическое воздействие лишь у здоровых женщин. Невозможно экстраполировать данные, полученные на популяции здоровых женщин, на пациентов с высоким ССР. Вероятно, у пациенток с уже развившимся МС изолированная ЗГТ недостаточна для влияния на процессы адипогенеза. Необходимы дальнейшие исследования в этой области. Несмотря

на исходные, рекомендуемые мероприятия по модификации образа жизни, большинство пациенток не поменяли пищевое поведение и двигательную активность. Данный фактор в значительной степени способствует увеличению количества жировой ткани в области живота.

Полученные данные свидетельствуют о безопасности применения Анжелика у пациенток с МС, демонстрируют сложность ведения больных с МС и необходимость применения комплексных вмешательств: модификация образа жизни, коррекция ИР.

По данным СМАД в обеих группах удалось адекватно снизить АД. Все пациентки в I и II группах достигли целевых уровней АД; в I группе среднесуточное САД снизилось со 132,0 [125,0; 138,0] мм рт.ст. до 118,0 [108,0; 122,0] мм рт.ст. (p<0,0001). В группе АГТ этот показатель снизился со 132,0 [126,0; 143,0] мм рт.ст. до 118,0 [112,0; 121,0] мм рт.ст. (p=0,005). Среднесуточное ДАД на фоне терапии также достигло нормальных значений в обеих исследуемых группах. В I группе до лечения значение ДАД соответствовало 79 [76;86] мм рт.ст., после терапии — 71 [67;77] мм рт.ст. (p<0,0001). Во II группе до лечения ДАД соответствовало 84 [79;91] мм рт.ст., после терапии — 72 [64;76] мм рт.ст. (p=0,005). В обеих изучаемых группах наблюдали нормализацию суточного индекса (СИ), снижение нагрузки давлением (ИВ) и вариабельности (Вар) АД за сутки. В группе ЗГТ не потребовалось дополнительного назначения АГТ. Было установлено, что у пациенток с МС и АГ I-II ст. в постменопаузе возможно использование препарата Анжелик в качестве монотерапии с антигипертензивной целью.

Для изучения влияния ЗГТ на степень гипертрофии миокарда ЛЖ определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). У пациенток I группы отмечено достоверное снижение ИММЛЖ со 116,1 [101,4;127,1] г/м² до 110,8 [95,8;125,6] г/м² (p<0,0001). У больных II группы имела место лишь тенденция к редукции ИММЛЖ со 116,4 [112,3;123,8] г/м² до 112,7 [111,6;114,2] г/м² (p=0,062). Таким образом, установлен не только антигипертензивный эффект, но и органопр-

тективные свойства препарата Анжелик, что важно с точки зрения уменьшения ССР. Этот эффект объясняется антимицералокортикоидным воздействием препарата с влиянием на ремоделирование ЛЖ, в частности на развитие фибротических процессов в миокарде [17]. Данный факт крайне важен, т. к. у пациентов с МС имеется высокий уровень органических повреждений, в т.ч. ЛЖ [18].

Для оценки степени тяжести КС использовали ИК в модификации Вихляевой Е.М., которая предложила к легкой степени относить < 10 приливов в сутки, к средней — 10–20, к тяжелой > 20 в сутки. В I группе отмечено уменьшение количества приливов в сутки, улучшение соматического и психологического состояния пациенток. До лечения ИК в I группе соответствовал 17 [14; 21], а через 6 мес. лечения — 8 [3; 10] ($p=0,002$). Во II группе (АГТ) ИК соответствовал 17 [14; 20], а через 6 мес. лечения — 20 [16; 23] ($p=0,003$). Улучшения качества жизни (КЖ) пациентки не отмечали.

При анализе показателей липидного профиля значимых изменений в группе ЗГТ получено не было (таблица 1). Доказано, что конъюгированные эстрогены способствуют увеличению концентрации ТГ в крови, а прогестагены с антимицералокортикоидной активностью способствуют их снижению [19]. В настоящей работе уровень ТГ незначительно снижился к 6 мес. ЗГТ (–6,3 %), что свидетельствует о положительном эффекте дроспиренона на липидный профиль. При сравнении с группой стандартной АГТ обращает на себя внимание тенденция к снижению уровня общего холестерина (ОХС) и росту антиатерогенной фракции ХС ЛВП. В группе АГТ динамика ХС ЛВП и ТГ не зарегистрирована, наблюдалось статистически значимое повышение ОХС ($p<0,001$) и незначительный рост ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП). В результате дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе развивается относительная гиперандрогения, потенцирующая гиперхолестеринемия, ИР и, как следствие, формирование МС [20]. Антиандрогенный эффект дроспиренона является исключительно положительным моментом для ЗГТ. Положительное влияние Анжелика на липидный профиль у пациенток с метаболическими нарушениями позволяет широко использовать препарат в этой клинической группе.

В исследованиях на здоровой популяции женщин было показано, что Анжелик не нарушает толерантность к глюкозе [21]. Особый интерес представляет изучение влияния ЗГТ на параметры углеводного обмена и ИР у больных с МС. Впервые была проведена оценка эффектов данного препарата у пациенток высокого ССР с нарушениями

углеводного обмена. Значение уровня инсулина в плазме натощак > 20,5 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия (ГИ). Показатель инсулинемии после нагрузки глюкозой > 28,5 мкЕд/мл свидетельствует о ГИ. Предложенный в 1985г Matthews D. показатель НОМА-IR нашел широкое применение в клинике. Для определения ИР с помощью этой формулы необходимо определить концентрацию инсулина в мкЕд/мл и глюкозы в ммоль/л, затем вычислить показатель НОМА-IR по формуле: (глюкоза натощак • инсулин натощак) / 22,5. Значение > 2,27 указывает на наличие ИО.

В настоящем исследовании проведен полный комплекс изучения нарушений углеводного обмена с оценкой вышеописанных параметров. При анализе результатов в группе ЗГТ отмечена тенденция к уменьшению базальной гликемии и инсулинемии на 0,8 % и 3,1 % соответственно. В группе стандартной АГТ также незначительно снижалась гликемия натощак, но наблюдался статистически значимый рост показателя базального инсулина на 57,1 % ($p<0,001$). На фоне ЗГТ повышение уровней глюкозы и инсулина через 2 ч после нагрузки было менее выражено, чем в группе АГТ: глюкоза — 3,4 % и 18,4 %, инсулин — 16,8 % ($p<0,001$) и 65,1 % ($p<0,001$) в I и II группах, соответственно. Динамика показателя НОМА-IR на фоне терапии препаратом Анжелик отсутствовала. В группе стандартной АГТ НОМА-IR достоверно увеличился на 17,5 % (таблица 2).

Анализ динамики вышеописанных параметров в обеих исследуемых группах позволяет сделать заключение об отсутствии отрицательного влияния терапии препаратом Анжелик на показатели углеводного обмена и ИР, а также о наличии положительной тенденции в динамике изучаемых показателей в сравнении с группой стандартной АГТ.

Заключение

Таким образом, установлена безопасность применения препарата Анжелик у пациенток с высоким риском ССО. Препарат продемонстрировал метаболическую нейтральность при наличии исходно выраженных изменений липидного и углеводного обменов и тенденцию к улучшению показателей липидного профиля. Использование Анжелик у пациенток с МС и АГ позволило избежать дополнительного назначения антигипертензивных препаратов из-за значительного снижения АД и коррекции показателей СМАД; показано кардиопротективное действие препарата. Доказано отсутствие действия препарата Анжелик на ИМТ. Увеличение количества жировой ткани связано с прогрессированием метаболических нарушений у пациенток с высоким риском ССО и сравнимо с группой стандартной АГТ.

Литература

1. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Cons med* 2002; экстравыпуск: 7–10.
2. Harrison-Bernard LM, Raji L. Postmenopausal hypertension. *Hypertens Rep* 2000; 2(2): 202–7.
3. Материалы экспертной рабочей группы по менопаузе. Recommendation on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2004; 7: 8–11.
4. MacLennan AH и Sturdee DW. Долговременные исследования кардиопротективного влияния ЗГТ – так ли это хорошо, как представляется? *Климактерий* 2007; 3: 8–12.
5. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363–6.
6. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
7. The Writing Group for the PEPI trial. Effect of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in post-menopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
8. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61: 166–71.
9. Archer DF, Thomeycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716–27.
10. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Москва 2008; 20–56.
12. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, et al. Additive effect of drospirenone/17 β -estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens* 2002; 15: 816–22.
13. Charles T, Stier N. Aldosterone and Aldosterone Antagonism in Cardiovascular Disease. *Heart Dis* 2003; 5: 102–18.
14. Riibig A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and anti-androgenic properties. *Climacteric* 2003; 6(Suppl 3): 49–54.
15. Carpio M. Potential role of progesterones in the control of adipose tissue and salt sensitivity via interaction with mineralocorticoid receptor. *Climacteric* 2008; 11: 258–64.
16. Tanko LB, Christiansen C. Effects of 17 β -oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women. *J Internal Med* 2005; 258: 544–53.
17. Рябышева В.Ю. Гормональная коррекция нарушений сердечно-сосудистой системы у пациенток с хирургической менопаузой. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2007; 15(24).
18. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; 47: 881–6.
19. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему; *Cons med* 2002; экстравыпуск: 3–6.
20. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body fat distribution and risk non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 614–9.
21. White WB, Pitt B, Preston R, Hanes V. Drospirenone with estradiol lowers blood pressure in postmenopausal women with systolic hypertension [abstract]. Proceedings of the 52nd annual meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists; May 2004; Philadelphia, PA.

Поступила 24/12–2008

Роль системного воспаления в развитии кардиоваскулярной и акушерской патологии

М.Б. Игитова, Е.В. Воробьева, И.В. Осипова, Н.П. Гольцова

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава. Барнаул, Алтайский край, Россия

System inflammation role in cardiovascular and obstetric pathology

M.B. Igitova, E.V. Vrobieva, I.V. Osipova, N.P. Gol'tsova

Altay State Medical University. Barnaul, Altay Region, Russia

В последние годы заметно возросло понимание значимости воспалительного компонента в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а традиционные факторы риска (ФР) кардиоваскулярной патологии были существенно дополнены результатами изучения роли провоспалительных медиаторов в развитии атеросклероза. Отчетливо прослеживается общность клинических ФР атеросклероза и типичных акушерских осложнений — гестозов и хронической плацентарной недостаточности. Высокоинформативным предиктором развития атеросклеротических осложнений служит маркер внутрисосудистого воспаления — С-реактивный белок, определяемый методом высокочувствительного анализа (hsCRP). Исследования этого маркера при гестационных осложнениях немногочисленны и противоречивы, и на сегодняшний день не существует четкого представления о роли системной воспалительной реакции в физиологии и патологии беременности.

Ключевые слова: С-реактивный белок, воспаление, атеросклероз, беременность, акушерские осложнения.

Recently, the role of inflammatory component in cardiovascular disease (CVD) pathogenesis has been widely accepted, and traditional CVD risk factors (RFs) were supplemented by the evidence on pro-inflammatory mediators' role in atherosclerosis pathogenesis. At the same time, there is an overlap between clinical RFs of atherosclerosis and typical obstetric complications — gestoses and chronic placental insufficiency. Highly informative predictor of atherosclerotic complications is a marker of intravascular inflammation — highly sensitive C-reactive protein (hsCRP). The studies on hsCRP in obstetric complications are scarce and contradictory, and at the moment, there is no clear hypothesis of systemic inflammation role in pregnancy physiology and pathology.

Key words: C-reactive protein, inflammation, atherosclerosis, pregnancy, obstetrics complications.

На протяжении XX века преобладали представления об атеросклерозе как о заболевании, обусловленном преимущественно нарушением метаболизма и транспорта липидов [10,12]. В 1948г в г. Фремингем, штат Массачусетс, США, под эгидой Национального Института Сердца, было начато масштабное изучение сердечно-сосудистого здоровья населения США. В настоящее время исследование охватывает три поколения людей и не имеет себе равных по продолжительности и величине когорты. За годы тщательного наблюдения за участниками исследования были выявлены основные факторы риска (ФР), ведущие к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): повышенное артериальное давление (АД), дислипидемия (ДЛП), курение, ожирение и др. [41]. Аналогичные факторы рассматриваются и в качестве

преморбидного фона для развития типичных акушерских осложнений, формирующих в настоящее время основные показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности: гестозов второй половины беременности и хронической плацентарной недостаточности [4,11,13,27].

Общность ФР свидетельствует о наличии причинно-следственной взаимосвязи между акушерскими осложнениями и ССЗ и, вероятно, некоторого сходства их патогенеза, что косвенно подтверждено результатами ряда эпидемиологических, клинико-лабораторных и патоморфологических исследований. Наиболее тяжелое акушерское осложнение — преэклампсия (гестоз второй половины беременности) ассоциировано с повышением частоты развития кардиоваскулярной патологии в дальнейшей

жизни и увеличением смертности от нее. В результате мета-анализа клинических исследований, охвативших > 198 тыс. женщин с указанием на преэклампсию в анамнезе, была установлена прямая взаимосвязь между риском ССЗ и тяжестью гестоза [16]. Морфологические изменения в сосудах у беременных с гестозом подобны таковым при начальных формах атеросклероза, и не исключено, что в основе развития этих процессов лежит аналогичный патогенетический механизм [4].

В последние годы заметно выросло понимание значимости воспалительного компонента в патогенезе ССЗ, а традиционные ФР кардиоваскулярной патологии были существенно дополнены результатами изучения роли провоспалительных медиаторов в развитии атеросклероза. Не вызывает сомнения, что существенную роль в атерогенезе, включая инициацию, развитие повреждения сосудистой стенки, нестабильность атеромы и возникновение тромботических осложнений, играет воспаление [12,46]. Воспалительная концепция патогенеза ССЗ предполагает, что атеросклероз — это длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда. Еще в XIX веке Р. Вирхов предположил, что “атероматоз интимы аорты есть хроническое воспаление”. Исследования последних десятилетий подтвердили эту точку зрения, и в настоящее время прогрессирование атеросклероза, особенно патогенез его осложненных форм, связывают не только с воздействием на сосудистый эндотелий липопротеинов низкой плотности (ЛНП), но и с развитием воспалительного ответа в пораженной области сосудистой стенки [2,10,44].

Хотя воспалительная теория атерогенеза основана на обнаружении в крови пациентов повышенных концентраций маркеров системной воспалительной реакции, пока не существует единого мнения об их роли в патогенезе атеросклероза, поскольку не установлено, являются ли эти вещества непосредственными участниками развития наблюдаемых изменений, или их повышение служит только индикатором воспаления, сопровождающего атеросклеротический процесс [12]. Новейшие фундаментальные исследования позволили определить, что увеличение концентрации медиаторов воспалительного ответа в биологических средах организма наблюдается при состояниях, в развитии которых роль воспаления ранее либо вообще не рассматривалась, либо не считалась определяющей (ожирение, гипергликемия, эмоциональный стресс и др.) [8]. Установлено, что во время беременности локальные процессы воспаления также играют ключевую роль, участвуя в регуляции плацентации. Показано, что в течение первых недель беременности децидуальную ткань матки инфильтрирует большое количество функциональных фагоцитов и лимфоцитов [29]; были обнаружены косвенные признаки повышения функциональной активности нейтрофилов

при физиологической беременности [17]. Известно также, что даже на нормальную беременность организм женщины реагирует иммунным воспалительным ответом и активацией системы комплемента [3,49]. Это указывает на то, что локальные воспалительные процессы в матке не ограничиваются областью повреждения (местом инвазии плодного яйца), и даже благоприятное течение беременности сопровождается формированием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в организме матери. Однако механизм формирования системного воспаления в ответ на нормально протекающую беременность не до конца ясен, а природа биологических закономерностей, лежащих в основе инициации однотипной системной воспалительной реакции при влиянии экзогенных инфекционных и неинфекционных эндогенных факторов, остается вопросом, который пока не решен. Не исключено, что развитие эндогенного ССВО провоцируется эпизодами гибели клеток вследствие иммунного конфликта между тканями матери и плодного яйца [9]. Следовательно, системная воспалительная реакция материнского организма на беременность может быть обусловлена естественными причинами генетической “чужеродности” плода, а филогенетически древние механизмы воспаления, регулируемые эндогенными гуморальными медиаторами, реализуются по единому механизму, вне зависимости от этиологии провоцирующего фактора. Согласно такому взгляду, неспецифическое воспаление рассматривается как единая многокомпонентная биологическая реакция, которая формируется *in vivo* в ответ на нарушение “чистоты внутренней среды” многоклеточного организма и появления в ней эндогенных патогенов [8].

В настоящее время все больше данных свидетельствуют о том, что при выраженной воспалительной реакции со стороны материнского организма возникают предпосылки для развития акушерских осложнений [4,13,18]. Поскольку взаимодействие между клетками трофобласта и материнскими тканями является ключевым моментом первого триместра беременности, неадекватный воспалительный ответ может служить одной из причин ее самопроизвольного прерывания, о чем косвенно свидетельствуют результаты изучения секреции провоспалительных цитокинов при невынашивании беременности. Установлено, что устранение дефицита прогестерона увеличивает количество регуляторных цитокинов, блокирующих воспалительный процесс, и способствует улучшению прогноза [6]. Вероятно, эволюционная целесообразность гестационных воспалительных изменений обусловлена необходимостью ликвидации нездорового потомства путем спонтанного аборта для поддержания генетической полноценности биологического вида [13]. Это подтверждается экспериментальными работами, в ходе кото-

рых установлены особенности процесса имплантации при патологии развития эмбрионов в виде отсутствия транскрипции генов, регулирующих ангиогенез, и быстрого возрастания транскрипции генов провоспалительных цитокинов [55]. Опубликованы данные, что усиление активности апоптоза периферических мононуклеаров (лимфоцитов и моноцитов) при беременности создает предпосылки для развития агрессивных реакций материнских клеток в отношении тканей плода и плаценты, приводя к формированию синдрома задержки роста плода [7].

Наиболее информативными маркерами воспаления в организме являются белки острой фазы. История их изучения началась в 1930 г с открытия В. Тиллетом и Т. Френсисом С-реактивного белка (СРБ, CRP), принадлежащего к эволюционно древнему, жизненно важному семейству белков — пентраксинов. Молекула СРБ состоит из пяти одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой [1,5]. Физико-химические свойства и специфические особенности пентамера позволяют считать его своеобразным вектором, активирующим функции всех клеток рыхлой соединительной ткани, которые непосредственно реализуют биологическую функцию воспаления [9].

Синтез СРБ запускается и контролируется целым рядом медиаторов, наиболее значимыми из которых являются цитокины. Промотор гена СРБ содержит регуляторные элементы, взаимодействующие с интерлейкинами (ИЛ) [5]. Регуляция синтеза белка осуществляется как на уровне транскрипции, так и на посттрансляционном уровне. Основным местом синтеза СРБ служат гепатоциты, повышение уровня белка начинается через 3–6 ч после изменения гомеостаза. Кроме того, функцию синтеза и секреции СРБ осуществляют мононуклеарные клетки периферической крови (моноциты и лимфоциты), активированные липополисахаридами грамотрицательных бактерий, ИЛ-1, ИЛ-6 и фактором некроза опухоли — альфа (ФНО α) [35].

СРБ — это мультифункциональный белок острой фазы, играющий важную роль в защите организма от чужеродных агентов при воспалениях, некрозах и аутоиммунных процессах. Исследования функциональной активности СРБ показали, что он способен связывать широкий спектр лигандов — компонентов микроорганизмов, токсинов, частиц поврежденных тканей, препятствуя их распространению. Продукты такого взаимодействия активируют систему комплемента по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и удаляя вредные продукты [1]. СРБ в значительных количествах поглощается нейтрофилами. Результатом протеолиза СРБ в фагосомах нейтрофилов становится выделение иммуноактивных низкомолекулярных пептидов, которые модулируют различные функции ней-

трофилов и макрофагов. Влияние СРБ на моноциты носит более выраженный провоспалительный характер, чем влияние на нейтрофилы. Учитывая решающую роль моноцитов в регуляции иммунных и неспецифических защитных реакций, опосредованное моноцитами влияние СРБ может не ограничиваться областью воспалительного очага, а принимать системный характер. Участие СРБ в аутоиммунных процессах реализуется через связывание с лигандами (фибронектином, ЛНП и др.), где данный белок выполняет функцию своеобразного “пластыря”, обеспечивая либо экранирование аутоантигенных детерминант, либо их разрушение, сопровождающееся утратой антигенных свойств [5].

Концентрация СРБ при воспалении увеличивается значительно — в десятки и сотни раз. Благодаря прямой связи между изменением уровня СРБ, тяжестью и динамикой клинических проявлений, данный белок является наиболее чувствительным и специфичным клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза, получившим широкое распространение при мониторинге и контроле эффективности лечения бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных, онкологических заболеваний, хирургических осложнений. Различные патологические состояния по-разному повышают уровни СРБ. Вирусные инфекции, метастазирование опухолей, вялотекущие хронические заболевания повышают концентрации СРБ до 10–30 мг/л. При бактериальных инфекциях, обострении хронических воспалительных заболеваний, повреждении тканей при хирургических операциях, остром инфаркте миокарда (ОИМ) его количество возрастает до 40–100 мг/л. Тяжелые генерализованные инфекции, ожоги, сепсис повышают СРБ почти запредельно — до 300 мг/л и более [1,12].

В современном акушерстве изучение биохимических посредников, являющиеся индикаторами воспаления, в т.ч. СРБ, необходимо для прогноза изменений в шейке матки в предродовой фазе преждевременных родов [32]. Было установлено увеличение содержания СРБ в околоплодных водах у женщин с клинической картиной угрозы прерывания беременности [54]; высокий уровень СРБ в крови матери может быть следствием асептического воспаления хориона или амниотической жидкости [34]. Определение этого маркера в ряде случаев позволяет предположить наличие латентного очага инфекции и оказывается полезным для уточнения этиологии осложненного течения беременности. В частности, при исследовании концентраций СРБ у 150 беременных с анемией было установлено, что хроническая инфекция является фактором, способствующим развитию данного осложнения при отсутствии железодефицитного состояния [57].

Значительное повышение концентрации маркеров воспалительного ответа, в т.ч. СРБ, достаточно четко указывает как на диагноз, так и на эффективность лечения. Однако результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что столь привычная ассоциация понятий воспаление – инфекция уже не может быть признана достаточной. Процессы асептического воспаления протекают в организме почти постоянно и являются частью биологической функции гомеостаза – поддержания динамического постоянства внутренней среды. Считается, что воспаление является неспецифической реакцией организма, которая формируется в ответ на появление во внеклеточной среде не только экзогенных (инфекционных), но и эндогенных патогенов – макромолекул белка, которые по физико-химическим параметрам не являются физиологичными компонентами сыворотки крови. Любой эндогенный патоген, который не может быть профильтрован через гломерулярную мембрану нефрона, будет удален путем фагоцитоза. Основное доказательство биологической реакции воспаления – активации фагоцитов – провоцируется также деструкцией тканей, аутоиммунными процессами, острым и хроническим стрессом вследствие психоэмоциональных воздействий, чрезмерной физической нагрузки (ФН), гипоксии, интоксикации и т. д. Механизм развития воспалительной реакции под действием эндогенных (асептических) и экзогенных (инфекционных) патогенов является единым [8]. Согласно данной концепции, невысокие концентрации СРБ, постоянно присутствуют в кровотоке, не являясь специфическим указанием именно на инфекционный процесс. Считается, что повышение СРБ в плазме крови в пределах 10 мг/л как “субклинический интервал” связано с иницированием накопления в межклеточной среде флогенов (инициаторов воспаления) – эндогенных молекул большой молекулярной массы, не имеющих функционального значения. Инфицирование же организма экзогенными бактериальными патогенами большой молекулярной массы является причиной повышения концентрации СРБ > 10 мг/л и возрастания ее в острой фазе воспаления многократно (“клинический интервал”) [9].

Представления о диагностических возможностях СРБ существенно расширились после первых публикаций в 1994–1997 гг. об открытии и использовании нового высокочувствительного метода измерения его концентраций (hs – high sensitive, hsCRP). Метод позволяет определять базовую концентрацию белка – уровень, стабильно выявляемый у практически здоровых лиц и у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Интервал физиологических (“нормальных”) значений СРБ в сыворотке крови сформирован при обследовании здоровых

добровольцев, доноров и представителей разных популяций [8]. Работы, проведенные в разных областях клинической медицины, показали, что уровень СРБ у здоровых людей не превышает 5 мг/л, но в большинстве случаев регистрируется более низкая экспрессия hsCRP, подверженная возрастной динамике: от 0,17–0,20 мг/л у детей 8–12 лет до 0,47–1,34 мг/л у взрослых 18–60 лет; при этом половые различия отсутствовали [5,8].

Массовые измерения уровней СРБ методом высокочувствительного анализа, проведенные в последнее десятилетие для целей лабораторной клинической диагностики, привели к новым представлениям о его диагностической ценности. Установлено, что повышение базового уровня hsCRP наблюдается при диабете (СД), артериальной гипертензии (АГ), интоксикации, уремии, низкой физической активности (НФА), депрессии, приеме оральных контрацептивов, заместительной гормонотерапии (ЗГТ) в постменопаузе [1,37,39,51]. На уровень СРБ влияют и социально-экономические факторы, однако механизм, ответственный за социодемографическую обусловленность, пока не ясен [43]. Регрессия сывороточных концентраций hsCRP в процессе лечения пациентов рассматривается в качестве критерия эффективности терапии [20,36,38,50].

Многочисленными исследованиями установлено, что измерения базовых уровней СРБ имеют прогностическое значение. С середины 1990-х годов активно изучается значение определения hsCRP как предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [24]. Малоактивное воспаление, которое обнаруживают по изменению hsCRP, позволяет прогнозировать риск развития атеросклеротических осложнений, в частности ОИМ и инсульта (МИ), при этом подчеркивается, что чем выше содержание hsCRP, тем больше вероятность сердечно-сосудистой катастрофы [1,14,46]. В ряде крупных, проспективных, эпидемиологических исследований выявлена также значимость определения hsCRP для оценки риска развития АГ у лиц с нормальным артериальным давлением (АД) [22,30,52]. Современные представления об участии данного белка в патогенезе вышеперечисленных видов патологии предполагают, что уровень hsCRP отражает хроническое внутрисосудистое воспаление, наличие которого проспективно свидетельствует о риске заболеваний и их осложнений. Поэтому в оценке риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), АГ, а также СД у видимо здоровых людей уровень СРБ в настоящее время рассматривается, наряду с традиционными ФР, как независимый предиктор заболеваний и их осложнений [2,12,15,19,28,33,40,43,44]. Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) рекомендует следующие критерии оценки соотношения уровня hsCRP и кардиоваскулярного риска:

hsCRP < 1 мг/л — риск низкий; 1–3 мг/л — риск средний и > 3 мг/л — риск высокий [2,12,46]. Эксперты считают, что данный тест может быть использован у всех практически здоровых взрослых лиц с целью выделения группы пациентов, которым необходимо проведение превентивного лечения. Наряду с этим, определение hsCRP может стимулировать пациента к изменению образа жизни и отказу от вредных привычек. Дозированные ФН, нормализация массы тела (МТ), некоторые варианты диеты, даже использование витаминов и умеренный прием алкоголя приводят к снижению уровня hsCRP и кардиоваскулярного риска, хотя не все исследования подтверждают практическую значимость подобного рода мероприятий [14,21,23,31,42,53].

Большое количество научно-практических исследований, посвященных клинко-диагностическому значению определения СРБ, объясняется как его высокой информативностью, так и длительной, перешагнувшей 75-летний рубеж, историей применения в медицинской практике, которая изобилует неожиданными результатами и открывает новые возможности применения этого, казалось бы, хорошо известного, теста [12]. Однако определение hsCRP для прогнозирования, оценки степени риска осложнений и эффективности проводимого лечения используется главным образом в кардиологии, но не в иных разделах клинической медицины [9]. В то же время интересной находкой оказалось повышение базового уровня СРБ в плазме крови при состоянии, которое по своей природе не является патологическим — физиологической беременности на всем ее протяжении [25,58]. Наблюдения авторов, основанные на результатах обследования 116 пациенток в возрасте 18–40 лет, также позволили установить, что уже в ранние сроки беременности (7–12 недель) концентрация hsCRP в сыворотке крови — $4,45 \pm 0,20$ мг/л, значительно превышает уровень белка у небеременных женщин — $1,17 \pm 0,35$ мг/л ($p < 0,01$). Обязательным условием для проведения исследования являлось отсутствие у женщин активных очагов инфекции, для определения концентрации СРБ использовался метод иммунотурбидиметрии с помощью стандартных наборов реактивов производства фирмы Dia-Sys (Германия). Следовательно, клинко-диагностическое значение исследования концентрации СРБ в кровотоке, безусловно, существенно больше имеющих на сегодняшний день представлений. В частности, целесообразность изучения данного маркера при беременности определяется необходимостью понимания базисных механизмов формирования акушерской и перинатальной патологии, что требует, прежде всего, исследования физиологических процессов, характеризующих изменения в организме женщины, обусловленные беременностью, одним из которых является малоизученный системный воспалительный ответ.

Определенное сходство патогенеза акушерской и кардиоваскулярной патологии, косвенно подтвержденное результатами эпидемиологических, клинко-лабораторных и морфологических исследований, диктует целесообразность изучения маркеров воспалительного ответа как для прогнозирования и доклинической диагностики, так и для оценки степени тяжести гестационных осложнений.

Единичные работы, исследующие экспрессию СРБ при беременности, указывают на то, что увеличение его содержания является тестом нежелательных последствий. Повышение уровня hsCRP в крови беременных > 5,3 мг/л является ФР развития инсулинорезистентного гестационного СД, формирование которого не ассоциировано с индексом МТ [48].

Исследования позволили установить диагностическую ценность определения hsCRP при осложненном течении ранних сроков гестации: у женщин с частичной отслойкой плодного яйца экспрессия СРБ была существенно выше ($7,12 \pm 0,79$ мг/л), чем при физиологическом течении первого триместра беременности ($4,38 \pm 0,24$ мг/л, $p < 0,05$).

Масштабное исследование с участием беременных было проведено в рамках проекта Viva в 1999–2002 гг. в Массачусетсе (США), где было установлено, что повышенный (в сравнении с контролем) уровень СРБ в ранние сроки беременности может служить прогностическим признаком ее досрочного прерывания. При этом наиболее высокие показатели имели женщины с минимальным сроком гестации (5–19 недель), а экспрессия СРБ > 8 мг/л достоверно указывала на высокий риск невынашивания беременности [47]. Несколько иные результаты были получены при установлении прямой связи между физиологическим повышением уровня СРБ при беременности и сроком гестации (в среднем 7–9 мг/л к 22 неделям). В 95 % случаев неосложненной беременности концентрация СРБ была относительно высокой, но не > 15 мг/л [58].

В современной научной литературе имеются единичные работы, рассматривающие hsCRP в качестве предиктора и маркера степени тяжести гестоза второй половины беременности. Отмечено повышение уровня СРБ у беременных с АГ [45], а использование многофакторного анализа показало, что при преэклампсии и эклампсии уровень АД достоверно коррелирует с содержанием СРБ [56].

В ходе проспективного исследования, проведенного для уточнения роли воспаления в патогенезе гестоза, установлено, что повышение концентрации hsCRP в I триместре беременности ($4,6$ мг/л vs $2,3$ мг/л в контроле) в дальнейшем сопряжено с риском развития преэклампсии у женщин с избыточной МТ [59]. Однако данные литературы свидетельствуют, что уровень СРБ

всегда ассоциирован со степенью ожирения (достоверное и независимое взаимоотношение между СРБ и ожирением установлено в процессе диетотерапии и снижения МТ) и дают основания полагать, что секретируемый адипоцитами ИЛ-6 является фактором стимуляции синтеза СРБ гепатоцитами [9].

Таким образом, на основании анализа имеющейся отечественной и зарубежной литературы, можно заключить, что системный воспалительный ответ является важной составляющей патогенеза гестоза и невынашивания беременности. Но четкого представления о его роли в механизме формирования акушерских осложнений на сегодняшний день не существует, поскольку элементы системного воспаления прослеживаются даже при физиологической беременности. Одновременно выявляемые изменения убедительно свидетельствуют, что патологическая беременность может развиваться вследствие декомпенсации систем, регулирующих воспалительный ответ в организме матери. Объективным, хотя и косвенным маркером этих процессов, является повышение экспрессии неспецифического, высокочувствительного индикатора — СРБ в субклиническом интервале.

В настоящее время метод определения hsCRP получил широкое распространение в клинической медицине (но не в акушерстве) в силу ряда причин: метод прост и применим даже в амбулаторных усло-

виях; результаты определения hsCRP в свежей, хранившейся и даже замороженной плазме (сыворотке) практически не различаются. В отличие от короткоживущих цитокинов, для которых характерны суточные колебания концентраций, уровни СРБ стабильны из-за длительного периода полувыведения данного белка из организма. Метод определения hsCRP стандартизован (имеются стандарты, аттестованные ВОЗ, и надежные контрольные материалы) [1].

Помимо высокой информативности, определение hsCRP имеет экономические преимущества и может использоваться для скрининг-обследования. Существующие экспресс-тесты для измерения уровня hsCRP, позволяющие получить результат через 3 мин. (лабораторные тесты — через 24–48 ч), создают возможность разгрузить больничные лаборатории и значительно уменьшают стоимость исследования [26].

Дальнейшее изучение роли системного воспаления в физиологии и патологии беременности является перспективным направлением развития современной акушерской науки и практики. Более тонкое понимание патогенеза гестационных осложнений позволит осуществлять эффективную превентивную коррекцию акушерской патологии, основанную на четких и достоверных представлениях о времени развития и механизмах возникновения патологических изменений в организме женщины.

Литература

1. Вельков В.В. С-реактивный белок — “золотой маркер”, многозначительный и незаменимый. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза: С-реактивный белок, холестерин, аполипопротеины. Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН 2005; 47 с.
2. Верткин А.Л., Е.А. Прохорович, Т.В. Кульниченко. Роль статинов в лечении больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Фарматека 2006; 20(135): 63–9.
3. Киншт Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М., Верещагин И.П. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция. Вестн. интенс тер 1999; 2: 23–8.
4. Макария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: МИА 2006; 448 с.
5. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р: роль в иммунорегуляции. Иммунология 1998; 4: 4–11.
6. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю. Прогестерон-обусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности. Ж акуш жен бол 2004; 53(вып. 4): 59–61.
7. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Посисеева Л.В., Веденеева М.В. Регуляция FAS-индуцированного апоптоза мононуклеарных клеток периферической крови и плаценты при задержке развития плода. Цитокины и восп 2006; 5(3): 10–5.
8. Титов В.Н., Осипов С.Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот. Москва 2003; 279 с.
9. Титов В.Н. С-реактивный белок — тест нарушения “чистоты” межклеточной среды организма при накоплении “биологического мусора” большой молекулярной массы. Клин лаб диаг 2008; 2: 3–14.
10. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике. Cons med 2003; 5(5): 247–50.
11. Чембарцева И.В. Течение и исходы родов у женщин с экстрагенитальной и акушерской патологией. Наука производству 2005; 4: 38–9.
12. Шевченко О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии. Лаборат мед 2003; 6: 3–6.
13. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТек 2002; 432 с.
14. Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary Fiber and C-Reactive Protein: Findings from National Health and Nutrition Examination Survey Data. J Nutr 2004; 134: 1181–5.
15. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, et al. Cardiovascular and Metabolic Risk. Soy Consumption, Markers of Inflammation, and Endothelial Function. A cross-over study in postmenopausal women with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2007; 30: 967–73.
16. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 335: 974–85.
17. Belo L, Santos-Silva A., Rocha S, et al. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. Eur. J Obst Gynec Reprod Biol 2005; 123: 46–51.
18. Bretelle F, Sabatier F, Shojai R, et al. Avancées dans la physiopathologie de la pré-éclampsie: place de la réponse inflammatoire. Gynec Obst Fert 2004; 32(6): 482–9.

19. Brooks N, Layne E, Gordon PL, et al. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci* 2006; 4(1): 19–27.
20. Campia U, Matuskey LA, Panza JA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation with pioglitazone improves endothelium-dependent dilation in nondiabetic patients with major cardiovascular risk factors. *Circulation* 2006; 113(6): 867–75.
21. Carroll MF, Schade D.S. Timing of antioxidant vitamin ingestion alters postprandial proatherogenic serum markers. *Circulation* 2003; 108(1): 24–31.
22. Chae CU, Lee RT, Rifai N, et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399–403.
23. Chan DC, Watts GF, Barrett P.H. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem* 2002; 48(6) Pt.1: 877–83.
24. Cook NR, Buring JE, Ridker P.M. The Effect of Including C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction Models for Women. *Ann Intern Med* 2006; 145: 21–9.
25. Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain, Behav Imm* 2007; 21(3): 343–50.
26. Dahler-Eriksen BS, Lauritzen T, Lassen JF, et al. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clin Chem* 1999; 45(4): 478–85.
27. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
28. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1799–805.
29. Egawa H, Fujiwara H, Hirano T, et al. Peripheral blood mononuclear cells in early pregnancy promote invasion of human choriocarcinoma cell line, BeWo cells. *Hum Reprod* 2002; 17(2): 473–80.
30. Engstrom G, Janson L, Berglund G, et al. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation-sensitive plasma proteins. *Arterios Thromb Vas Biol* 2002; 22: 2054–8.
31. Erlinger TP, Miller ER, Charleston J, Appel LJ. Inflammation modifies the effects of a reduced-fat low-cholesterol diet on lipids: results from the DASH-sodium trial. *Circulation* 2003; 108(2): 150–4.
32. Facchinetti F, Paganelli S, Vetrurini P, et al. Mediatory biochimici delle modificazioni cervicali nel parto pretermine. *G Ital Obstet e Ginecol* 2006; 28(1–2): 11–5.
33. Folsom AR, Grundy SM, Ballantyne CM. C-Reactive Protein: Basic and Clinical Research Needs. *NHLBI Workshop Report*, July 10–11, 2006.
34. Gojnic M, Fazlagic A, Pervulov M, et al. The significance of C-reactive protein in the diagnosis of fetal tachycardia and therapy of chorioamnionitis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32(2): 114–6.
35. Haider DG, Leuchten N, Schaller G, et al. C-reactive protein is expressed and secreted by peripheral blood mononuclear cells. *Clin exper immun* 2006; 146(3): 533–9.
36. Hsu PY, Lin CL, Yu CC, et al. Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients – a prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004; 17(5): 693–700.
37. Hudgins LC, Parker TS, Levine DM, et al. A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers. *J Lipid Res* 2003; 44(8): 489–98.
38. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 45(6): 1088–93.
39. Koh KK, Schenke WH, Wacławski VA, et al. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105(13): 1531–3.
40. Kon H, Nagano M, Tanaka F, et al. Association of Decreased Variation of R-R Interval and Elevated Serum C-Reactive Protein Level in a General Population in Japan. *Intern Heart J* 2006; 47(6): 867–76.
41. Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, et al. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154(3): 529–37.
42. McVeigh BL, Dillingham BL, Lampe JW, Duncan AM. Effect of soy protein varying in isoflavone content on serum lipids in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2): 244–51.
43. Nazmi A, Victora CG. Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies. *BMC Public Health* 2007; 7: 212.
44. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Eng J Med* 2004; 351(25): 2599–610.
45. Paternoster DM, Fantinato S, Stella A, et al. C-reactive protein in hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Appl Thromb/Hemost* 2006; 12(3): 330–7.
46. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
47. Pitiiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, et al. Plasma C-Reactive Protein in Early Pregnancy and Preterm Delivery. *Am J Epidemiol* 2005; 162(11): 1108–13.
48. Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paed Perin Epidemiol* 2004; 18(5): 377–84.
49. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 499–506.
50. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352(1): 20–8.
51. Ropponen A, Aittomäki K, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Levels of serum C-reactive protein during oral and transdermal estradiol in postmenopausal women with and without a history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 142–6.
52. Sesso HD, Buring JE, Blake GJ, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945–51.
53. Sierksma A, van der Gaag MS, Kluft C, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(11): 1130–6.
54. Tarim E, Bagis T, Kilicdag EB, et al. Are amniotic fluid C-reactive protein and glucose levels, and white blood cell counts at the time of genetic amniocentesis related with preterm delivery? *J perinat med* 2005; 33(6): 524–9.
55. Tayade C, Black GP, Fang Y, Croy BA. Differential gene expression in endometrium, endometrial lymphocytes, and trophoblasts during successful and abortive embryo implantation. *J Immunol* 2006; 176(1): 148–56.
56. Ustun Y, Engin-Ustun Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J obst, gynec reprod biol* 2005; 121(2): 154–8.
57. Van den Broek NR, Letsky EA. Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(Suppl. 1): 247S–56.
58. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-Reactive Protein in Normal Pregnancy. *Obst Gynec* 1991; 77: 176–80.
59. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, et al. Obesity and Preeclampsia: The Potential Role of Inflammation. *Obst Gynec* 2001; 98: 757–62.

Поступила 26/05–2008

Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении

С.В. Недогода, И.Н. Барыкина, Т.А. Чаляби, Л.В. Бутрина, У.А. Брель, Г.В. Мазина, Е.А. Подольская

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

Obesity and arterial hypertension. Part II: features of antihypertensive therapy in obese patients

S.V. Nedogoda, I.N. Barykina, T.A. Chalyabi, L.V. Butrina, U.A. Brel, G.V. Mazina, E.A. Podolskaya

Vlgograd State Medical University. Vlgograd, Russia

Обзор посвящен особенностям антигипертензивной терапии (АГТ) при артериальной гипертензии на фоне ожирения. Особое внимание уделяется патогенезу повышения артериального давления при ожирении. Проведен анализ безопасности применения различных классов антигипертензивных препаратов у этой проблемной категории пациентов. Приведены данные о наиболее эффективных режимах АГТ на фоне назначения медикаментозных средств для снижения веса.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, сибутрамин, антигипертензивные препараты.

The review is devoted to the features of antihypertensive therapy (AHT) in arterial hypertension combined with obesity. Pathogenesis of blood pressure increase in obesity is emphasised. The authors analyse the safety of various antihypertensive medication classes in these patients. The most effective AHT schemes to combine with weight-reducing medications are described.

Key words: Obesity, arterial hypertension, sibutramine antihypertensive medications.

В настоящее время ожирение (Ож) является одной из наиболее важных междисциплинарных медицинских проблем. Оно служит одной из основных причин развития сахарного диабета 2 типа (СД-2), повышения артериального давления (АД) и гиперлипидемии (ГЛП). Каждое из этих состояний и тем более их сочетание значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как это было отмечено в исследовании PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study).

По данным Фременгемского исследования Ож, вероятно, играет основную роль в развитии гипертонической болезни (ГБ) у 78 % мужчин и 65 % женщин. Характер распределения жировой ткани – важный фактор в прогнозировании риска развития ССО при повышении АД на фоне Ож: при центральном (абдоминальном) типе Ож (ЦО или АО) он особенно неблагоприятен. АО диагностируется по отношению окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), которое при АО $> 0,95$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин. Все более очевидно, что сами жировые клетки играют важную роль в развитии артери-

альной гипертензии (АГ). Сегодня адипоциты рассматриваются не просто как “инертные” клетки для хранения энергии, а как клетки, которые продуцируют самые различные биологически активные субстанции, часть из которых обладает прессорными и провоспалительными эффектами. Особенно важен в этом плане лептин, который посредством активации симпатической нервной системы (СНС) и прямого действия на почки (усиление реабсорбции натрия) способствует повышению АД. Ож само по себе негативно влияет на структуру почечной ткани и повышает риск развития почечной недостаточности (ПН) и прогрессирования АГ. Также жировая ткань, обладая собственной ренин-ангиотензиновой системой (РАС), может активно продуцировать ангиотензин (АТ).

Эксперименты на животных и клинические исследования не только подтвердили причинно-следственную связь между повышением АД и Ож, но и определили механизмы этой связи [22,40,53]. Гиперинсулинемия (ГИ), гиперлептинемия, гиперкортизолемиа, почечная дисфункция, измененные

структура и функция сосудов, повышенная активность СНС и РАС, снижение активности натрийуретического гормона являются основными факторами в развитии АГ на фоне Ож [33,51,56].

Рассмотрим более подробно основные механизмы формирования АГ при Ож:

Изменения почечной гемодинамики. Диета, содержащая много жиров, приводит к повышению реабсорбции натрия в почках, а снижение веса — увеличивает его экскрецию. Продemonстрирована прямая связь между повышением массы тела (МТ) и задержкой натрия [5,49,51]. Еще одним механизмом задержки натрия и жидкости в организме [49] при АГ на фоне Ож является активация РАС [56], симпато-адреналовой системы (САС) и ГИ [53]. На начальном этапе развивается компенсаторное снижение почечного сосудистого сопротивления, происходит повышение тока плазмы через почки, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что частично препятствует усиленной реабсорбции натрия. Однако впоследствии на этом фоне усиливается продукция АТ II и цитокинов в сочетании с активацией САС. У пациентов с Ож отмечается неадекватно низкий натрийуретический ответ на нагрузку физиологическим раствором при повышении АД или внутриклубочкового давления [22]. Указанные адаптационные изменения усиливают “стресс” стенок клубочков и на фоне других факторов риска (ФР) — гиперлипидемия и гипергликемия, достаточно быстро приводят к развитию гломерулосклероза, протеинурии, микроальбуминурии (МАУ) и функциональной недостаточности нефронов. Ранняя почечная гиперфильтрация при Ож сравнима с таковой при СД 1 типа.

Структурные изменения в почках. Параллельное увеличение частоты Ож и ПН, в дополнение к тесной связи между ним и СД-2, АГ позволило сделать вывод о том, что Ож является причиной, по крайней мере, половины всех случаев ПН в США.

Структурные изменения, происходящие в почках вследствие Ож, средний индекс МТ (ИМТ) составил $41,7 \text{ кг/м}^2$, были детально изучены в крупном ретроспективном исследовании с привлечением результатов 6800 биопсий почек. На фоне Ож развивался особый вариант гломерулопатии с фокальным сегментарным гломерулосклерозом и увеличением самих клубочков. В то же время на этом фоне отмечаются меньшая частота развития нефротического синдрома, менее выраженные проявления сегментарного склероза и больший размер клубочков. Считается, что эти изменения также обусловлены сопутствующей патологией, прежде всего АГ и дислипидемией. Завершившееся клиническое исследование German WHO MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) показало, что рост частоты МАУ был достоверно выше у лиц с более высоким отношением ОТ/ОБ. Вероятность развития МАУ

у пациентов с ЦО была такой же, как у больных с АГ.

Повышение внутрипочечного давления играет важную роль в задержке натрия, в основном за счет замедления скорости тубулярного тока [5,36,50]. Многочисленные исследования показали, что при Ож у животных и человека увеличивается вес почек, что связано с пролиферацией эндотелиальных клеток, накоплением интраклубочковой жидкости и отложения солей гиалуроновой кислоты в матриксе и мозговом слое почек. Эти отложения в плотно инкапсулированной почке приводят к механическому повышению внутрипочечного давления. В экспериментах на животных гидростатическое давление интерстициальной жидкости повышается до 19 мм рт.ст. у экспериментальных собак с Ож по сравнению с 9–10 мм рт.ст. у животных без Ож. Это повышение давления и объема вызывают паренхиматозный пролапс и обструкцию при оттоке мочи, замедляя интраклубочковый ток и повышая почечную реабсорбцию натрия (особенно в петле Генле), что приводит к компенсаторной вазодилатации в почках, повышению СКФ и стимуляции РАС. Но увеличение объема жидкости лишь не на долгий период может обеспечить поддержание нормальной концентрации натрия в крови. Однако, постоянная гломерулярная гиперфильтрация в комбинации с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), ГЛП и АГ быстро приводят к развитию гломерулосклероза и ПН.

Активация САС. Механизмы и последствия гиперактивации САС носят разноплановый характер — инсулинорезистентность (ИР), усиление афферентной иннервации почек с повышением внутрипочечного давления, приводящего к активации почечных механорецепторов, повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК), АТ II, лептина; потенцирование чувствительности центральных хеморецепторов и нарушение барорефлекторной регуляции [20,33,53].

Установлено, что высококалорийная диета при Ож повышает уровень норадреналина в плазме крови и стимулирует прессорный ответ при изометрических нагрузках и в ортостазе. Активация САС мышечной и почечной тканей при Ож подтверждена микронейрографическим методом. При этом снижение веса уменьшает симпатическую активность. Интересно, что препараты, подавляющие центральную симпатическую активность, вызывают большее снижение АД у пациентов с Ож, чем у пациентов без Ож [54]. Экспериментальные данные показали, что у собак, которых кормили высококалорийными продуктами, комбинированная блокада β - и α -рецепторов снижала АД в значительно большей степени у экспериментальных животных с Ож по сравнению с животными без Ож. Клонидин, стимулирующий центральные α_2 -адренорецепторы и уменьшающий активность САС на периферии, способствует более выраженно-

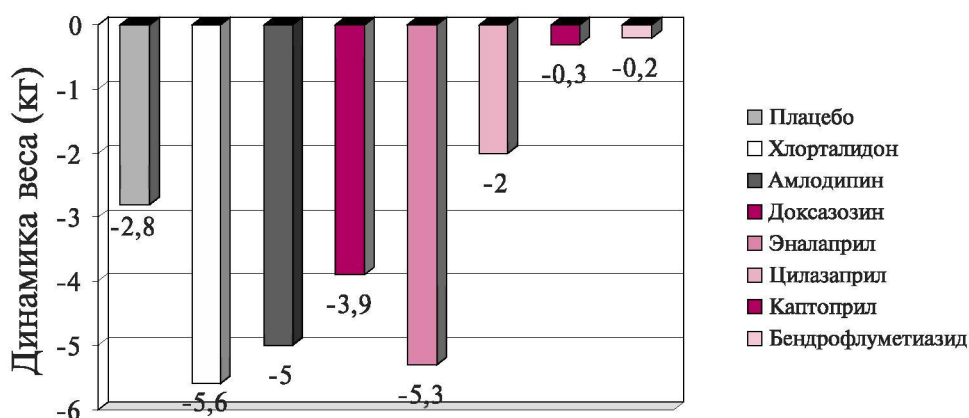


Рис. 1 Изменение веса при терапии АГП (мета-анализ). Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? J Hypertens 2001;19:667-74.

му ее подавлению и снижению АД у собак, находящихся на высококалорийной диете. Аналогичные данные были получены на людях.

ИР. В настоящее время ГИ рассматривают как ключевой фактор в развитии АГ при Ож. Известно, что при Ож значительно повышается уровень инсулина, что обусловлено необходимостью поддержания метаболизма углеводов и ЖК на более высоких уровнях, причем это происходит на фоне ИР периферических тканей [21], и она имеет селективный характер (не все ткани становятся резистентными к инсулину). Данные о способности инсулина вызывать задержку натрия противоречивы [22,24].

В экспериментальных исследованиях было показано, что ГИ повышает уровень за счет влияния инсулина на активность РАС и тромбоксана А₂.

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить о том, что при ИР нарушается инсулин-опосредованная вазодилатация, что способствует повышению АД [29].

У здоровых людей, введение инсулина стимулирует эндотелин-1 (ЭД-1) и оксид азота (NO), а у лиц с повышенным АД, снижение инсулин-опосредованной вазодилатации сопровождается уменьшением продукции эндотелиального NO.

Резистин. Резистин — недавно открытый белок, играет важную роль в развитии ИР, и может быть, связующим звеном между Ож и развитием СД. Показано, что полиморфизм гена резистина является независимым фактором-предиктором повышения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) у пациентов с СД-2 — лица с GG генотипом чаще имеют повышение АД. Другие исследования, показали, что полиморфизм одного нуклеотида служит мощным предиктором нарушенной чувствительности к инсулину. Поэтому предположили, что этот некодирующий нуклеотид в гене белка резистина может влиять на чувствительность к инсулину при Ож.

СЖК. Известно, что высокий уровень СЖК повышает АД за счет гиперсимпатикотонии или вазоспастического эффекта из-за стимуляции α-

адренергических рецепторов [48]. При висцеральном Ож в печень поступает слишком много СЖК, что активирует печеночные афферентные пути, повышает активность САС и способствует развитию ИР [3]. При Ож содержание СЖК в ~ 2 раза выше, чем у людей без Ож. В эксперименте показано, что введение олеиновой кислоты в портальную систему повышает АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), но этот эффект отсутствует на фоне адренергической блокады. Интересно, что инфузия СЖК в портальную систему циркуляции вызывает большее повышение АД, чем системная инфузия, что подтверждает важную роль афферентных путей в печени.

Лептин. Лептин — пептид, состоящий из 167 аминокислот и играющий важную роль как в патогенезе Ож, так и АГ, что связано с наличием у него различных механизмов прессорного эффекта [30,32]. Лептин секретируется белыми адипоцитами, и его уровень (в норме 5–15 мг/мл) прямо коррелирует с количеством жировой ткани и всегда повышен у людей с Ож. У женщин уровень лептина выше, чем у мужчин, однако, это различие объясняется не только количеством жировой ткани. Лептин проходит через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему посредством эндоцитоза, где он связывается с рецепторами (Ob-R) в латеральной и медиальной областях гипоталамуса. Ob-Rb рецептор рассчитан на всю аминокислотную цепочку лептина с длинным внутриклеточным карбоксильным концом пептидной цепи. Ob-Ra, Ob-Rc и Ob-Rd — белковые рецепторы с коротким внутриклеточным концом цепи. Ob-Re — рецептор без трансмембранной части и предназначен для связывания и инактивации циркулирующего лептина. Связывание лептина с рецепторами вызывает их активацию, которая обеспечивает регуляцию энергетического баланса через снижение аппетита и повышение энерготрат за счет стимуляции САС [23]. Данные о том, что лептин снижает потребление пищи и регулирует МТ подтверждены как экспериментально, так

Таблица 1

Потенциальные возможности АГП при ожирении. (Reisin E. Hypertension premier, ed. ANH, 1990; p 417)

Группа препаратов	«+» при ожирении	«-» при ожирении
Д	Диурез, натрийурез, снижение СВ и ОПС	Повышение ТГ, ЛНП, ИР
β-АБ	Снижение активности САС и СВ	Повышение ТГ, ЛНП, ИР
Центрального действия	Снижение активности САС, ИР и ОПС	Седация, прибавка веса, задержка жид-ти
α-АБ	Снижение липидов, ИР и ОПС	Ортостатическая гипотония
АК	Диурез, снижение ИР, ОПС, ГЛЖ	Отеки
ИАПФ	Снижение ИР, ОПС, ГЛЖ	Кашель

Примечание: ОПС - общее периферическое сопротивление; СВ – сердечный выброс.

и клинически. При нарушенной способности синтезировать лептин или имеющих мутации рецепторов к лептину всегда развивается тяжелое Ож. В эксперименте было показано, что внутривенное и интрацеребровентрикулярное введение лептина повышает симпатическую активность в почках, надпочечниках и бурой жировой ткани в течение 2–3 ч после инфузии [46]. Однократное введение лептина у животных вызывает незначительное и быстрое повышение АД, в то время как его длительные инфузии сопровождаются значительным и длительным повышением АД [23]. Отсутствие существенного подъема АД можно объяснить сопутствующей стимуляцией НО, которая, в свою очередь нивелирует прессорный эффект [28]. Альтернативным объяснением служит то, что симпатический эффект лептина на периферическую вазоконстрикцию вероятно недостаточен для значительного повышения АД, в то время как основной прессорный эффект лептина осуществляется через СНС, вызывая незначительную задержку натрия и АГ. Повышение АД при введении лептина развивается очень медленно и происходит, несмотря на снижение потребления пищи. Гипертензивный эффект лептина усиливается при эндотелиальной дисфункции, которая практически всегда имеет место при Ож. В эксперименте показано, что прессорный эффект лептина полностью исчезает на фоне α- и β-адренергической блокады [46].

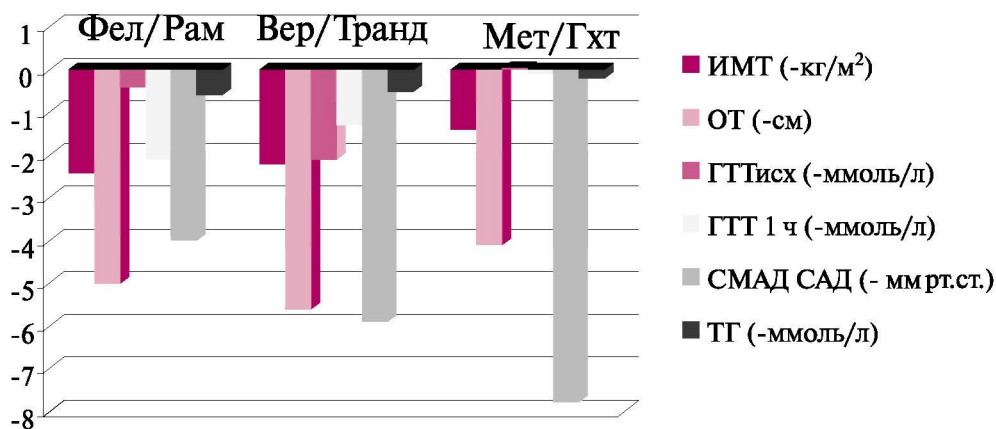
В настоящее время активно обсуждается вопрос о селективной лептиновой резистентности [15]. Пациенты с Ож продолжают “переедать”, несмотря на свой повышенный уровень лептина, что свидетельствует о нарушении у них механизма обратной связи. По этой же причине у них развивается АГ [52].

Жировая ткань и активность РАС. При Ож происходит активация РАС, несмотря на увеличение объема жидкости и задержку натрия. Прежде всего необходимо отметить значительное повышение содержания альдостерона [19], что может быть связано с выделением специфического печеночного фактора (возможно ЖК), оказывающего стимулирующее влияние на его синтез. Одновременно присутствует взаимосвязь между уровнем АТ II, активностью ренина (АРП) и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) плазмы с ИМТ [8].

В многочисленных работах изучалось влияние снижения МТ на активность РАС. В краткосрочном исследовании [51] оценивали эту взаимосвязь у 25 пациентов с Ож, находящихся на гипокалорийной диете с ограничением потребления соли в течение 12 нед.; обнаружено, что на этом фоне имело место умеренное снижение АРП, альдостерона и среднего АД. При этом степень снижения уровня АРП и среднего АД, но не альдостерона, прямо коррелировала с уменьшением веса. Эти результаты позволили высказать предположение, что потеря веса сопровождается снижением АРП и альдостерона, что является основой нормализации АД.

Известно, что жировая ткань обладает собственной РАС, которая играет важную роль в функционировании этой ткани. Адипоциты способны синтезировать все компоненты РАС. Они также стимулируют рецепторы АТ II, повышая их аффинность к паракринному АТ II. Не исключено, что локальный АТ может быть фактором роста жировых клеток. Показано, что при повышенном уровне 11β-гидроксистероидной дегидрогеназы (ГСД), участвующей в процессе образования кортизола, развивается АГ со всеми признаками метаболического синдрома (МС). У женщин с Ож выявлена гиперэкспрессия гена, кодирующего ренин, АПФ и рецепторы к АТ II подкожной абдоминальной жировой ткани [18]. Несмотря на факт, что экспрессия гена ангиотензиногена меньше при Ож, повышенный уровень АТ II в системной циркуляции может возникать из-за излишней массы жировой ткани, приводя к повышению АД.

Натрийуретический пептид (НУП). Натрийуретическая пептидная система состоит из предсердного натрийуретического пептида (ПНП), мозгового натрийуретического пептида (МНП) и С-типа натрийуретического пептида (СНП), каждый из которых кодируется отдельными генами. Они синтезируются преимущественно в сердце, мозге и почках и работают через специфические рецепторы: NPr-A, NPr-B и NPr-C. НУП регулируют объем плазмы, уровень натрия (через почечные механизмы) и величину АД (уменьшение симпатического влияния на периферические сосуды), активность барорефлекса, снижают порог активации вагуса, уменьшают тахикардию и вазоконстрикцию, возникающие из-за пониженного объема внеклеточной жидкости.



Примечание: ГТТ — глюкозо-толерантный тест.

Рис. 2 Исследование NOS (Circulation 2007;115:1991-8).

Таким образом, НУП играет важную роль в генезе АГ, благодаря своим натрийуретическому, вазодилатационному эффектам, а также подавлению активности САС и РАС.

У трансгенных мышей с гиперэкспрессией гена ПНП определяется более низкий уровень АД, в то время как у животных с инактивируемым геном ПНП развивается натрий-зависимая АГ.

Отмечено, что при Ож имеет место гиперэкспрессия NPr-C рецепторов в жировой ткани, что предрасполагает к задержке натрия и повышению АД. Показано, что уровень ПНП в плазме снижен у лиц с повышенным АД и Ож по сравнению с лицами с нормальным АД и Ож. В первой группе также наблюдается более выраженный ответ на введение экзогенного ПНП, проявляющийся в более выраженном снижении АД, усиленном натрийурезе и повышенном уровне циклического гуанозинмонофосфата в моче [12]. Эти эффекты более выражены, если пациенты находятся на гипокалорийной диете даже в течение короткого промежутка времени. Прирост активности ПНП в ответ на солевую нагрузку снижен при Ож, также как и уровни ренина плазмы и альдостерона. В эксперименте было показано, что уменьшение МТ при Ож на 40 % в результате гипокалорийной диеты сопровождается значительным повышением уровня циркулирующего ПНП и снижением содержания ренина в плазме. Выявлена связь между промотором гена NPr-C в положении 55, повышением АД и снижением уровня ПНП в плазме у лиц с повышенным АД и Ож [42].

Естественно, что все описанные выше гуморальные нарушения при АГ и Ож приводят к изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы:

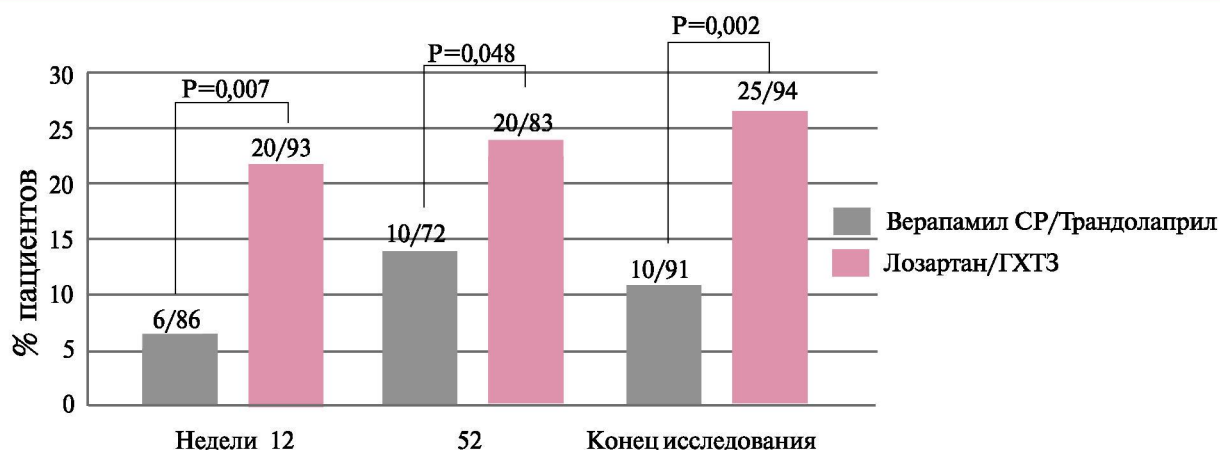
Сосудистые изменения. При Ож изменения происходят на клеточном и молекулярном уровнях, приводя к повышению сосудистого тонуса [35]. Инсулин обладает свойствами вазодилататора за счет способности подавлять потенциалозависимый поток ионов Ca^{2+} . Это приводит к стимуляции транспорта глюкозы и ее фосфорилирования с обра-

зованием глюкозо-6-фосфата, который потом активирует транскрипцию кальций-аденозинтрифосфатазы (Са-АТФ-азы) и, в конечном итоге, снижает содержание внутриклеточного Ca^{2+} и сосудистое сопротивление. При Ож на фоне ИР указанные механизмы нарушаются, и это приводит к повышению сосудистого сопротивления [31].

Было выявлено уменьшение эластичности крупных сосудов по данным ядерно-магнитного резонанса, которое предопределялось повышением массы абдоминального висцерального жира и снижением содержания внутриклеточного магния при Ож [39].

Важно отметить, что уменьшение МТ при Ож сопровождается выраженным снижением сосудистого сопротивления и среднего АД [25].

Изменения со стороны сердца. АГ без Ож чаще служит причиной развития концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), в то время как при сочетании АГ и Ож преимущественно развивается эксцентрическая ГЛЖ. Известно, что при концентрической ГЛЖ дилатация сердца наступает поздно, в отличие от эксцентрической ГЛЖ [17]. Поэтому быстрое развитие сердечной недостаточности (СН) является более типичным сценарием развития сердечно-сосудистого континуума при Ож, даже при коррекции АД [13]. Сочетание повышения АД и Ож может приводить к смешанному типу ГЛЖ, вызванной повышением пред- (прямое следствие Ож) и постнагрузки (последствие активации САС и повышения АД) [35]. После поправки и стандартизации пациентов по основным ФР становится очевидным, что на каждую единицу повышения ИМТ риск развития СН увеличивается на 5 % у мужчин и 7 % у женщин [26]. При выраженном Ож риск развития хронической СН увеличен в 2 раза. Анализ результатов аутопсий в Mayo Clinic показал, что средний вес сердца при Ож и АГ составлял 467 г по сравнению с 367 г у пациентов с Ож, но без поражения сердца и 272 г у пациентов без Ож. ГЛЖ является независимым ФР внезапной смерти (ВС) и смерти в результа-



Примечание: Уже через 12 нед. лечения разница составляла ~ 3 раза.

Рис. 3 Новые случаи сахарного диабета*.

те декомпенсации сердечных заболеваний, это может частично объяснить высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при Ож.

Инфильтрация мононуклеарными клетками в области синоатриального узла и отложение жировых клеток в проводящей системе — типичные изменения в сердце при Ож [4]. Липоматозную гипертрофию в межпредсердной перегородке очень часто отмечают при Ож [2]. Поэтому состояние миокарда при Ож является “идеальным” фоном для развития аритмий и ВС [14].

Изменение микроциркуляции (МЦ). Повышенный риск тромбообразования существенно ухудшает прогноз при сердечно-сосудистой патологии на фоне избыточной МТ. При Ож часто имеет место полицитемия. Эпидемиологические данные показывают, что гиперкоагуляция и нарушения фибринолиза прямо взаимосвязаны с повышением МТ или отношения ОТ/ОБ. При Ож выше уровни фактора VII, фибриногена, плазминогена, ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) и ряда других факторов, повышающих риск развития ССО [7]. Повышение содержания СЖК может привести к тромбозу за счет увеличения протеина С, активации ИАП-1 и/или усиления агрегации тромбоцитов. Продукция жировой тканью лептина или медиаторов воспаления повышает риск тромбоза [27]. Было установлено, что при андроидном типе Ож на фоне нарушения перекисного окисления липидов (ПОЛ) усиливается агрегация тромбоцитов, причем эти нарушения исчезают при снижении веса [10].

Активно изучалась связь между уровнем циркулирующего растворимого лиганда (CD40L) и усилением функции тромбоцитов. CD40L — тримерный, трансмембранный белок, принадлежащий семейству факторов некроза опухоли (ФНО), находящийся в неактивной форме в “отдыхающих” тромбоцитах. При активации тромбоцитов его выработка резко возрастает. Поэтому повышенный уровень CD40L является маркером активации тромбоцитов. При изучении взаимосвязи между Ож и циркулирующим

CD40L, а также эффект снижения веса на активацию тромбоцитов в проспективном когортном исследовании, оказалось, что исходные уровни CD40L и 8-iso-PGF2α (маркер окисления липидов) были значительно выше у пациентов с Ож по сравнению с пациентами без Ож. ИМТ прямо коррелировал с уровнем CD40L и 8-iso-PGF2α. После 16 недель низкокалорийной диеты и снижения веса, уровни этих маркеров достоверно снижались [11].

Маркеры воспаления. Адипоциты являются источником воспалительных цитокинов: ФНО-α, интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) и ИАП-1. Адипоциты висцерального жира синтезируют ФНО-α, который стимулирует ИЛ-6, мощный регулятор продукции веществ острой фазы воспаления, таких как СРБ, ИАП-1 и фибриноген. Фактически Ож можно рассматривать как состояние “хронического воспаления” [9]. Несомненно, что имеющаяся взаимосвязь между Ож и повышением риска ССО в значительной мере предопределяется высоким уровнем медиаторов воспаления.

Антигипертензивная фармакотерапия

В настоящее время можно достаточно точно сформулировать требования к антигипертензивной терапии (АГТ) при Ож. Она должна обеспечивать:

- достижение целевого АД (чаще всего при комбинированной терапии) и улучшение прогноза (предупреждение конверсии в СД)
- уменьшение гиперволемии
- выраженная кардио-, нефро- и ангиопротекция
- стабилизация МТ
- коррекция метаболических нарушений
- снижение частоты эпизодов спонтанного ночного обструктивного апноэ
- уменьшение ИР
- снижение гиперактивации САС и РААС
- хорошая сочетаемость с терапией статинами (аторвастатином) и препаратами для снижения веса

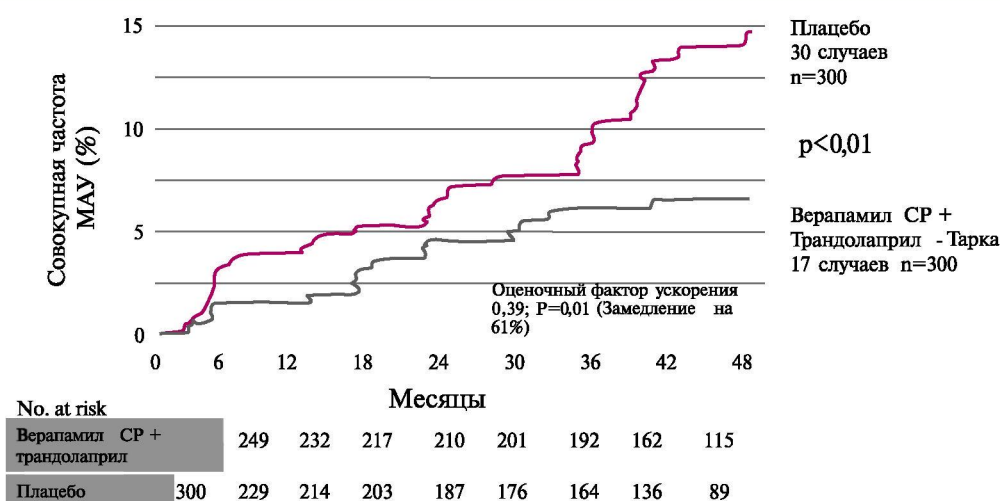


Рис. 4 Исследование Бенедикт: ТАРКА на 60% снижает риск развития МАУ (Ruggenenti P, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 351: 1941-51).

Естественно, что для практического врача очень важно знать, какие классы антигипертензивных препаратов (АГП) наиболее эффективны у пациентов с сочетанием АГ + Ож. Но парадоксальность ситуации заключается в том, что ни в одних международных и национальных рекомендациях не даны рекомендации по выбору лечения в этой клинической ситуации; естественно, что понятие МС не является синонимом Ож. Одним из объяснений этого пробела служит очень небольшое количество исследований по АГТ при Ож. Данные мета-анализа (рисунок 1) однозначно не идентифицируют выбора АГП для обсуждаемой клинической ситуации. Правда, они анализировали не антигипертензивную эффективность, а влияние АГП на вес пациентов.

Эти же авторы отметили существенную прибавку в весе пациентов при использовании пропранолола, атенолола и метопролола, что заставило говорить о возможном антилипидном эффекте “старых” β -адреноблокаторов (β -АБ).

Среди существующих исследований по АГТ при Ож наиболее значимыми являются следующие: **TROPHY (The Treatment in Obese Patients with Hypertension)**. Сравнение эффективности лизиноприла и гидрохлортиазида (Гхт) на протяжении 12 нед. лечения у 232 больных Ож + АГ с ИМТ 28–40 кг/м² у мужчин и 27–40 кг/м² у женщин и ДАД 90–109 мм рт.ст. выявило, что в группе лизиноприла (10 мг/сут.) было 57 % респондеров, в то время как на низкой дозе Гхт (12,5 мг/сут.) их было 29 % и 46 % респондеров на высокой дозе Гхт (50 мг/сут.). Естественно, что на последнем режиме терапии проявились негативные метаболические эффекты классического тиазидного диуретика (тД).

CROSS study (Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System). Сравнение эффективности кандесартана (8–16 мг/сут.) и Гхт (25–50 мг/сут.) на протяжении 12 нед. лечения у 127 пациентов

с Ож + АГ (ИМТ >30 кг/м²) выявило одинаковый антигипертензивный эффект в группах. Однако снижение мышечной нервной симпатической активности было достоверным только в группе кандесартана 20,7 % ($p < 0,05$) vs 3,1 % ($p > 0,05$) на Гхт и повышение чувствительности к инсулину в группе кандесартана на 24,7 % ($p < 0,05$) vs ее снижения в группе Гхт — на 9,2 % ($p > 0,05$).

SMOOTH (A comparison of Telmisartan plus HCTZ with amlodipine plus HCTZ in Older patients with predominantly Systolic hypertension). Сравнение эффективности комбинации телмисартан/Гхт (80/12,5 мг/сут.) vs валсартан/Гхт (160/12,5 мг/сут.) на протяжении 10 нед. лечения у 840 пациентов с Ож (ИМТ > 27 кг/м²) + АГ (САД 140–179 мм рт.ст. и ДАД 95–109 мм рт.ст.) выявило, что комбинация телмисартан/Гхт снижает САД и ДАД больше, чем валсартан/Гхт на 3,9 и 2,0 мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Минотавр (Пациенты с Метаболическим сИНдрОмом — эффекТивность и переносимость Арифона Ретард в лечении АГ). На терапии атипичным Д индапамидом был достигнут целевой уровень АД в 64 % vs 41 % на обычной терапии, снижение веса через год на 3,2 кг vs 3,0 кг на обычной терапии и улучшение липидного спектра и гликемического профиля.

Открытое многоцентровое исследование эффективности и безопасности трандолаприла у пациентов с АГ и избыточной МТ (ИМТ ≥ 25 кг/м²) выявило, что через 3 мес лечения 84,7 % пациентов достигли целевого АД. Схожие результаты были получены и в открытом, многоцентровом исследовании эффективности и безопасности трандолаприла у пациентов с АГ и избыточной МТ в Турции. Такая высокая эффективность трандолаприла у этой категории пациентов может быть связана с его наиболее высокой липофильностью и продолжительностью антигипертензивного эффекта среди всех ингибиторов АПФ (ИАПФ).

HOS (The Hypertension-Obesity-Sibutramine Study). В этом многоцентровом, проспективном, двойном слепом, рандомизированом, плацебо-контролируемом исследовании участвовал 171 пациент в возрасте 20–65 лет с сочетанием Ож + АГ (ИМТ 27–45 кг/м² и САД 140–160 мм рт.ст. и/или ДАД 90–100 мм рт.ст.). После 2-недельного вводного периода (run-in period) пациенты были рандомизированы на один из трех вариантов комбинированной АГТ: фелодипин 5 мг/сут. / рамиприл 5 мг/сут. (n=57); верапамил 180 мг/сут. / трандолаприл 2 мг/сут. (n=55) и метопролола сукцинат 95 мг/сут. / Гхт 12,5 мг/сут. (n=59). В каждой из этих групп пациенты были рандомизированы в подгруппы, принимавшие сибутрамин (15 мг/сут.). Вне зависимости от варианта АГТ сибутрамин по сравнению с плацебо вызывал достоверно большее снижение МТ, ИМТ и ОТ. При этом уровни САД и ДАД при офисном измерении имели тенденцию к снижению, а уровень ДАД в ночные часы по данным суточного мониторинга АД – к повышению. Вместе с этим было установлено, что снижение МТ и степени висцерального Ож, улучшение показателей углеводного и липидного обменов связанное с приемом сибутрамина были минимальными в группе пациентов, находившихся на терапии метопрололом/Гхт 12,5 мг/сут. при сравнении с другими режимами АГТ.

Особенности патогенеза АГ при Ож определяют показания и противопоказания к назначению тех или иных классов АГП и отдельных их представителей с учетом положительных и негативных фармакодинамических эффектов (рисунок 2).

АГТ при сочетании АГ + Ож в настоящее время не основана на результатах крупных, рандомизированных, контролируемых исследований, проведенных именно в этой популяции больных, она в значительной мере носит эмпирический характер.

Диуретики (Д). Одним из основных механизмов повышения АД при АГ на фоне Ож является гиперволемия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне ГИ и повышения сосудистого сопротивления. Поэтому Д могли бы стать одним из основных классов АГП, показанных при данной патологии [38]. Однако несомненные достоинства классических тД оказываются явно недостаточными для того, чтобы компенсировать их негативные влияния, прежде всего метаболические эффекты – гипокалиемию, ухудшение углеводного, липидного и пуринового обменов. Согласно результатам клинических наблюдений, все тД ухудшают углеводный обмен, даже в дозе 12,5 мг/сут. При этом, чем выше исходный уровень гликемии, тем в большей степени он повышается на фоне их приема. У лиц молодого возраста НТГ развивается, в среднем, через 5 лет непрерывного приема тД, а у лиц пожилого возраста – через 1–2 года после начала их применения. В случае

сопутствующего СД показатели гликемического контроля ухудшаются уже в течение первых нескольких дней от начала приема тД. Помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен тД могут оказывать негативное действие на липидный и пуриновый обмены.

β-АБ. Повышение активности САС у пациентов с Ож диктует необходимость применения β-АБ для нормализации АД у этой категории пациентов. Однако неселективные β-АБ (атенолол, пропранолол) негативно влияют на углеводный и липидный обмены; β-АБ, в т.ч. селективные β₁-АБ в высоких дозах, блокируя β-адренорецепторы поджелудочной железы тормозят высвобождение инсулина. β-АБ вызывают развитие НТГ и прибавку в весе, поэтому их использование при неосложненной АГ + Ож не рекомендуется в качестве первой линии терапии [45]. Однако эта группа препаратов может применяться при Ож + АГ в тех случаях, когда не удается добиться целевого уровня АД из-за выраженной активации САС и тахикардии [34,54].

Среди β-АБ препаратами выбора для коррекции АД при Ож являются карведилол и небиволол.

Антагонисты кальция (АК). В этой группе выделяют дигидропиридиновые (нифедипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин) и недигидропиридиновые (верапамил и дилтиазем) АК. Представители первой группы на фоне снижения АД, развивающегося за счет периферической вазодилатации, могут увеличивать ЧСС и способствовать активации СНС. Представители второй группы, сохраняя выраженную антигипертензивную активность, обладают менее выраженным периферическим вазодилатирующим действием, чем дигидропиридиновые АК. Более того, верапамил способен уменьшать ЧСС (за счет подавления активности автоматизма синусового узла) и уменьшать активность САС (результаты исследования VAMPHYRE (Verapamil and Amlodipine on autonomic function in Patients with Hypertension at Rest and during Exercise), что важно для пациентов с Ож. Необходимо отметить, что по данным многих крупных исследований АК достоверно снижают число новых случаев СД: INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), способны уменьшать ГЛЖ и обладают антисклеротическим эффектом: VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study).

В целом самостоятельная роль АК в лечении АГ на фоне Ож требует дальнейшего изучения [34,43].

ИАПФ. Препаратами выбора для лечения АГ у больных с Ож являются ИАПФ, т.к. они метаболически нейтральны, снижают риск развития СД: ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial),

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) и обладают мощной кардио-, ангио- и нефропротекцией. Трандолаприл, благодаря своим высоким липофильности и афинности к АПФ плазмы и тканей способен существенно снижать ИР. ИАПФ, блокируя синтез АТ II, улучшают секрецию эндотелием NO и подавляют секрецию ЭТ-I, что приводит к нормализации сосудистого тонуса. Этот класс препаратов наиболее эффективен в профилактике и лечении протеинурии, которая ответственна за неизбежное прогрессирование нарушения функции почек, обусловленное Ож + АГ. Очень важно, что этот класс препаратов может быть наиболее эффективным в профилактике и лечении эксцентрической ГЛЖ и диастолической дисфункции. При этом низкие дозы ИАПФ оказываются более эффективными, чем любые дозы тД [38,54,55].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II). Т.к. действие класса препаратов связано с подавлением активности РАС, они имеют много общих черт с ИАПФ (наличие выраженных кардио-, ангио- и нефропротективных свойств), и по данным некоторых авторов обладают лучшей переносимостью.

Липофильные АРА II (телмисартан, ирбесартан) способны улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен. В исследовании ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy evaluation) назначение кандесартана больным АГ в сравнении с терапией β -АБ атенололом было метаболически нейтральным и достоверно реже приводило к возникновению МС и СД. В исследованиях LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) и других назначение АРА достоверно уменьшало риск развития СД-2.

Агонисты имидазолиновых рецепторов. Предпосылкой к назначению агонистов I₂-имидазолиновых рецепторов (АИР) пациентам с Ож и АГ является их способность улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. При этом по данным Российского многоцентрового исследования АЛМАЗ у больных с МС терапия моксонидином достоверно улучшала показатели липидного и углеводного обменов, чувствительность тканей к инсулину, способствовала снижению МТ и уровня лептина в крови, улучшала функцию эндотелия сосудов. Причем эти положительные изменения были сопоставимы по своей выраженности с терапией метформином.

α -АБ. α -АБ сохраняют свой терапевтический потенциал, несмотря на результаты исследования ALLHAT, при лечении АГ у больных с Ож, благодаря своей способности уменьшать ИР, улучшать углеводный и липидный обмены, оказывать положительное влияние на почечную гемодинамику.

Однако применение должно ограничиваться только использованием в комбинации с другими АГП.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Комбинированная АГТ показана большинству пациентов с сочетанием АГ + Ож, т. к. только она может реально обеспечить достижение целевого АД и хорошую органопroteкцию у этой проблемной группы больных. Однако выбор наиболее оптимальной комбинации в настоящее время достаточно сложен, учитывая сопутствующие нарушения углеводного и липидного обменов. Результаты ряда крупных клинических исследований: ASCOT, ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance), HOS Study (Hypertension-Obesity Sibutramine Study) указывают на то, что из всех рациональных комбинаций наиболее предпочтительной является комбинация ИАПФ с АК, т. к. она обладает наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов, снижает риск развития СД-2, улучшает эластичность крупных сосудов и функцию эндотелия, а также является идеальной основой для комбинирования с аторвастатином. Категорически не рекомендуется использовать у этой категории пациентов комбинацию β -АБ и классического тД в связи с наличием у них выраженного негативного влияния на обмен глюкозы и липидов. Если все-таки возникает необходимость в такой комбинации, то в нее должны входить биспролол, или карведилол, или небиволол в сочетании с индапамидом.

До недавнего времени одной из наиболее популярных и патогенетически обоснованных комбинаций, применяющихся в т.ч. для лечения больных АГ + Ож была комбинация тД и ИАПФ или АРА II. Считали, что они способны в значительной степени нивелировать негативные метаболические эффекты тД. Однако данные последних исследований (ACCOMPLISH, STAR, HOS) убедительно опровергают это.

Наиболее удачной фиксированной комбинацией для лечения больных АГ + Ож является Тарка (ЭББОТ, США), в состав которой входят ИАПФ с высоким индексом липофильности — трандолаприл и недигидропиридиновый АК — верапамил СР.

HOS Study является уникальным исследованием, поскольку в нем оценивалась антигипертензивная активность различных комбинаций АГП: фелодипин 5 мг/рампиприл 5 мг (n=57); верапамил 180 мг/трандолаприл 2 мг (Тарка), (n=55); метопролол 95 мг/Гхт 12,5 мг (n=59); на протяжении 16 нед. лечения на фоне терапии сибутрамином (Меридия, 15 мг/сут.) у пациентов с Ож. Было показано, что

первые две комбинации оказываются наиболее эффективными, особенно по коррекции сопутствующих Ож нарушений липидного и углеводного обменов (рисунок 3). Это полностью согласуется с результатами завершившегося в 2006 г исследования STAR, в котором было установлено, что применение на протяжении 1 года комбинации лозартан + Гхт (100 мг/25 мг) усугубляет НТГ и повышает уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у 240 больных АГ + МС в отличие от полностью метаболически нейтральной комбинации трандолаприл + верапамил СР (4 мг/240 мг) (рисунок 4) и исследования ACCOMPLISH, в котором ~ 12 тыс. пациентов с АГ высокого риска находились на лечении комбинациями бенazeприл + амлодипин (40/10 мг) или бенazeприл + Гхт (40/12,5–25 мг) на протяжении ~ 5 лет. Авторы исследования показали, что комбинация ИАПФ с амлодипином достоверно лучше влияет на большинство конечных точек, чем комбинация с Гхт.

В исследовании TRAVEND (Effect of two antihypertensive combination on metabolic control in type 2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized double-blind study) сравнивалась эффективность Тарки и комбинации эналаприл + Гхт. Прием тиазид-содержащей комбинации привел к повышению уровня HbA1c и глюкозы крови. К тому же были обнаружены изменения липидного профиля (увеличился уровень общего холестерина, триглицеридов, снизились показатели липопротеидов высокой плотности). С другой стороны, в группе пациентов, получавших Тарку, отсутствовали изменения лабораторных показателей, что позволяет

расценивать этот препарат как метаболически нейтральный.

Очень важным аргументом в пользу более широкого назначения Тарки при сочетании АГ + Ож и поражения почек являются результаты исследования BENEDICT (BERgamo NEphrologic DIabetic Complications Trial), одной из целей которого было предотвращение развития МАУ у больных СД-2 и нормальной экскрецией альбумина с мочой.

Показано, что при режиме терапии с использованием ИАПФ трандолаприла существенно снижается риск развития МАУ на протяжении 3,6 лет на 56 % ($p < 0,05$) при сравнении с другими вариантами лечения. Комбинация трандолаприл + верапамил СР (Тарка) снижала риск прогрессирования ренального континуума на 61 % ($p < 0,05$) (рисунок 5). Только в группе пациентов, получавших комбинированную АГТ, отсутствовали летальные исходы, обусловленные кардиальной патологией, в то время как при монотерапии они имели место.

В целом анализ имеющейся литературы указывает на то, что ИАПФ или АРА II должны быть обязательным компонентом АГТ при сочетании АГ + Ож. В качестве второго препарата наиболее рациональным выглядит выбор недигидропиридинового АК – верапамила СР, способного предотвращать развитие атеросклероза и снижающего активность СНС, поскольку эти изменения встречаются у большинства пациентов с избыточной МТ. Но для разрыва “порочного” круга АГ + Ож практически все пациенты нуждаются в комбинированной АГТ на фоне назначения препаратов для снижения МТ.

Литература

1. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM): prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary artery disease. *Am Heart J* 1989; 1116: 1713–24.
2. Basa S, Folliguet T, Anselmo M, et al. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum. *Cardiovasc Surg* 1994; 2: 229–30.
3. Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, et al. Central role of adipocyte in the metabolic syndrome. *J Invest Med* 2001; 49: 119–26.
4. Bharati S, Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am Heart J* 1995; 129: 273–81.
5. Bloomfield GL, Sugerman HJ, Blocher CR, et al. Chronically increased intra-abdominal pressure produced systemic hypertension in dogs. *Intl J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 819–24.
6. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO III, Panza JA. Increased activity of endogenous endothelin in patients with hypercholesterolemia. *JACC* 2000; 36(5): 1483–8.
7. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease factors among men. *Atherosclerosis* 2001; 157: 495–503.
8. Cooper R, McFarlane Anderson N, Bennett FI, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 107–11.
9. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953–66.
10. Davi G, Guagnano MT, Ciabattoni G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidative stress. *JAMA* 2002; 288: 2008–14.
11. Desideri G, Ferri C. Effects of obesity and weight loss on soluble CD 40L levels. *JAMA* 2003; 289: 1781–2.
12. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Serenelli M, et al. Low calorie diet enhances renal, hemodynamic, and humoral effects of exogenous atrial natriuretic peptide in obese hypertensives. *Hypertension* 1999; 33: 658–62.
13. Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG. Excessive mortality and cause of death in morbidly obese men. *JAMA* 1980; 243: 443–5.
14. Dufiou J, Virmani R, Rabin J, et al. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am Heart J* 1995; 130: 306–13.
15. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000; 105: 1827–32.
16. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 99S–105S.
17. Frohlich ED, Epstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998–1008.
18. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, et al. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1115–20.
19. Granger JP, West D, Scott J. Abnormal pressure natriuresis in the dog model of obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 18–11.

20. Grassi G, Seravalle G, Columbo M, et al. Body weight reduction sympathetic nerve traffic and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037–42.
21. Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertension* 1992; 19(Suppl 1): 178–82.
22. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 49S–55.
23. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 65–9.
24. Hildebrandt DA, Mizelle HL, Brands MW, Hall JE. Systemic hemodynamic actions of long-term intravertebral angiotensin II infusion. *FASEB* 1993; 7J: A405.
25. Jacobs DB, Sowers JR, Hmeidan A, et al. Effects of weight reduction on cellular cation metabolism and vascular resistance. *Hypertension* 1993; 21: 308–14.
26. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305–13.
27. Konstantinides S, Schafer K, Loskutoff DJ. The prothrombotic effects of leptin—possible implications for the risk of cardiovascular disease in obesity. *Ann NY Acad Sci* 2001; 947: 134–41.
28. Kuo J, Jones OB, Hall JE. Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertension* 2001; 37: 670–6.
29. Laasko M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844–52.
30. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293–7.
31. Licata G, Scaglione, Capuana G, et al. Hypertension in obese subjects: distinct hypertensive subgroup. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 37–41.
32. Lu H, Duanmu Z, Houck C, et al. Obesity due to high fat diet decreases the sympathetic nervous and cardiovascular responses to intracerebroventricular leptin in rats. *Brain Res Bull* 1998; 47: 331–5.
33. Mansuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000; 35: 1135–40.
34. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, et al. Weight reduction and pharmacologic treatment in obese hypertensives. *Am J Hypertens* 2001; 14: 530–8.
35. Messerli FH, Sundgard-Riske K, Reisin E, et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1998; 99: 757–61.
36. Okosun ISA, Choi S, Dent MM, et al. Abdominal obesity defined as a larger than expected girth is associated with racial/ethnic differences in the risk of hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 307–12.
37. Reisin E, Azars S, DeBoisblanc BP, et al. Low calorie unrestricted protein diet attenuates renal injury in hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21: 971–4.
38. Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial: Treatment in Obese Patients with Hypertension (TROPY) Study Group. *Hypertension* 1997; 30: 140–5.
39. Resnick LM, Militianu D, Cummings AJ, et al. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension, relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension* 1997; 30: 654–9.
40. Rocchini AP, Mao HZ, Babu K, et al. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. *Hypertension* 33; 1999: 548–53.
41. Rumanitir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1125–33.
42. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Salvi F, et al. A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17: 1301–5.
43. Schmieder RE, Gatzka C, Schachinger H, et al. Obesity as a determinant to antihypertensive treatment. *Br Med J* 1993; 307: 537–40.
44. Schmieder RE, Messerli FH. Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients? *Circulation* 1993; 87: 1482–8.
45. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–4.
46. Shek EW, Kim PK, Hall JE. Adrenergic blockade prevents leptin-induced hypertension. *FASEB* 1999; J13: A456.
47. Simon G, Devereux RB, Roman MJ. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension*, 1994, 23:600–6
48. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular α -adrenergic sensitivity. *Hypertension* 1995; 25: 774–8.
49. Stern JS, Gades MD, Wheeldon CM, et al. Calorie restriction in obesity: prevention of kidney disease in rodents. *J Nutr* 2001; 131: 913S–7.
50. Sundquist J, Winkeby MA, Pudarc S. Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American, and white women and men: an analysis of NHANES III, 1988–1994. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 109–16.
51. Tuck ML, Sowers J, Domfield L, et al. The effect of weight reduction on blood pressure plasma renin activity and plasma aldosterone level in obese patients. *N Engl J Med* 1981; 304: 930–3.
52. VanHeek M, Compton DS, France CF, et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 1997; 99: 385–90.
53. Weyer C, Pratley RE, Snitker, et al. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension* 2000; 36: 531–7.
54. Wofford MR, Anderson DC, Brown CA, et al. Antihypertensive effect of alpha and beta adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2001; 14: 694–8.
55. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
56. Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal systems. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1308–14.
57. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибитором АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертензией (ЭКО). *Артер гипертензия* 2003; 9(6): 196–9.
58. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. *Cons med* 2006; 8(5): 46–50.
59. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Брель У.А., Чаляби Т.А. Возможность коррекции Равелом СР факторов риска при артериальной гипертензии на фоне ожирения. *Cons med. Приложение “Системные гипертензии”* 2007; 1: 14–8.
60. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов. *Кардиоваск тер профил* 2006; 2: 81–8.

Поступила 12/08–2008

Обзор исследований, оценивающих результаты применения стентов у больных ишемической болезнью сердца

Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, И.В. Самородская

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева. Москва, Россия

Stents in coronary heart disease patients: review of the studies available

L.A. Bokeriya, I.N. Stupakov, I.V. Samorodskaya

A.N. Bakulev Research Center for Cardiovascular Surgery. Moscow, Russia

В обзорной статье представлены результаты рандомизированных исследований, регистров, мета-анализов, систематических обзоров, проведенных другими авторами, оценивающих клинически значимые исходы лечения: смертность, частоту последующих инфарктов миокарда, реваскуляризаций, частоту тромбозов стента среди пациентов с различными нозологическими формами ишемической болезни сердца, которым имплантировали стенты без покрытия, стенты с покрытием sirolimus и стенты с покрытием paclitaxel.

Ключевые слова: стенты коронарные, ишемическая болезнь сердца, рандомизированные исследования, регистр, мета-анализ.

The review presents the results of published randomized trials, registers, meta-analyses, and systematic reviews on the following clinical outcomes: mortality, incidence of repeat myocardial infarctions, repeat revascularizations and stent thromboses among patients with various forms of coronary heart disease, after implantation of non-eluting, sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents.

Key words: Coronary stents, coronary heart disease, randomized trials, register, meta-analysis.

На основании проведенного систематического обзора публикаций, отобранных по специальной методике [1], за период с 1980г по январь 2005г выявлено преимущество по частоте повторных эндоваскулярных реваскуляризаций (ЭРВ): стентирования коронарных артерий (СКА) над транслюминальной баллонной ангиопластикой (ТЛБА); стентов с фармакологическим покрытием над стентами без покрытия. Но не было доказано преимущество по частоте последующих инфарктом миокарда (ИМ) и выживаемости при СКА над ТЛБА и СКА с покрытием стентов над СКА с использованием стентов без покрытия.

В предыдущем обзоре сообщалось, что представленные обобщенные результаты не являются окончательными и нуждаются в дальнейшем периодическом пересмотре. Данное исследование является продолжением той работы и обобщает результаты исследований, опубликованных за период с 1.01.2005г по 1.09.2007г, где сравниваются исходы СКА в зависимости от типа стентов.

Материал и методы

Поиск и обобщение информации структурированы следующим образом:

— Цель: сравнение клинических исходов применения разных стентов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

— Оцениваемые клинические исходы.

- Выживаемость (смертность).
- Частота последующих ИМ.
- Частота последующих ЭРВ.
- Частота тромбозов стента.

В анализ не включали исследования, которые изучали толерантность к физической нагрузке, результаты ангиографии, эхокардиографии или нагрузочных проб до и после вмешательства, сравнивали фармакологическое сопровождение эндоваскулярных вмешательств.

— Анализируемые исследования: рандомизированные, контролируемые — регистры, систематические обзоры, (Cochrane Review), проведенные другими авторами, мета-анализы.

— Источники информации: базы данных MEDLINE, Medscape, Кокрановская библиотека,

медицинские журналы и материалы конференций на английском языке; библиографические ссылки в статьях.

— Ключевые слова, используемые при поиске: Randomized Trial; Stents, Coronary-Disease-Mortality-Survival; Outcome Assessment; Health Care.

— Метод формирования информационного массива: найденные по ключевым словам названия статей просматривали, и если название соответствовало выбранной тематике, анализировали рефераты. Если, на основании реферата исследование соответствовало (или было не ясно, соответствует ли) критериям выбора, искали и анализировали полный текст статьи, просматривали библиографические списки найденных статей.

Результаты

В анализ включены результаты 22 рандомизированных исследований, 13 исследований на основе баз данных (регистры), 3 исследования со смешанным дизайном, результаты 12 мета-анализов и 2 докладов. В рандомизированных исследованиях [2–9], отмечено преимущество стентов с лекарственным покрытием над стентами без покрытия по частоте последующих РВ (ПРВ), выполненных на той же коронарной артерии (КА). В этих же исследованиях достоверные различия по частоте смерти, последующего ИМ и тромбоза стентов отсутствовали. Период наблюдения за пациентами в исследованиях, за исключением TAXUS (Paclitaxel-Eluting Stent Systems) VI и SIRIUS (Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With de Novo Coronary Artery Lesions), не превышал 1 года. Практически все исследования, выполненные на основе регистров реальной клинической практики, подтвердили преимущество стентов с покрытием над стентами без покрытия по частоте последующих РВ, выполненных на той же КА [10–13]. В регистре DEScover (Drug-eluting stents vs Bare-Metal Stents) из США на 7420 пациентов не выявлено статистически достоверных по числу ПРВ на любом сосуде [14]. В этом же регистре в течение года зарегистрирована большая смертность (3,1 % и 5,9 %; $p=0,05$) среди больных, которым имплантировали стенты без покрытия. Однако, больные, которым имплантировали стенты без покрытия, имели худшие клинические характеристики. При анализе данных регистров RESEARCH (Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) выявлена статистически достоверно более высокая частота последующих ИМ при имплантации стентов без покрытия (4 % и 12 %; $p=0,006$) [11]. По данным регистра SCAAR (Swedish Coronary Angiography and angioplasty registry), $n=35266$, через 3 года риск смерти и последующих ИМ несколько увеличивается при использовании стентов с покрытием [15]. Относительный риск (ОР) смерти 1,03; 95 % доверительный интервал

(ДИ) 0,94–1,14; ИМ ОР 1,01; 95 % ДИ 0,91–1,11. По данным датского регистра ($n=12395$) через год статистически достоверно возрастает риск поздних тромбозов стента при использовании критерия “определенный” тромбоз: 0,09 % без покрытия и 0,009 с покрытием ($p=0,029$). При использовании критерия “возможный + вероятный + определенный тромбоз” частота составила 2,15 % в группе стентов без покрытия и 1,8 % с покрытием ($p=nd$) [16].

Были опубликованы трехлетние результаты лечения 505 пациентов, которым стенты имплантированы в период острого ИМ с подъемом ST (ИМ $\uparrow$ ST) [17]. Вторичный анализ данных рандомизированного исследования RAVEL (Randomized study with sirolimus-eluting Bx VELOCITY stents in the treatment of de novo native coronary artery lesions) был выполнен в трех группах: 1 группа ($n=183$), которым имплантировали стенты без покрытия, 2 группа ($n=186$), которым имплантировали стенты с покрытием sirolimus и пациенты ($n=136$), которым имплантировали стенты с покрытием paclitaxel. Через 3 года летальность в 1 группе – 13,3 %, во 2 – 11,5 % и в 3 группе – 12,4 %. Статистически достоверных различий не выявлено. Частота ПРВ – 12,0 %, 8,0 % и 7,7 %, соответственно, MACE (major adverse clinical events) – комбинированный показатель, состоящий из суммы клинически значимых осложнений болезни: ИМ + ПРВ + смерть – 25,5 %, 17,9 % и 20,6 % соответственно. Тромбоз стента, диагностированный при коронароангиографии (КАГ) 1,6 % – в 1 группе, 2,7 % – среди пациентов с имплантацией стентов с покрытием sirolimus и 2,9 % – с покрытием paclitaxel. Статистически достоверные различия отсутствовали по всем показателям.

В рандомизированных исследованиях по сопоставлению стентов с покрытием sirolimus и paclitaxel отмечено преимущество стентов с покрытием sirolimus по частоте ПРВ того же сосуда. В 4 из 15 исследований это различие было статистически значимым. Статистически достоверных отличий по смертности, частоте последующих ИМ не обнаружено [18–30].

На основании данных 4 рандомизированных исследований: SIRIUS (Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With de Novo Coronary Artery Lesions), TAXUS-IV, FUTURE-I и -II (First Use to Underscore Restenosis Reduction With Everolimus) были проанализированы данные 167 пациентов, у которых был диагностирован умеренный стеноз КА (<50 %) и которым имплантировали стенты с покрытием либо без покрытия. Через 1 год смертность составила в группе пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием 0 % и 2,7 % – в группе пациентов, которым имплантировали стенты без покрытия ($p=0,11$), ИМ – 3,4 % и 5,4 % соответственно ($p=0,49$); ПРВ – 3,4 % и 20,3 % ($p=0,0004$); MACE (ИМ + ПРВ +

смерть) – 5,6 % и 25,4 % соответственно, ($p=0,0003$). Тромбоза стентов не было ни в одной группе [31].

Был выполнен мета-анализ 4 рандомизированных исследований, в которых участвовали больные ($n=1748$) с одностенным поражением, им РВ выполнялась впервые, сравнивающих стенты с покрытием sirolimus и стенты без покрытия [32]. Продолжительность наблюдения составила $2,6 \pm 0,6$ года. Общая смертность 3,2 % среди 870 пациентов с имплантацией стентов без покрытия и 4,1 % среди 878 пациентов с имплантацией стентов с покрытием sirolimus ($p=0,37$). Мета-анализ 17 рандомизированных исследований, сравнивающих стенты с покрытием и без покрытия ($n=8221$), дал согласно анализу отношения шансов (ОШ) по методу Peto's, следующие результаты: общая смертность через 1 год после вмешательства 0,94 (95 % ДИ 0,66–1,34); через 2 года 1,11 (95 % ДИ 0,76–1,61); через 3 года 1,25 (95 % ДИ 0,91–1,73); 1,46 (95 % ДИ 0,92–2,31) через 4 года, соответственно. Несердечная смерть – 1,07 (95 % ДИ 0,64–1,80); 1,72 (95 % ДИ 1,01–2,94); 1,45 (95 % ДИ 0,93–2,25) и 1,65 (95 % ДИ 0,89–3,10). Статистически достоверные различия отсутствовали, но анализ чувствительности выявил тенденцию к увеличению риска смерти через 2–3 года среди пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием sirolimus [33].

При мета-анализе 14 рандомизированных исследований ($n=6675$) с целью сравнения частоты тромбозов стентов в группах пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием (paclitaxel / sirolimus) или стенты без покрытия было показано, что частота поздних тромбозов (> 1 года) составила 5,0 на 1 тыс. имплантированных стентов с покрытием, при отсутствии тромбозов среди пациентов, которым имплантировали стенты без покрытия – ОР=5,02, 95 % ДИ 1,29–19,52 ($p=0,02$). Среди пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием sirolimus – 3,6 на 1 тыс. – ОР=3,99, 95 % ДИ 0,45–35,62, $p=0,22$, при имплантации стентов с покрытием paclitaxel – 5,9 на 1 тыс. – ОР=5,72, 95 % ДИ 1,08–32,45 ($p=0,049$). Средний период времени до возникновения позднего тромбоза среди пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием sirolimus составил 15,5 мес., с покрытием paclitaxel – 18 мес. Среди пациентов, которым имплантировали стенты без покрытия поздние тромбозы отсутствовали (средний период времени возникновения тромбозов стента в данной группе 3,5–4 мес.) [34].

Был выполнен систематический анализ результатов исследований в подгруппах пациентов, которым имплантировали стенты без покрытия и стенты с лекарственным покрытием [35]. Результаты свидетельствовали о преимуществах стентов с лекарственным покрытием по критерию – частота ПРВ в подгруппах пациентов: ИМ↑ ST; при локаль-

ном поражении сосуда, независимо от диаметра; при тотальной хронической окклюзии; у пациентов с сахарным диабетом (СД). При поражении сосудов на протяжении в исследованиях, сравнивающих разные виды стентов, получены противоречивые результаты. При стенозе венозного шунта результаты использования стентов с лекарственным и без лекарственного покрытия были идентичны.

При анализе результатов 4 исследований с участием 1748 пациентов различий по выживаемости не выявлено – 93,3 % в группе пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием и 94,6 % в группе пациентов с имплантацией стентов без покрытия: ОР смерти 1,24, 95 % ДИ 0,84–1,83 ($p=0,28$). Частота смерти или ИМ 11,6 % и 10,5 % соответственно ($p=0,48$) [36]. Анализ результатов 14 исследований ($n=4958$), без выделения “целевых групп”, длительность наблюдения 12,1–58,9 мес., показал статистически достоверное различие в пользу стентов с покрытием только по показателю МАСЕ (смерть + ИМ + ПРВ): ОР 0,43; 95 % ДИ 0,34–0,54 за счет частоты ПРВ [37]. В аналогичном мета-анализе 8 рандомизированных исследований, сравнивающих 2 типа стентов среди 2786 пациентов с ИМ ↑ ST обнаружено, что стенты с покрытием значительно снижали частоту ПРВ: ОР 0,38; 95 % ДИ 0,29–0,50 ($p<0,001$) [38]. По другим критериям достоверных преимуществ стентов с покрытием не выявлено: ОР тромбоза стента 0,80; 95 % ДИ 0,46–1,39 ($p=0,43$); ОР смерти 0,76; 95 % ДИ 0,53–1,10 ($p=0,14$); ОР ИМ 0,72; 95 % ДИ 0,48–1,08 ($p=0,11$). Длительность наблюдения 12,0–24,2 мес. Аналогичные результаты были получены в мета-анализе 7 рандомизированных исследований, сравнивающих 2 типа стентов у 2357 пациентов с ИМ [39]. Длительность наблюдения 8–12 месяцев. Смерть + ИМ + ПРВ – 9,3 % в группе пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием и 17,6 % – стенты без покрытия: ОР 0,53; 95 % ДИ 0,43–0,66. Частота смерти и/или ИМ в течение периода наблюдения статистически достоверно не различалась 5,8 % и 6,9 % соответственно (ОР 0,84 95 % ДИ 0,62–1,15). Тромбоз стента 2,3 % в I группе и 2,6 % во II (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,53–1,45).

В мета-анализе 16 рандомизированных исследований [40] обобщены результаты лечения 8695 пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием sirolimus или paclitaxel. Клинические исходы прослежены на протяжении 9–37 месяцев. Различия в смертности (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,74–1,13, $p=0,43$) и частоте ИМ (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,69–1,03, $p=0,10$) отсутствовали, но частота ПРВ (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,63–0,87, $p=0,001$) и тромбозов стента (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,46–0,94, $p=0,02$) достоверно ниже после имплантации стентов с покрытием sirolimus, чем paclitaxel. Данные этого анализа подтвердили результаты более раннего мета-анализа с включением 6 рандомизированных исследований

[41] в отношении смертности, частоты ИМ. Частота ПРВ (через 6 мес.) была ниже в группе пациентов, которым имплантированы стенты с покрытием sirolimus (5,1 %), в группе пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием paclitaxel — 7,8 % (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,49–0,84, $p=0,001$).

На основании анализа результатов 4 обзоров, основанных на результатах 19 рандомизированных исследований стентов без и с лекарственным покрытием пришли к следующим выводам. До 1 года наблюдения риск тромбоза стентов с лекарственным покрытием ниже, чем стентов без покрытия. Но через год среди пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием риск тромбоза значительно возрастает. Частота тромбозов на 1 тыс. пролеченных пациентов составила через 30 дней 4,4 в группе пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием и 5,0 без покрытия, через 6 мес. — 4,4 и 0,6 и через 1 год — 5,0 и 0,0 соответственно. При этом отсутствовали различия в частоте тромбозов между стентами с разным покрытием. Статистически значимых различий по частоте ИМ и смерти при сроке наблюдения за пациентами > 1 года между стентами с покрытием и без покрытия нет. Смертность в группе стентов с покрытием 6,7 %, без покрытия — 5,4 % ($p=0,28$). Выявлена тенденция к более высокой смертности среди пациентов с СД, которым имплантировали стенты с покрытием — 12,2 % vs 4,4 % без покрытия ($p=0,008$). Частота ПРВ достоверно ниже при использовании стентов с покрытием sirolimus в течение года [42–44].

Был выполнен мета-анализ 9 исследований ($n=5260$) [45]. В исследованиях, сопоставляющих стенты с покрытием sirolimus и стенты без покрытия, через 4 года смертность составила 6,7 % и 5,3 % соответственно ($p=0,23$), частота ИМ — 6,4 % и 6,2 % соответственно ($p=0,86$), частота ПРВ в том же участке, где было выполнено стентирование — 7,8 % и 23,6 % соответственно ($p<0,001$). В исследованиях, сравнивающих стенты с покрытием paclitaxel и стенты без покрытия, через 4 года смертность составила 6,1 % и 6,6 % соответственно ($p=0,68$), частота ИМ — 7,0 % и 6,6 % соответственно ($p=0,66$), частота ПРВ в том же участке, где было выполнено стентирование — 10,1 % и 20,0 % соответственно, ($p<0,001$).

Обсуждение

Основная цель использования стентов, в т.ч. с лекарственным покрытием, — снижение частоты ПРВ, которые связаны с рестенозом сосуда, на котором выполнено вмешательство, или вновь развивающимся стенозом в другом сосуда. В исследованиях, выполненных в конце 80-х — начале 90-х годов прошлого века и сравнивающих операцию аортокоронарного стентирования (АКШ) и ТЛБА, частота ПРВ любого сосуда и любым методом

(АКШ, ТЛБА, атерэктомия) после ТЛБА составляла от 2 % до 44 % через 1 год и до 80 % через 8 лет. В последующих исследованиях, сравнивающих ТЛБА и СКА, частота ПРВ любого сосуда составляла после ТЛБА 1,5 %–41 %, после СКА с использованием стентов без лекарственного покрытия 1,5 %–33 % в течение 6–12 мес. В исследованиях, сравнивающих разные виды стентов с фармакологическим покрытием, в плане частоты ПРВ составляет 0,8 %–16,7 % через 6–12 мес., согласно базе данных на 5765 пациентов в США частота ПРВ в течение 1 года снизилась с 11,1 % (1994–1996гг) до 9,3 % (2000–2002гг) ($p=0,003$) [46]. Таким образом, несмотря на значительные колебания частоты ПРВ, в разных исследованиях отмечается выраженная тенденция к их снижению.

Причины различий показателя частоты ПРВ в разных исследованиях связаны: с используемыми методами, с исходными характеристиками пациентов, с методами анализа полученных данных. В отличие от исследований конца 80-х — начала 90-х годов большинство исследований начала XXI века в качестве показателя частоты ПРВ рассматривают не общее их число частоты (АКШ + ТЛБА любого сосуда), а только повторные ЭРВ той же КА (TVR — target vessel revascularization) или того же участка сосуда (TLR — target lesion revascularization), на котором было выполнено вмешательство в момент включения пациента в исследование. Исходная тяжесть течения болезни, безусловно, влияет на госпитальные и отдаленные результаты лечения. В исследование AS (Angioplasty or Stent), где частота ПРВ в течение года после ТЛБА не превышала 2 %, включали пациентов с однососудистым поражением сосуда диаметром > 2,5 мм и протяженностью стенозированного сегмента не более 15 мм. В исследование GABY (German Angioplasty Bypass-surgery Intervention trial) с частотой ПРВ 44 % в течение года были включены пациенты с 2-х и 3-х сосудистым поражением. В исследовании SIRIUS многососудистое поражение было в 40,7 % случаев, а в RAVEL — в 29,2 %. В исследовании PRISON I (Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries) диаметр КА, на которой выполнено вмешательство, был выше ($3,11\pm0,61$) чем в исследовании PRISON II ($2,60\pm0,65$).

Результаты реальной клинической практики не совпадают с данными рандомизированных исследований. На Конгрессе Европейского кардиологического общества представлены результаты использования стентов у больных ИМ ↑ ST на основе данных регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) 2004–2006 [47]. В регистр были включены данные 94 госпиталей 14 стран, 569 пациентам имплантировали стенты без покрытия и 1729 — стенты с покрытием. В течение 180 дней (отношение рисков 0,98; $p=0,9$) не было статистически достоверных различий между груп-

пами, однако в период между 180–730 днями смертность была выше в группе пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием (отношение рисков 4,67; $p=0,01$). В других исследованиях реальной клинической практики (регистры), лучшие исходы в группе пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием, могли быть обусловлены их лучшим состоянием: пациенты данной группы были моложе и их анамнез реже содержал указания на АКШ, перенесенный ИМ и более низкую фракцию выброса [14,48].

Несмотря на внедрение все новых методов эндоваскулярных вмешательств и снижение частоты ПРВ, не наблюдается изменений таких важных для пациента показателей, как частота последующих ИМ и смертность. Исследования не выявили преимуществ по смертности и/или частоте последующих ИМ стентов над ТЛБА (за исключением одного исследования — пациенты с острым ИМ), стентов с лекарственным покрытием над стентами без покрытия. В реальной клинической практике врачи все чаще используют стенты с лекарственным покрытием, в связи с меньшей частотой госпитальных осложнений, более низкой частотой ПРВ, однако это никак не отражается на показателях смертности в популяции. По данным регистра на 5765 пациентов [46] смертность пациентов в течение года после вмешательства в 1994–1996 гг составляла 4 %, а в 2000–2002 гг — 4,7 %. Это подтверждают данные Шведского регистра на 35 тыс. пациентов [49]. Вероятно именно этот факт вызывает сомнения в целесообразности применения стентов с покрытием в качестве рутинной практики (без использования критериев отбора целевых групп пациентов). Существует мнение, что применение стентов кардиологами есть не что иное как “стентомания, которая не улучшает жизненно-важные прогнозы по сравнению с рутинной ТЛБА [50]. К тому же процедура чревата возможностью позднего тромбоза стента, вероятность которого увеличивается при отмене соответствующей лекарственной терапии. Но такая терапия не просто дорогостоящая, она приводит к серьезной проблеме в том случае, если пациенту, необходимо в последующем выполнить некардиологическое хирургическое вмешательство”. Аналогичного мнения придерживаются и другие, приводя в качестве примера результаты исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation): долгосрочные прогнозы (5 лет) 2287 пациентов со стабильной стенокардией, которым было выпол-

нено ЭРВ (94 % пациентов — СКА), в сочетании с последующей адекватной медикаментозной терапией не отличались от прогнозов у пациентов, которым на момент начала исследования была назначена только медикаментозная терапия. В последующие 5 лет этим пациентам ЭРВ выполнены в 33 % случаев. Частота смерти или ИМ 19,0 % в группе ЭРВ и 18,5 % в группе медикаментозной терапии, госпитализация по поводу острого коронарного синдрома — 12,4 % и 11,8 % соответственно. Отсутствие приступов стенокардии в течение 1 года 66 % в группе ЭРВ и 58 % в группе медикаментозной терапии, через 5 лет — 74 % и 72 % соответственно.

Выводы

Доказано преимущество стентов с фармакологическим покрытием над стентами без покрытия по частоте ПРВ в подгруппах пациентов: ИМ[↑]ST, при локальном поражении сосуда, при тотальной хронической окклюзии, у пациентов с СД. Не доказано их преимущество при поражении сосудов на протяжении и при стенозе венозного шунта.

Доказано преимущество стентов с покрытием sirolimus над стентами с покрытием paclitaxel по частоте ПРВ.

Нет убедительных доказательств преимущества какого-либо вида стентов по частоте последующих ИМ и выживаемости в нецелевых выборках пациентов.

Доказано отсутствие значимых различий по частоте тромбозов стента с покрытием и без покрытия в течение 1 года после имплантации. Однако отмечена большая частота поздних (> 1 года) тромбозов при использовании стентов с лекарственным покрытием по сравнению со стентами без покрытия.

Основной задачей специалистов является определение экспертным путем четких критериев показаний к существующим видам лечения в целевых группах пациентов.

Применение стентов с лекарственным покрытием без четко определенных показаний может способствовать неэффективному использованию ресурсов.

В процессе принятия решений о выборе метода лечения должны участвовать пациенты, которым в доступной форме и понятным для них языком должны быть изложены преимущества, недостатки и прогнозное соотношение “стоимость-эффективность” каждого метода.

Литература

- Доказательная медицина и сердечно-сосудистые заболевания. Под редакцией академика РАМН Бокерия Л.А. Москва НЦССХ 2006.
- Windecker S, Simon R, Lins M, et al. Randomized Comparison of a Titanium-Nitride-Oxide-Coated Stent With a Stainless Steel Stent for Coronary Revascularization The TiNOX Trial. *Circulation* 2005; 111: 2617–22.
- Pache J, Dibra A, Mehilli J, et al. Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J* 2005; 26(13): 1262–8.
- Dawkins KD. TAXUS VI: TAXUS MR Stent in Complex Lesions. 3-Year Clinical Results. Доклад: EuroPCR 2006 – The Paris Course on Revascularization. источник: www.medscape.com
- Fajadet J, Wijns W, Laarman G-J, et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Phosphorylcholine-Encapsulated Stent for Treatment of Native Coronary Artery Lesions (ENDEAVOR II Trial). *Circulation* 2006; 114: 798–806.
- Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, et al. Randomized Comparison of Bare Metal Stent Implantation With Sirolimus-Eluting Stent Implantation for the Treatment of Total Coronary Occlusions. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II). *Circulation* 2006; 114: 921–8.
- Menichelli M SESAMI: Sirolimus Stent vs Bare Stent in Acute Myocardial Infarction. Доклад на EuroPCR 2006. The Paris Course on Revascularization. источник: www.medscape.com
- Weisz G, Leon MB, Holmes DR, et al. Two-Year Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent Implantation Results From the Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) Trial. *JACC* 2006; 47(7): 1350–5.
- Serruys PW. Long-Term Adverse Events With Drug-Eluting Stents After STEMI. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1027–32.
- Voudris V, Alexopoulos E, Karyofyllis P, et al. Prospective native coronary artery stenosis treated with sirolimus-eluting stent (ONASSIS) registry--acute results and mid-term outcomes: a single-center experience. *J Invasive Cardiol* 2005 Aug; 17(8): 401–5.
- Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 2005; 111: 1383–9.
- Ong AT, Daemen J, van Hout BA, et al. Cost-effectiveness of the unrestricted use of sirolimus-eluting stents vs. bare metal stents at 1 and 2-year follow-up: results from the RESEARCH Registry. *Eur Heart J* 2006; 27(24): 2996–3003.
- Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005; 366: 921–9.
- Abbott JD, Williams DO. DEScover Registry: Drug-Eluting Stents vs Bare-Metal Stents. 1-Year Clinical Results. *Medscape Cardiology* 2007. <http://www.medscape.com/viewarticle/554512>
- James S. SCAAR – Long term mortality after drug eluting stents in Sweden, an additional year of follow-up. (источник информации ESC Congress Reports, 2007, www.escardio.org).
- Maeng M. Danish Registry Points to Increased MI After 12 Months With DES, but Optimism Prevails 2007. сайт www.medscape.com
- Serruys PW, Van EsG-A, Stoll H-P, et al. Long-Term Clinical Outcomes With Sirolimus-Eluting Coronary Stents. Five-Year Results of the RAVEL Trial. *JACC* 2007; 50: 1299–304.
- de Lezo J, Medina A, Pan M, et al. Drug-eluting stents for complex lesions: randomized rapamycin versus paclitaxel CORPAL study (abstr). *JACC* 2005; 45: 75A.
- Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial (ISAR-DESIRE). *JAMA* 2005; 293: 165–71.
- Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimuseluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. (ISAR-DIABETES). *N Engl J Med* 2005; 353: 663–70.
- Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization (SIRTAX). *N Engl J Med* 2005; 353: 653–62.
- Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, et al. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXI trial. *JACC* 2005; 45: 308–11.
- Cervinka P, Costa MA, Angiolillo DJ, et al. Head-to-head comparison between sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in patients with complex coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 846–51.
- Han YL, Wang XZ, Jing QM, et al. Comparison of rapamycin and paclitaxel eluting stent in patients with multi-vessel coronary disease (in Chinese). *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006; 34: 123–6.
- Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, et al. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels (ISAR-SMART). *Eur Heart J* 2006; 27: 260–6.
- Kim YH, Park SW, Lee SW, et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease (LONG DES II). *Circulation* 2006; 114: 2148–53.
- Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 895–904.
- Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS, et al. One-year clinical outcomes of Chinese sirolimus-eluting stent in the treatment of unselected patients with coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119: 165–8.
- Petronio AS, De Carlo M, Branchitta G, et al. Randomized comparison of sirolimus and paclitaxel drug-eluting stents for long lesions in the left anterior descending artery: an intravascular ultrasound study. *JACC* 2007; 49: 539–46.
- Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, et al. Drug-eluting Stents for the Treatment of Bifurcation Lesions: A Randomized Comparison Between Paclitaxel and Sirolimus Stents. *Am Heart J* 2007; 153(1): 15.e1–15.e7. to: <http://www.medscape.com>
- Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, et al. Drug-Eluting Stents in the Treatment of Intermediate Lesions. Pooled Analysis From Four Randomized Trials. *JACC* 2006; 47(11): 2164–71.
- Holmes DR, Moses JW, Schofer J, et al. Cause of death with bare metal and sirolimus-eluting stents. *Eur Heart J* 2006; 27(23): 2815–22.
- Nordmann AJ. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27(23): 2784–814.
- Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; 119(12): 1056–61.

35. Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary-Artery Stents. NEJM 2006; 354(2):483–95.
36. Spaulding C, Daemen J, Boersma E. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007; 356: 989–97.
37. Kastrati A, Mehilli J, Pache J. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007; 356: 1030–9.
38. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. Cайт doi:10.1093/eurheartj/ehm402
39. Pasceri V, Patti G, Speciale G, et al. Meta-Analysis of Clinical Trials on Use of Drug-Eluting Stents for Treatment of Acute Myocardial Infarction. Am Heart J 2007; 153(5): 749–54.
40. Schömig A, Dibra A, Windecker S, et al. A Meta-Analysis of 16 Randomized Trials of Sirolimus-Eluting Stents Versus Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease. JACC 2007; 50(14): 1373–80.
41. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, et al. Sirolimus-eluting stents vs. paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005; 294: 819–25.
42. Herrmann HC. Drug-Eluting Stent Thrombosis: Weighing the Evidence. J Watch Cardiology 2006. источник: www.medscape.com
43. Herrmann H.C. The Stent Controversy Continues. J Watch 2007; 6(2) ©2007 Massachusetts Medical Society Posted 03/14/2007 источник: www.medscape.com
44. Herrmann HC. Does PCI Improve Survival and Prevent MI in Stable CAD? J Watch 2007; 6(3) ©2007 Massachusetts Medical Society. Posted 04/12/2007 источник: www.medscape.com
45. Stone GW, Moses JW, Ellis SG. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med 2007; 356: 998–1008.
46. Kandzari DE, Tuttle RH, Zidar JP, Jollis JG. Temporal Trends in Target Vessel Revascularization in Clinical Practice: Long-Term Outcomes following Coronary Stenting from the Duke Database for Cardiovascular Disease. J Invasive Cardiol 2006; 18(9): 398–402.
47. Steg G. DES Fall From GRACE in STEMI: Patients Face More Than Fourfold Higher Risk of Death Than Bare-Metal-Stent-Treated Patients. Eur Society of Cardiology Congress 2007. (Université de Paris XII, France).www.medscape.com
48. Park DW, Park SW, Lee SW. Frequency of coronary arterial late angiographic stent thrombosis (LAST) in the first six months: outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents. Am J Cardiol 2007; 99(6): 774–8.
49. James S. SCAAR – Long term mortality after drug eluting stents in Sweden, an additional year of follow-up. (источник информации: ESC Congress Reports 2007; www.escardio.org).
50. Silverman Mark E. Coronary-Artery Stents: To the Editor. NEJM 2006; 354: 2076–8.

Поступила 01/11–2007

К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ профессора Анатолия Николаевича БРИТОВА



15 января 2009г исполнилось 75 лет со дня рождения заместителя главного редактора нашего журнала, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАЕН **Анатолия Николаевича Бритова**.

Анатолий Николаевич Бритов родился в г. Москве. В 1959г закончил 2-й Московский медицинский институт им. Н.И.Пирогова. Еще, будучи студентом, увлекся терапией и кардиологией. Его первая научная работа была выполнена в научном студенческом кружке на кафедре госпитальной терапии, руководимой известным советским кардиологом академиком АМН СССР профессором Павлом Евгеньевичем Лукомским. В 1965г Анатолий Николаевич успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную клинической и биохимической диагностике острого инфаркта миокарда.

С 1963г преподает госпитальную терапию во 2-м медицинском институте. В 1976—1979 гг. А.Н. Бритов руководит созданным им курсом профессиональных заболеваний, основанным на самых современных достижениях профпатологии. Он продолжает научные исследования в области дислипидемий при болезнях, связанных с атеросклерозом.

В 1979—1988 гг. А.Н. Бритов возглавляет лабораторию профилактики артериальной гипертензии в Институте профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР. В эти годы он является научным координатором Всесоюзной кооперативной программы по борьбе с артериальной гипертензией на крупных промышленных предприятиях в 23 городах страны. Разработанная и апробированная в широкомасштабном исследовании программа вторичной профилактики артериальной гипертензии впервые в стране показала принципиальную возможность улучшить охват больных

антигипертензивной терапией и ее эффективность, а также достоверное и значимое снижение заболеваемости и смертности от мозгового инсульта и ишемической болезни сердца. Эти положения в дальнейшем получили развитие в многочисленных эпидемиологических исследованиях как в России, так и за рубежом. В 1985г Анатолий Николаевич успешно защитил докторскую диссертацию на тему: “Вторичная профилактика артериальной гипертензии”.

С 1988 по 2006 гг. А.Н. Бритов возглавлял отдел профилактики внутренних заболеваний в ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития РФ. В эти годы он руководил клиническими и популяционными исследованиями в различных регионах страны (Крайний Север, Алтайский край, Вологодская область, Московская область); выступал с докладами на научных конференциях в России, странах ближнего и дальнего зарубежья.

А.Н. Бритов ведет большую клиническую работу, сочетая мастерство и опыт клинициста и научно-го исследователя. Его обходы больных и клинические разборы служат школой для клинических ординаторов и молодых врачей.

Анатолий Николаевич — талантливый педагог и блестящий лектор, активно участвует в подготовке специалистов на кафедре кардиологии РГМУ. Ученики А.Н. Бритова сегодня самостоятельно ведут плодотворные научные исследования и воспитывают новые поколения врачей в разных городах России и СНГ. Под его руководством подготовлены и успешно защищены 7 докторских и 18 кандидатских диссертаций. Он — автор более 200 научных работ.

Большую научную и педагогическую деятельность А.Н. Бритов сочетает с общественной работой, являясь членом правления Всероссийского научного общества кардиологов, Московского общества кардиологов, членом Американского и Европейского обществ по гипертензии.

Он является заместителем главного редактора журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, членом редколлегий “Российского кардиологического журнала”, членом редакционного совета журнала “Качество жизни, медицина”.

Обладая высокой работоспособностью, большим личным обаянием, А.Н. Бритов заслуженно пользуется высоким авторитетом в научном и медицинском мире.

Ученики, сотрудники и редколлегия журнала сердечно поздравляют Анатолия Николаевича Бритова с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.

План мероприятий Всероссийского научного общества кардиологов на 2009 г

Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
11-й Всероссийский научно-образовательный форум “Кардиология 2009”	21–23 января	г. Москва
III Всероссийская конференция “Проблемы женского здоровья и пути их решения”	5–6 февраля	г. Москва
IV съезд кардиологов Уральского федерального округа “От первичной профилактики к высоким технологиям”	17–18 февраля	г. Ханты-Мансийск
V Всероссийская научно-практическая конференция “Артериальная гипертония и ее осложнения”	3–5 марта	г. Волгоград
II Всероссийский форум “Вопросы неотложной кардиологии 2009”	25–26 марта	г. Москва
Съезд кардиологов и терапевтов Центрального федерального округа России “Традиции, современность, будущее”	03 апреля	г. Тверь
10-й Юбилейный конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ). 3-й Всероссийский конгресс “Клиническая электрокардиология”.	28–29 апреля	г. Санкт-Петербург
VIII Юбилейная Российская научная конференция с международным участием “Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии”, посвященная 40-летию Советской и Российской кардиологической реабилитации	13–14 мая	г. Москва
Съезд кардиологов и кардиохирургов Сибирского федерального округа	14–16 мая	г. Томск
Всероссийская конференция с международным участием “Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2009”	26–27 мая	г. Москва
Восьмой съезд кардиологов Южного Федерального округа, посвященный памяти профессора Кательницкой Л.И.	27–29 мая	г. Ростов-на-Дону
Международный конгресс по гериатрической кардиологии и неинвазивной визуализации сердца	27–29 мая	г. Тюмень
Всероссийская научно-практическая конференция “Перспектива кардиологии в России”	8–10 июня	г. Москва
Российский национальный конгресс кардиологов и конгресс кардиологов стран СНГ	06–08 октября	г. Москва
Сердечная недостаточность — 2009. Конгресс ОССН	14–15 декабря	г. Москва

О других мероприятиях ВНОК можно узнать на сайте: <http://www.cardiosite.ru>

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий
Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росмедтехнологий

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

6-8 октября 2009 г.

Новое здание Президиума Российской академии наук
г. Москва, Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект»

Научная программа конгресса включает:

лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.cardiosite.ru за 1,5-2 месяца до начала Конгресса.

Публикация материалов в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»
(издание, рекомендованное ВАК)

Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Ключевые даты

- Работы для конкурса молодых ученых принимаются до 10 апреля 2009 г. по почте в адрес оргкомитета
- Тезисы с подтверждением оплаты принимаются до 15 апреля 2009 г. по адресу tesisi@gnicpm.ru или по почте на цифровом носителе (дискета 3,5" или CD диск) в адрес Оргкомитета
- Заявки на участие в выставке принимаются до 15 апреля 2009 г. по адресу vistavka@gnicpm.ru
- Заявки на участие в научной программе (сателлитные симпозиумы и доклады) принимаются до 15 апреля 2009 г. по адресу programma@gnicpm.ru
- Прием регистрационных форм с подтверждением оплаты осуществляется в соответствии с тарифным планом до 1 сентября 2009 г. по адресу registrasiya@gnicpm.ru или по почте в адрес оргкомитета

Подробная информация по Конгрессу на сайте www.cardiosite.ru

Администратор сайта Концевая Анна Васильевна. Тел (495) 621-03-13, e-mail: Akontsevaya@gnicpm.ru

Вниманию авторов! Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”

Настоящие правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ “Об авторском праве и смежных правах” от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19.07.1995 г. и 20.07.2004 г., Закона РФ “О средствах массовой информации” от 27.12.1991 г. № 2124-1, с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством “Силиция-Полиграф” в лице редакции журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, в дальнейшем именуемой “Редакция” и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый “Автор”.

Автор (ы), направляя статью в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Автор (ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала переходят исключительные имущественные права на использование статьи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в т.ч. на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора (ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор (ы) передает Редакции без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора (ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор (ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции, Автор (ы) самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

За Автором (ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента принятия в печать.

Передача материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; Редакция журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”
тел. (495) 621–93–02; e-mail: oganov@gnicpm.ru

Правила оформления статей для печати:

1. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия Автора (Авторов); полное название учреждения; город, страна. **Обязательно указываются:** место работы всех авторов, их должности и контактная информация всех авторов.

3. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество Автора, с которым Редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и при наличии – адрес электронной почты.

4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5–6 с. машинописного текста (Times New Roman, 12 pt, полуторный интервал). Большой объем (до 25 с.) возможен для обзоров и лекций.

5. Рукопись печатается на одной странице листа с двойным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. **ВНИМАНИЕ!** Статьи принимаются в двух экземплярах на бумажных носителях, оба направляются **на адрес Редакции**. Необходимо также предоставить электронный вариант рукописи на дискете или по электронной почте вложением (на адреса Редакции и Издательства: oganov@gnicpm.ru и nauka@rinet.ru). Электронный вариант рукописи должен быть представлен в текстовом редакторе “MS Word”. Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате “TIFF” с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики и схемы принимаются в форматах “MS Excel”, “Adobe Illustrator”, “Corel Draw” или “MS PowerPoint”. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним располагать под рисунком или графиком.

6. Оригинальные исследования должны содержать следующие разделы: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и краткое заключение.

7. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно

использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в “собственной” транскрипции.

8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Рисунки не повторяют материалов таблиц. Название таблиц и рисунков, а также подписи к ним даются на отдельном листе.

9. Цитируемая литература печатается на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту. В тексте даются ссылки на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Ссылки на диссертации и неопубликованные работы не допускаются. За правильность приведенных в списке литературных источников данных ответственность несут Авторы.

Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в Издательстве по e-mail: nauka@rinet.ru

В библиографическом описании достаточно привести фамилии трех авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать и др., для зарубежных публикаций — et. al. При описании статей из журналов указывают выходные данные в следующем порядке: фамилия, инициалы, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до). Примеры ссылок отечественных и зарубежных авторов:

Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология 1996; 4: 15–22.

Yu CM, Anderson JE, Shum IOL, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur Heart J 1996; 17: 1694–702.

10. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более

250 слов) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо печатать через 2 интервала и структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова — не более 6 слов или словосочетаний, определяющих понятие. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

12. В случае несвоевременного ответа Автора (ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

13. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается.

14. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой Авторами.

15. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

16. Публикация статей для Автора (ов) — бесплатная. В случае публикации статьи в журнале, Издательство высылает Автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. При наличии нескольких Авторов рукописи, высылается не более трех экземпляров журнала. Для этого в направлении статьи в Редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса Автора (ов) с почтовым индексом. Рассылка авторских экземпляров производится только в пределах Российской Федерации. Автор (ы), проживающие в странах Балтии и СНГ, могут получить журнальную верстку в формате PDF по электронной почте: для этого следует направить запрос по адресу — nauka@rinet.ru.

Адрес Редакции: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10; тел. (495) 621–93–02; e-mail: ogonov@gnicpm.ru

Адрес Издательства: 115478, г. Москва, а/я 509; тел. (495) 324–22–34; (495) 323–53–88; e-mail: nauka@rinet.ru

Опечатка

В журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” 2008; 7(7) на стр. 1 допущена опечатка в указании заместителей главного редактора.

Правильно должно быть так:

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)