

Может ли частота сердечных сокращений рассматриваться в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний?

В.И. Маколкин, Ф.Н. Зябрев

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Could heart rate be regarded as cardiovascular disease risk factor?

V.I. Makolkin, F.N. Zyabrev

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

Статья посвящена роли повышенной частоты сердечных сокращений в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. Большое количество эпидемиологических исследований убедительно свидетельствуют о связи этого показателя с общей и сердечно-сосудистой смертностью. Приводится обоснование ритм-замедляющей терапии с помощью принципиально нового препарата – ивабрадина, изолированно влияющего на функцию синусового узла. Результаты клинических исследований свидетельствуют об антиангинальной активности ивабрадина, что создает большие перспективы для его применения при стабильных формах ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: число сердечных сокращений, факторы риска, ишемическая болезнь сердца, блокада ионных токов синусового узла, ивабрадин.

The article is devoted to the role of increased heart rate (HR) as cardiovascular disease predictor. Many epidemiological studies demonstrate the link between this parameter and total and cardiovascular mortality. The authors describe rhythm-decelerating therapy with a new medication – ivabradine, specifically affecting sinus node function. Pilot studies confirm its antianginal efficacy, pointing to its potential in stable coronary heart disease management.

Key words: Heart rate, risk factors, coronary heart disease, ion flow blockade in sinus node, ivabradine.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основными причинами инвалидности и смерти населения экономически развитых стран. В 2002г в России ССЗ среди трудоспособного населения 25-64 лет составляли у мужчин 36%, у женщин 41% всех причин смерти. В структуре смертности от ССЗ ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт (МИ) служили причинами смерти в 55% и 24% случаев у мужчин и в 41% и 36% у женщин, соответственно [1]. Сохраняющаяся тенденция роста высоких показателей смертности от ССЗ в России и стойкая тенденция к снижению или стабилизации динамики смертности от ССЗ в странах Западной Европы еще больше увеличивают этот разрыв.

Исследования второй половины XX века выдвинули концепцию факторов риска (ФР), общих для таких, казалось бы, различных заболеваний, как ИБС (во всех ее проявлениях), цереброваскулярных заболеваний, гипертонической болезни (эссенциальной артериальной гипертонии – ЭАГ), хронической сердечной недостаточности. Убеди-

тельно доказана связь указанных выше патологий с гиперхолестеринемией (ГХС) или увеличением холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), низким уровнем ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), курением и сахарным диабетом (СД). Придают значение избыточному содержанию некоторых субстанций, таких как триглицериды (ТГ), липопротеины (а) (ЛПА), гомоцистеин, С-реактивный белок (СРБ), нарушению системы фибринолиза. Наконец, играют определенную роль также избыточная масса тела (МТ) (ожирение центрального типа), принадлежность к мужскому полу, отягощенная наследственность по ССЗ в семье. Однако в этом перечне отсутствует такой показатель, как частота сердечных сокращений (ЧСС). Этому параметру функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) традиционно не уделялось и не уделяется достаточного внимания. Обычно ЧСС принимают во внимание при развитии сердечной недостаточности (СН), диффузном токсическом зобе, при шоке различного генеза, хотя здесь име-

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 248-77-15

e-mail: dvmak@mail.ru; fedor-z@yandex.ru

ют значение иные характеристики — наполнение пульса, его напряжение. О характеристиках пульса упоминают также при описании приобретенных и врожденных пороков клапана аорты — высокий и скорый, малый и медленный, соответственно, при недостаточности аортального клапана и стенозе устья аорты. ЧСС имеет значение при фибрилляции (ФП), трепетании предсердий (ТП) и иных эктопических аритмиях: наджелудочковой (НЖТ) и желудочковой пароксизмальных тахикардиях (ПЖТ). Иначе говоря, о ЧСС вспоминают при наличии несомненной патологии ССС, тогда как этот параметр не привлекает внимания у здоровых лиц и, во всяком случае, у лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб со стороны ССС. Между тем, величина ЧСС имеет немаловажное значение в качестве прогностического фактора и (даже!) продолжительности жизни. Хорошо известно, что мелкие животные как группа имеют высокую ЧСС в покое, ассоциированную с короткой продолжительностью жизни, что находится в резком контрасте с крупными животными и большей продолжительностью жизни. В работе [2] представлена схема связи длительности жизни животных и их ЧСС. Если у мыши ЧСС составляет ~ 600 уд/мин, и ее жизнь исчисляется месяцами, то у крупных животных (кит, слон) ЧСС составляет ~ 20 уд/мин, но живут они > 25-30 лет. Общее количество сердечных сокращений в течение жизни живой особи составляет ~ 3 млрд., несмотря на различие в длительности жизни различных животных [3,4]. Эти наблюдения чрезвычайно важны в приложении к клинической практике. Они позволяют предположить, что невысокая ЧСС в покое сочетается с увеличением продолжительности жизни, тогда как повышенная ЧСС, являясь ФР заболеваний ССС, сочетается с уменьшением продолжительности жизни. Высокая ЧСС может быть связана со снижением общей выживаемости лиц с уже имеющимися ССЗ, даже при их латентном течении.

Точные патофизиологические механизмы «выгоды» невысокой ЧСС не ясны. Известно, что ЧСС оказывает прямое влияние на скорость метаболических процессов и тесно связана с физической активностью (ФА) [5]. Хорошо известно, что при регрессионном анализе на логарифмической шкале зависимость между скоростью метаболизма и ЧСС такая же, как зависимость между МТ и ЧСС [6]. Если ЧСС является большой детерминантой скорости метаболизма, вполне логичным может быть предположение о связи ЧСС и ожидаемой продолжительности жизни среди животных, включая человека [5]. Такое предположение поднимает важный вопрос, что продолжительность жизни у человека может быть легко увеличена путем снижения ЧСС.

В последние два десятилетия XX века увеличился интерес к важности связи ЧСС и смертности не только у пациентов с ИБС при наличии инфаркта миокарда (ИМ) или без него, но и с АГ и возрастом.

Достаточно большое количество фактов свидетельствует также о связях повышения ЧСС и прямой роли этого показателя в патогенезе коронарного атеросклероза [7,8]. Наблюдения различных авторов показали, что увеличение ЧСС является маркером повышенного риска смертности, в т.ч. и от всех причин. Эпидемиологические исследования, включая проспективное Фремингемское исследование, начатое в 1948г, выявили, что с увеличением ЧСС происходит возрастание случаев внезапной смерти (ВС). В частности, у мужчин, но не у женщин, высокая частота пульса > 84 уд/мин была связана с утроением случаев ВС в сравнении с лицами, ЧСС которых не > 68-75 уд/мин [9]. Привлекает внимание то, что медленный ритм обладает антифибрилляторным эффектом, в связи с чем прямую и независимую связь между ЧСС в покое и ожидаемой длительностью жизни трудно опровергнуть.

Для решения этой проблемы, конечно, нужна серия эпидемиологических исследований, результаты которых приводятся в обзоре, где обсуждается связь увеличенной ЧСС с возникновением ССЗ [10]. Одним из первых таких исследований было знаменитое, проспективное Фремингемское исследование [11], начатое в 1948г, в котором приведены данные о связи ЧСС с сердечно-сосудистой смертностью у 5070 лиц, исходно без ССЗ. В течение 30-летнего наблюдения было 1876 смертей, причем в 894 случаях причиной служила сердечно-сосудистая патология. Средняя ЧСС была больше у мужчин, чем у женщин, что соответствовало более высокой смертности среди мужчин. Для обоих полов все причины смерти, сердечно-сосудистая смертность и смерть от ИБС прогрессивно увеличивались с повышением ЧСС, то же было и при случаях ВС. При ЧСС в пределах 65-94 уд/мин частота ВС утраивалась по сравнению с лицами, ЧСС которых была в пределах 35-64 уд/мин. В исследованиях NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) и NHES (National Health Examination Survey) [12,13] в течение 6-13 лет (в среднем 10 лет) наблюдались 7594 человека (5136 белые и 859 афро-американцы) в возрасте 45-74 года, не страдавшие ИБС. Относительный риск развития ИБС после коррекции множественных ФР возрастал значительно у белых мужчин при ЧСС > 84 уд/мин в покое по сравнению с лицами, ЧСС которых была < 74 уд/мин. Частота ИБС у белых женщин также возрастала с увеличением ЧСС, но не столь значительно. Риски смерти от всех причин, ССЗ, а также заболеваний, не связанных с ССС, значительно возрастали. Сходные данные были получены в проспективном исследовании GPP (Goteborg Primary Prevention trial) [14], в котором определяли эффект мультифакториальной интервенционной программы ИБС, частоты МИ, общей и сердечно-сосудистой смертности среди 10 тыс. мужчин основной группы. В группе наблюдения у 7455 лиц, ЧСС которых была в пределах 59-100 уд/мин, отмечалась четкая связь

общей и коронарной смертности с ЧСС, одновременно имела место невысокая связь ЧСС и смерти от общих причин, опухолей и МИ. В исследовании BRHS (British Regional Heart Study) [15] наблюдались в течение 8 лет 7735 мужчин в возрасте 40-59 лет без ИБС. Обнаружена четкая зависимость между величиной ЧСС в покое и фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), при этом риск у лиц с ЧСС > 90 уд/мин в три раза превышал риск лиц с ЧСС < 60 уд/мин. В исследовании [16], начатом в 1984г, в течение 8 лет наблюдались 1827 мужчин и 2929 женщин в возрасте 40-80 лет. Была обнаружена линейная зависимость всех причин смерти от величины ЧСС; стандартизация по возрасту показала связь сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у мужчин, однако у женщин эта связь прослеживалась лишь в возрастном периоде 60-80 лет. У женщин ЧСС < 70 уд/мин не оказывала влияния на сердечно-сосудистую смертность. В течение 5-17 лет проводились наблюдения над тремя группами наемных работников в возрасте 40-64 лет трех крупных фирм в Чикаго; было показано, что с увеличением ЧСС отмечается рост сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертности [17]. При мультивариантном регрессионном СОХ анализе, учитывающем АГ, возраст, уровень ХС плазмы крови, МТ, количество выкуриваемых сигарет в день, было выявлено, что ЧСС является независимым ФР ВС при наличии ИБС. Сходное исследование CORDIS (Cardiovascular Occupational Risk Factors Detection in Israeli Industries study) показало, что ЧСС является предиктором коронарной смертности при 8-летнем наблюдении за 3527 наемными работниками [18]. Отмечено, что при ЧСС ≥ 90 уд/мин относительный риск составляет 2,23, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4-3,6, по сравнению с лицами, ЧСС которых < 70 уд/мин.

В работе [19] подводятся итоги некоторых эпидемиологических исследований, в которых суммарно участвовали 116 тыс. лиц в возрасте 18-80 лет, наблюдавшихся в течение 5-36 лет. Автор приходит к выводу, что независимо от пола, возраста, этнической принадлежности отмечается увеличение риска смерти от всех причин, включая ССЗ, с ростом ЧСС (при этом в различных исследованиях указывается различная ЧСС как «критическая» — 84 уд/мин, 90 уд/мин, 100 уд/мин). Анализ проведенных исследований позволил сделать следующие заключения:

- имеется трехкратное увеличение частоты смерти у лиц с ЧСС 90-99 уд/мин по сравнению с лицами, у которых ЧСС < 60 уд/мин;
- увеличение смертности происходит за счет роста случаев ИБС;
- значительная связь существует между увеличением ЧСС и ВС;
- существует 5-6-кратный риск ВС у мужчин и 2-кратный — у женщин при ЧСС 88-99 уд/

мин по сравнению с лицами, ЧСС которых < 60-65 уд/мин;

- общее увеличение смертности, ассоциированное с повышением ЧСС, является клинически значимым;
- после учета известных ФР ИБС — возраст, пол, АД, СД, индекс МТ (ИМТ), ЧСС остается значимым ФР увеличения количества смертей;
- в популяционных исследованиях показано, что ассоциация между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью у женщин менее выраженная, нежели у мужчин.

Большим событием явилась публикация результатов обширного отечественного эпидемиологического исследования, которое было проведено в России сотрудниками ГНИЦ ПМ [20]. По единому протоколу исследовались в различные годы 10109 мужчин и 4668 женщин в возрасте ≥ 35 лет. Наблюдение за смертностью составило 18 и 16 лет соответственно. Протокол исследования включал информацию о стандартных социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, измерении АД и ЧСС, сердечно-сосудистом анамнезе, антропометрии и электрокардиографии (ЭКГ), зарегистрированной в покое в 12 стандартных отведениях. Наблюдались достоверные положительные ассоциации между высокой ЧСС и артериальным давлением (АД), общим ХС, ТГ, наличием АГ, ИБС (стенокардии напряжения) как у мужчин, так и у женщин. Интересно отметить, что у мужчин обнаруживают положительные ассоциации между высокой ЧСС и употреблением алкоголя, курением, тогда как у женщин они отсутствовали. Большой интерес представил многофакторный анализ общей смертности у мужчин и женщин, включавший такие показатели как возраст, курение в настоящее время и в прошлом, уровень образования, употребление алкоголя, ИМТ, ТГ, общий ХС, ЛВП, наличие АГ и ИБС. Оказалось, что при коррекции на все включенные в анализ ФР, сохраняется прямая зависимость между частотой пульса и общей смертностью — чем выше ЧСС, тем выше смертность (при $p < 0,0001$). Статистически значимое увеличение смертности от всех причин наблюдается уже при ЧСС 77-79 уд/мин, а при ЧСС > 80 уд/мин риск умереть увеличивается на 30% для мужчин и женщин. Анализ выживаемости показал, что ожидаемая продолжительность жизни мужчин 35 лет с ЧСС > 80 уд/мин на 7 лет меньше, чем при ЧСС в покое не > 60 уд/мин. В то же время женщины с ЧСС > 80 уд/мин живут на 3,2 года меньше, чем те, кто имеет ЧСС < 60 уд/мин.

Предсказательная ценность ЧСС в отношении ССЗ отмечается как в общей популяции [17,21], так и в группах больных, перенесших ИМ [22] или страдающих АГ [23]. Долгосрочная прогностическая ценность ЧСС в покое у больных с предполагаемой или подтвержденной ИБС изучалась в исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study) [24] и при

последующем анализе [25]. В исследование вошли 24959 пациентов, у которых диагноз был подтвержден при коронароангиографии (КАГ). После исходного, стандартного, клинического, лабораторного и инструментального обследования, включая ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), пациенты ежегодно систематически наблюдались в среднем на протяжении 14,7 лет. Конечными точками были развитие острого ИМ, любое сердечно-сосудистое «событие», МИ, кардиохирургическое вмешательство, смерть. Для суммации взаимодействия различных ФР и ССО весь массив наблюдавшихся пациентов был разбит на квинтили по величине ЧСС: < 62 уд/мин, 63-70, 71-76, 77-82, 83 уд/мин и >). Мультивариантный СОХ регрессионный анализ для общей смертности показал, что после учета возраста, пола, АГ, СД, курения, величины фракции выброса (ФВ), степени поражения коронарных артерий, ФА, а также особенностей проводимого лечения лица с ЧСС = 77-82 уд/мин имели больший риск смерти от всех причин; это было еще более выраженным у лиц с ЧСС в покое > 83 уд/мин. Было также выявлено, что высокая ЧСС > 83 уд/мин является мощным предиктором сердечно-сосудистой смертности. Старший возраст, АГ, СД, избыточная МТ, курение и поражение коронарных артерий также были высоко ассоциированы с сердечно-сосудистой смертностью. Наблюдалась значительная разница между частотой госпитализации у лиц из групп двух высших квинтилей по сравнению с остальными. Был сделан вывод, что у больных с доказанной ИБС ЧСС является мощным предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, вне зависимости от других известных ФР — АГ, СД, курение.

Вместе с тем, введение в клиническую практику в конце 60-х годов прошлого века β -адреноблокаторов, обладающих брадикардизирующим действием и успешно применяемых при самых различных заболеваниях ССС, косвенно убедило в пользе снижения увеличенной ЧСС. Не вызывает сомнения факт уменьшения частоты стенокардических приступов и длительности ишемических эпизодов при снижении ЧСС путем назначения β -адреноблокаторов. Однако в умах врачей бытует ложное представление, что резкое снижение ЧСС до ≤ 60 уд/мин при назначении β -адреноблокаторов является проявлением побочного действия препарата. В небольшом количестве случаев это действительно так, когда больные субъективно плохо переносят брадикардию, хотя количество приступов стенокардии и снижается. Кроме того, имеется ряд противопоказаний к назначению этой весьма эффективной группы препаратов. Стремление получить препараты, эффективно снижающие ЧСС, привело к открытию целого ряда новых фактов. Было установлено, что в контроле ЧСС торможение ионных токов I_f играет ключевую роль [26]. Участие f-каналов синусового узла в контроле ЧСС представляется следующим об-

разом [27]: катехоламины, стимулируя активность фермента аденилатциклазы, приводят к увеличению выработки циклического аденозин монофосфата (цАМФ), который способствует открытию f-каналов, тогда как подавление ацетилхолином выработки цАМФ снижает вероятность открытия f-каналов синусового узла. В настоящее время синтезирован первый ингибитор ионных токов I_f избирательного действия — ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция), обладающий пульс-урежающим эффектом и не оказывающий отрицательного инотропного влияния, а также не действующий на атриовентрикулярную проводимость. Кораксан® специфически связывается с f-каналами клеток синусового узла и таким образом снижает ЧСС.

В настоящее время проведены исследования, подтверждающие антиангинальный эффект Кораксана®, благодаря его брадикардическому действию. Сравнивали Кораксан® и Атенолол в большой популяции пациентов со стабильной стенокардией — многоцентровое, международное, двойное слепое, рандомизированное, контролируемое исследование с участием 939 больных с документально подтвержденной ИБС и стабильной стенокардией [28]. После предварительного периода приема плацебо, в течение которого ранее назначенная терапия была отменена, пациенты были разделены на группы: получавшие Кораксан® 5 мг два раза в сутки или Атенолол 50 мг один раз в сутки. После одного месяца лечения пациенты в течение 12 недель получали в большей дозе Кораксан® (7,5 и 10 мг/сут) или Атенолол (100 мг/сут). Эффективность оценивалась по динамике общей продолжительности физической нагрузки (ФН), времени до развития приступа стенокардии, времени до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм. Через 1 месяц от начала терапии в обеих терапевтических группах (Кораксан® 5 мг два раза в сутки и Атенолол 50 мг один раз в сутки) была отмечена эффективность в виде повышения общей продолжительности ФН; эта тенденция отмечена и в отношении увеличения времени до появления приступа стенокардии и времени до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ. Через 4 месяца терапии эти параметры улучшились в большей степени. Кораксан® на две трети снижал частоту приступов стенокардии; потребность в короткодействующих нитратах снизилась на три четверти. В другой работе сравнение Кораксана® с амлодипином у больных стабильной стенокардией также показало высокую антиангинальную эффективность препарата, при этом ЧСС и двойное произведение (ЧСС $\times$ АД) в покое и при максимальной ФН были значительно ниже в группе больных, лечившихся Кораксаном®, по сравнению с амлодипином [29]. Это означает, что Кораксан® обеспечивает большее снижение потребления кислорода миокардом по сравнению с амлодипином, что весьма важно для больных стабильной стенокардией.

К сожалению, приходится констатировать, что определение ЧСС не стало в достаточной мере неотъемлемой частью обычной клинической практики. Практические врачи не слишком доверяют этому параметру, рассматривая его либо как показатель активности симпатической нервной системы, что само по себе верно особенно у молодых лиц без кардиальной патологии, либо как нестабильный пока-

затель функционирования всей ССС, однако ЧСС никак не рассматривается у здоровых и больных как ФР будущих сердечно-сосудистых катастроф и как маркер продолжительности жизни. Вероятно, необходимы настойчивые усилия по внедрению в сознание широкого круга врачей всех специальностей, не только интернистов, понимания значимости такого простого параметра.

Литература

1. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3), ч.1: 10-4.
2. Levine HJ. Rest Heart rate and life expectancy. JACC 1997; 30(4): 1104-6.
3. Spector WS. Handbook of Biologocal Data, WB Saunders. Philadelphia 1956; 41.
4. White PD, Jenkins JL, Benedict FG. The electrocardiogram of the elephant. Am Heart J 1938; 16: 744.
5. Boraso A. Why is reduced heart rate beneficial? Dialog in Cardiovasc Med 2001; 6: 19-24.
6. Schmidt-Nielsen K. Animal Physiologi: Adaptation and Environment. New York: Cambridge University Press 1975; 133.
7. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowering heart rate on coronary atherosclerosis. Science 1984; 226: 180-2.
8. Perski A, Hamsted A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. Am Heart J 1988; 116: 1369-73.
9. Castelli WP, Levy D, Wilson PWF, Kannel W. Sudden death: The view from Framingham. In Kostis JB, Sanders M (eds). The Prevention of Sudden Death. E Wiley-Liss, New York 1990; 1-8.
10. Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6(4): 313-31.
11. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger R, Cupples A. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingem Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
12. Gillum R. The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: association with hypertension, coronary heart disease, blood pressure, and other cardiovascular risk factors. Am Heart J 1988; 116: 163-74.
13. Gillum R, Makus D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES I epidemiologic follow-up study. Am Heart J 1991; 121: 172-7.
14. Wilhelmsen I, Berglund G, Elmfeldt D, et al. The multi factor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. Eur Heart J 1986; 7: 279-88.
15. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischemic heart disease and sudden cardiac death in middle-aged British men. Br Heart J 1993; 70: 49-55.
16. Mensink Gb, Hoffmeister H. The relationship between reating heart rate and all-cause cardiovascular and cancer mortality. Eur Heart J 1997; 18: 1404-10.
17. Dyer A, Perski, Stamler J, et al. Heart rate as prognostic factor for coronary heart disease and mortality: Findings in three Chicago epidemiologic studies. Am J Epidemiol 1980; 12: 736-49.
18. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight-year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). Eur Heart J 2000; 21: 116-24.
19. Habib GB, Is heart rate a risk factor in the general population? Dialog in Cardiovasc Med 2001; 6: 25-31.
20. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология 2005; 10: 45-50.
21. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, et al. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male population and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study. J Clin Epidemiol 2001; 54: 680-6.
22. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. J Clin Epidemiol 1995; 48: 1197-205.
23. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. Arch Intern Med 2002; 162: 2313-21.
24. National Heart, Lung and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study. A multicenter comparison of the effects of randomized medical and surgical treatment of mildly symptomatic patients with coronary artery disease, and registry of consecutive patients undergoing coronary angiography. Circulation 1981; 63: 11-8.
25. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 11-8.
26. Brown H, DiFrancesco D. Voltage-clamp investigations of membrane currents underlying pacemaker activity rabbit sino-atrial node. J Physiol 1980; 308: 331-51.
27. DiFrancesco D. Pacemaker incardiac tissue. Ann Rev Physiol 1993; 55: 455-72.
28. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. On behalf of INITIATIVE study group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhnbitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies with chronic stable angina. Eur Heart J 2003; 24: Abstracts 186.
29. Ruzylo W, Ford I, Tendera M, et al. Antianginal and antiischemic effects of the IF current inhnbitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: A 3-month randomised, controlled, double-blind, multi-ctnter trial. Eur Heart J 2004; 25: Abstracts 878.

Поступила 30/03-2006

Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий

Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, М.А.Маркова, С.В. Виллевальде

Российский университет дружбы народов, ГКБ № 64

High Systolic Blood Pressure: focus on arterial elasticity

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, M.A. Markova, S.V. Villevalde

Russian University of People's Friendship, City Clinical Hospital No. 64

Цель. Классическим индексом для оценки эластических свойств артерий и аорты является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). СРПВ в аорте служит сильным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Цель исследования – изучить состояние эластических свойств артерий у пожилых больных АГ, а также оценить эффективность и безопасность индапамида ретард 1,5 мг/сут. (Арифона® ретард) и его влияния на СРПВ у пациентов > 80 лет.

Материалы и методы. В исследование были включены 89 больных > 65 лет. С помощью скрининговой системы обследования сосудов измеряли СРПВ между плечом и голенью (СРПВba), между сонной и бедренной артериями (СРПВcf), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Шестнадцати пациентам > 80 лет, ранее не получавшим антигипертензивной терапии, был назначен Арифон® ретард в дозе 1,5 мг один раз в сутки на протяжении 12 недель в качестве монотерапии. До начала и в конце периода наблюдения исследовались показатели СРПВ.

Результаты. Максимальные значения СРПВ и СЛСИ наблюдались у пациентов > 80 лет, по сравнению с более молодыми. Установлена достоверная взаимосвязь между СРПВba и возрастом ($r=0,49$), уровнем систолического артериального давления (САД) ($r=0,54$) и пульсового АД (ПАД) ($r=0,53$), между СРПВcf и САД ($r=0,62$), ПАД ($r=0,66$) и диастолическим АД (ДАД) ($r=-0,48$). Корреляции между СЛСИ и АД не выявлено. На фоне лечения Арифоном® ретард отмечено достоверное снижение САД и ПАД без развития ортостатической гипотонии. Прием препарата сопровождался уменьшением СРПВba, СРПВcf. СЛСИ достоверно не изменился.

Заключение. У больных АГ >80 лет с жесткими сосудами лечение Арифоном® ретард приводило к хорошо переносимому снижению САД и ПАД, уменьшению СРПВ в аорте. СЛСИ не зависел от уровня АД и не изменялся на фоне лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, очень пожилые пациенты, скорость распространения пульсовой волны, эластичность артерий, диуретики.

Aim. Pulse wave velocity (PWV) is a classic index for arterial and aortal elasticity assessment. Aortal PWV is a strong independent predictor of cardiovascular mortality in patients with arterial hypertension (AH). The aim of the study was to investigate arterial elasticity in the elderly AH patients, as well as to assess the effectiveness, safety, and PWV effects of indapamide retard 1,5 mg (Arifon retard) in individuals aged over 80 years.

Material and methods. The study included 89 patients aged over 65 years. Using vascular screening system VS-1000 VaSera, Fukuda Denshi, Japan, brachial-ankle PWV (PWVba), carotid-femoral PWV (PWVcf), cardio-ankle vascular index (CAVI), ankle-brachial index (ABI) were determined. Sixteen patients aged over 80 years, not treated with antihypertensive medications before, were administered Arifon retard (1,5 mg once per day) as 12-week monotherapy. At baseline and in the end of the follow-up period, PWV parameters were measured.

Results. Maximal PWV and CAVI values were registered in patients aged over 80 years, comparing to younger participants. There were significant associations between PWVba and age ($r=0,49$), systolic blood pressure (BP) ($r=0,54$) and pulse BP ($r=0,53$), between PWVcf and systolic BP ($r=0,62$), pulse BP ($r=0,66$) and diastolic BP ($r=-0,48$). There was no correlation between CAVI and BP. Arifon retard treatment associated with significant reduction of systolic and pulse BP, without orthostatic hypotension development, as well as with PWVba and PWVcf decrease. CAVI did not change significantly.

Conclusion. In AH patients aged over 80 years, with decreased vascular elasticity, Arifon retard treatment resulted

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 135-91-77

e-mail: kotovskaya@bk.ru

in well-tolerated reduction of systolic BP, pulse BP, and aortal PWV. CAVI was independent of BP level and did not change during the treatment.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, очень пожилые пациенты, скорость распространения пульсовой волны, эластичность артерий, диуретики.

Одним из ключевых моментов патогенеза артериальной гипертензии (АГ), особенно изолированной систолической (ИСАГ), в пожилом возрасте является снижение эластичности артерий. С высокой жесткостью сосудистой стенки частично связывают и трудности контроля систолического артериального давления (САД) у этой категории пациентов.

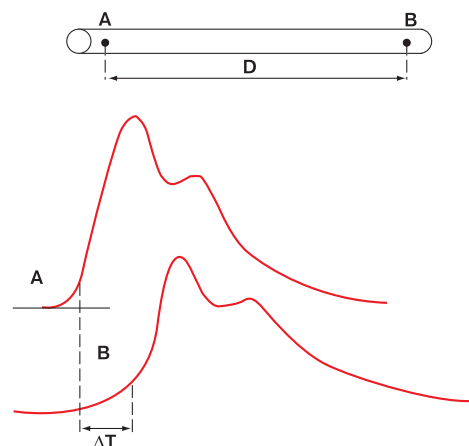
Классическим показателем для оценки эластических свойств артерий и аорты является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). Исследования последних лет показали, что СРПВ в аорте является сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ независимо от возраста, АД и наличия гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), хронической почечной недостаточности [1-4].

В отсутствии широких возможностей для неинвазивного измерения аортального АД [5], СРПВ можно рассматривать в качестве доступного метода оценки статуса центральных артерий и центрального АД. Исследование ASCOT-CAFE (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Conduit Artery Function Evaluation) [6] продемонстрировало, что, несмотря на сопоставимый эффект в отношении традиционно регистрируемого АД в плечевой артерии, эффекты антигипертензивной терапии могут быть разными в отношении центрального АД, и именно эта дифференциация может стать причиной различий сердечно-сосудистых исходов.

СРПВ может быть измерена на различных отрезках артериального дерева. Для этого необходимо зарегистрировать пульсовую волну в двух точках и измерить время задержки между волнами и расстояние между точками. СРПВ рассчитывается как отношение расстояния и времени (рисунок 1).

Для неинвазивной регистрации пульсовой волны могут использоваться ультразвук высокого разрешения, а также сфигмография и плетизмография. Поскольку аорта является основным компонентом эластичности артериального русла, каротидно-феморальная СРПВ (СРПВ_{cf}) используется как наиболее простой

воспроизводимый показатель для оценки жесткости центральных артерий [5,7].



Примечание: пульсовая волна регистрируется с помощью датчиков в точках А и В сосудистого русла; определяется время между появлением пульсовой волны в точках А и В и измеряется расстояние между ними; Δ – изменение показателя.

Рис. 1 Принцип измерения скорости распространения пульсовой волны.

Значение СРПВ как независимого фактора риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в общей популяции и во всех возрастных группах делает эту характеристику артериальной стенки привлекательной терапевтической целью.

Принимая во внимание зависимость СРПВ от АД представляет интерес поиск и исследование наиболее «очищенных» от влияния АД показателей эластических свойств артерий. С этой точки зрения вызывает интерес оценка так называемого сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ), алгоритм расчета которого позволяет свести к минимуму влияние АД на СРПВ [8].

Необходимость и польза лечения ИСАГ у пожилых на сегодняшний день – хорошо доказанный факт [9]. Препаратами выбора в этой популяции пациентов являются тиазидные диуретики и антагонисты кальция.

Данные о сохранении значения АГ как ФР сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у очень пожилых людей (>80 лет) противоречивы. В определенной мере трудности

оценки прогностического значения повышенного АД в этой возрастной группе могут быть объяснены ассоциацией низкого уровня АД с общим плохим состоянием здоровья, в т.ч. за счет онкологических заболеваний и деменции [10-14]. Неоднозначны сведения о пользе антигипертензивной терапии у этой категории людей: влияние лечения АГ у лиц ≥ 80 лет балансирует между возможным снижением риска сердечно-сосудистых, прежде всего сердечной недостаточности (СН) и цереброваскулярных событий и увеличением смертности [15].

Более определенная информация о пользе лечения очень пожилых больных АГ, по-видимому, будет получена после завершения исследования HYPET (Hypertension in the Very Elderly Trial). Базовым антигипертензивным препаратом в данной программе является Арифонм ретард (Сервье) — тиазидоподобный диуретик с доказанным органопротективным потенциалом и оптимальным профилем безопасности [16-18].

Целью исследования стало изучение состояния эластических свойств артерий у пожилых, а также оценка эффективности и безопасности Арифона и его влияния на СРПВ у пациентов > 80 лет.

Материал и методы

В исследование были включены 89 больных АГ > 65 лет (35 из них были > 80 лет), с САД ≥ 140 мм рт.ст., без анамнеза инфаркта миокарда и клинических призна-

ков СН III-IV функциональных классов, согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), с фракцией выброса $< 40\%$ (таблица 1). В исследование не включали пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. 54 (60,6%) пациентов получали антигипертензивную терапию, в т.ч. 48 (53,9%) — комбинированную.

Состояние сосудистого русла исследовали с помощью скрининговой системы обследования сосудов VS-1000 VaSera, Fukuda Denshi, Япония. Манжеты накладывали на четыре конечности, устанавливали датчики электрокардиограммы и фонокардиограммы, а также датчики на область сонного треугольника и пульсации бедренной артерии. Оценивали СРПВ между плечом и голенью (СРПВba), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

16 пациентам > 80 лет, ранее не получавшим антигипертензивной терапии, не имеющих противопоказаний для назначения тиазидных диуретиков, без признаков ортостатической гипотонии был назначен Арифон® ретард 1,5 мг один раз в сутки. Пациенты получали препарат на протяжении 12 недель в качестве монотерапии. Больных приглашали на контрольные визиты с интервалом 2 недели в течение первого месяца наблюдения, затем — 1 раз в 4 недели. На каждом визите производилось клиническое измерение АД в положении сидя и стоя через 2 минуты после перехода в вертикальное положение. Перед назначением препарата, через 4 и 12 недель исследовали содержание калия и креатинина в сыворотке крови с целью контроля безопасности лечения. До начала и в конце периода наблюдения исследовали сосуды по описанной выше методике.

При статистической обработке материала использована программа Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия и корреляционные взаимосвязи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Достоверных различий по уровню АД между группами, выделенными в зависимости от возраста, не отмечено. Максимальные значе-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных (n=89)

Показатель	Показатель
Мужчины/женщины	30/59
Возраст, годы	73,4 $\pm$ 8,9
САД, мм рт.ст.	156,0 $\pm$ 6,4
ДАД, мм рт.ст.	81,5 $\pm$ 3,3
ПАД, мм рт.ст.	72,4 $\pm$ 4,8
ЧСС, уд/мин	66,7 $\pm$ 5,4
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 $\pm$ 1,8
Курение, n (%)	18 (20,2%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	14 (15,7%)
ОХС сыворотки, ммоль/л	5,6 $\pm$ 1,1
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,0 $\pm$ 0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,8 $\pm$ 0,9
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,8 $\pm$ 1,2
Креатинин, мкмоль/л	96,9 $\pm$ 12,0

Примечание: ДАД — диастолическое АД, ПАД — пульсовое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, ОХС — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2

Показатели состояния сосудов у больных АГ в зависимости от возраста

	СРПВba, м/с	СРПВcf, м/с	СЛСИ	ЛПИ
Все пациенты (n=89)	16,5±4,7	10,4±3,0	10,0±3,1	1,0±0,14
65-69 лет (n=24)	14,7±3,4	9,4±2,1	8,3±1,7	1,02±0,14
70-79 лет (n=30)	15,8±3,7	10,2±2,0	9,9±2,4	1,0±0,18
>80 лет (n=35)	18,7±4,8*	11,9±2,4*	10,8±3,2*	0,97±0,19

Примечание: * p<0,05 достоверность различий по сравнению с группой 65-69 лет

ния СРПВ и СЛСИ наблюдались у наиболее старших пациентов, при этом обнаруживался определенный параллелизм между изменением традиционного показателя эластичности артерий СРПВ и новым показателем СЛСИ (таблица 2).

При корреляционном анализе установлена достоверная взаимосвязь между СРПВba и возрастом ($r=0,49$), уровнем САД ($r=0,54$) и ПАД ($r=0,53$). СРПВcf достоверно, но несколько слабее коррелировала с возрастом ($r=0,34$), и сильнее с уровнем АД — для САД $r=0,62$, ПАД $r=0,66$, для ДАД $r=-0,48$. Коэффициенты корреляции для СЛСИ с указанными параметрами составили: с возрастом $r=0,32$ ($p<0,05$), с САД $r=0,27$ ($p>0,05$) и ПАД $r=0,31$ ($p>0,05$), что подтвердило наличие менее сильной взаимосвязи между СЛСИ и уровнем АД, чем для СРПВ.

Ни один из пациентов в группе наблюдения не предъявлял жалоб на перемежающуюся хромоту. Значения ЛПИ $< 0,9$, свидетельствующие о поражении периферических артерий, были обнаружены у 4 пациентов: у 1 в группе 65-

69 лет, 1 — 70-79 лет, и 2 > 80 лет. Выявленные низкие значения ЛПИ составляли 0,78-0,89. У 2 пациентов > 80 лет регистрировались высокие значения ЛПИ — 1,26 и 1,27, близкие к критерию «несжимаемых» сосудов.

Для СРПВba, СРПВcf и СЛСИ взаимосвязь с показателями липидного обмена, глюкозы и креатинина сыворотки отсутствовала.

Динамика показателей АД, СРПВ и СЛСИ на фоне монотерапии Арифеном® ретард у больных старше 80 лет представлена в таблице 3. На фоне лечения Арифеном® ретард отмечено достоверное снижение САД и ПАД в положении сидя и стоя, в то время как изменение ДАД было недостоверно. Ни у одного из пациентов не отмечено развития ортостатической гипотонии (снижение САД при переходе в вертикальное положение > 20 мм рт. ст. и/или ДАД > 10 мм рт. ст.) или появления новых жалоб на головокружение при вставании.

Прием препарата сопровождался уменьшением СРПВba и СРПВcf. СЛСИ достоверно не изменился.

Таблица 3

Динамика показателей АД, состояния сосудистой стенки на фоне монотерапии Арифеном® ретард в течение 12 недель у больных >80 лет (n=16)

	Исходно	Через 12 недель
Сидя		
САД, мм рт. ст.	163,9±4,6	146,3±3,8*
ДАД, мм рт. ст.	83,8±5,0	79,4±4,2
ПАД, мм рт. ст.	79,4±3,8	67,2±2,6*
ЧСС, уд/мин	66,7±5,4	68,2±4,9
Стоя		
САД, мм рт. ст.	166,4±6,2	148,7±7,2*
ДАД, мм рт. ст.	85,7±4,9	80,8±5,1
ЧСС, уд/мин	70,7±3,4	68,2±4,5
СРПВba, м/с	19,8±4,2	15,2±2,9*
СРПВcf, м/с	11,3±2,8	8,6±2,3*
СЛСИ	10,6±3,3	10,8±3,1
Калий, ммоль/л	4,4±0,2	4,1±0,1
Креатинин, мкмоль/л	93,2±12,4	99,8±14,2

Примечание: *p<0,05 по сравнению с исходным

На фоне лечения содержание калия и креатинина в сыворотке существенно не изменилось, случаев гипокалиемии не отмечено.

Таким образом, лечение Арифоном® ретард пациентов > 80 лет сопровождалось достоверным хорошо переносимым снижением САД и ПАД и уменьшением СРПВ.

Обсуждение

Интерес к изучению эластических свойств сосудов в последние годы связан с рядом причин. Претерпели значительную эволюцию взгляды на значение для прогноза САД и ДАД. Доказаны ведущая роль САД как более значимого ФР развития ССО по сравнению с ДАД у лиц >50 лет, а также важное значение ПАД как независимого маркера сердечно-сосудистого риска [19-21]. Контроль САД, особенно у пожилых, достигается труднее, чем ДАД, и это, в значительной мере, связано со сложной патофизиологией САД, ключевую роль в которой играют эластические свойства артерий.

СРПВ служит классическим маркером жесткости артерий [5,7]. Во время систолы сокращение желудочков и выброс крови в восходящую аорту растягивают стенку аорты и генерируют пульсовую волну, распространяющуюся вдоль артериального дерева. СРПВ зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ. В свою очередь, высокая СРПВ означает раннее, уже в систолу, появление отраженной волны. Основная физиологическая функция отраженной волны, которая при сохраненных эластических свойствах артерий появляется в диастолу, — поддержание уровня ДАД для обеспечения коронарного кровотока. Смещение отраженной волны в систолу приводит к снижению ДАД и росту центрального САД, повышению нагрузки на ЛЖ сердца с развитием ГЛЖ. Сочетание этих двух факторов в условиях измененных коронарных артерий значительно повышает риск ишемических событий со стороны сердца. Кроме того, высокое центральное САД ассоциируется с повышением риска инсульта (рисунки 2,3).

Наиболее важными факторами, влияющими на СРПВ, являются возраст, АД и в меньшей степени пол. Эти параметры ответственны при-

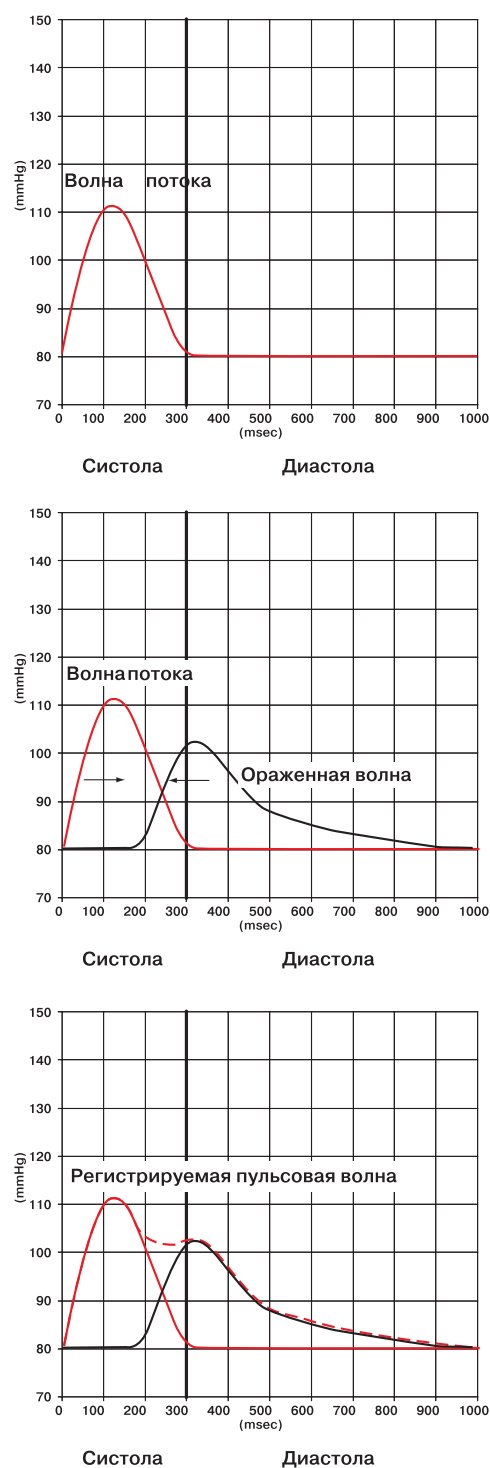
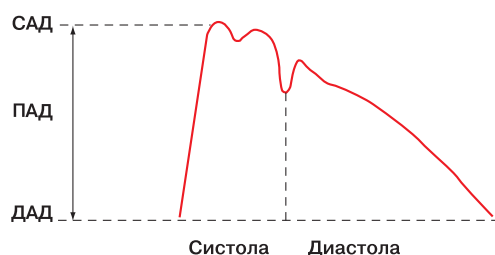
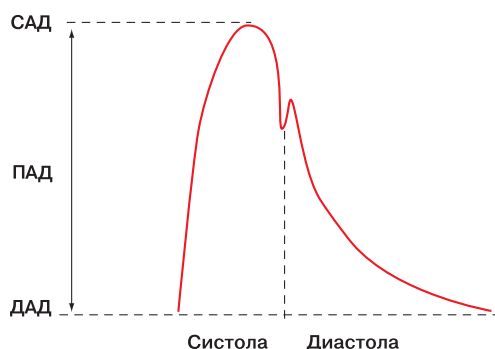


Рис.2 Составляющие пульсовой волны

близительно за 50% вариабельности СРПВ [22]. В эпидемиологических исследованиях показано, для того, чтобы судить по СРПВ о жесткости стенки артерий необходимо коррелировать этот показатель по возрасту и величине АД. Такая коррекция имеет значение до 70-летнего возраста. У людей > 70 лет СРПВ зависит исключительно от уровня АД, но не от возраста [2].



Молодые. Волна отражения появляется в конце систолы. Нормальное САД, ДАД и ПАД (СПРВ = 8 м/с)



Пожилые. Волна отражения появляется в начале систолы. Высокое САД и ПАД, низкое ДАД (СПРВ=11 м/с)

Рис. 3 Вид пульсовой волны в зависимости от возраста

Данные, полученные в настоящем исследовании, показали, что даже среди пациентов пожилого возраста сохраняется градиент увеличения СРПВ: наиболее жесткими сосудами характеризуются пациенты > 80 лет. Коррекция СРПВ представляется желательной у этой категории больных в силу описанных выше патофизиологических последствий ее увеличения. В то же время именно эти пациенты представляют собой ту хрупкую группу, в которой особенно высок риск развития ортостатической гипотонии и других потенциальных нежелательных явлений антигипертензивной терапии. Лечение Арифеном® ретард сопровождалось безопасным хорошо переносимым снижением САД без чрезмерного уменьшения ДАД, что приводило к снижению ПАД.

Подобную динамику АД наблюдали на фоне Арифона® ретард в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании X-CELLENT (The NatriliX SR versus CandE Sartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) [23], где сравнивалась антигипертензивная эффективность и переносимость Арифона® ретард, амлодипина и кандесартана у больных АГ, в т.ч. ИСАГ. У

больных ИСАГ (n=388) в группе лечения Арифеном® ретард по сравнению с амлодипином и кандесартаном отмечено более выраженное снижение ПАД — на 17,4; 13,3 и 13,7 мм рт.ст. соответственно, вследствие меньшего влияния на уровень ДАД. На фоне терапии Арифеном® ретард у больных ИСАГ отсутствовала существенная динамика ДАД (+0,5 мм рт.ст.) по сравнению с исходными значениями, в отличие от терапии амлодипином и кандесартаном — снижение на 3,0 и 2,6 мм рт.ст., соответственно, при этом различия между Арифеном® ретард и амлодипином достоверны (p<0,05). По результатам суточного мониторингирования АД Арифон® ретард по сравнению с амлодипином был более эффективен в отношении снижения САД — на 9,8 и 2,9 мм рт.ст. соответственно.

На фоне монотерапии достигнутое АД составило 146,3±3,8/79,4±4,2 мм рт.ст. Следует отметить, что вопрос о целевом уровне АД у пациентов очень пожилого возраста остается открытым в силу недостаточного количества данных крупных контролируемых исследований. В исследовании HYVET целевое АД у этой категории пациентов обозначено как < 150/80 мм рт.ст. [16].

На фоне приема Арифона® ретард достоверно снизилась СРПВba. Принимая во внимание, что СРПВcf отражает уровень центрального АД [4,5,7], уменьшение этого показателя свидетельствует о снижении САД и ПАД в аорте. Такой эффект Арифона® ретард представляется весьма важным в свете исследования ASCOT-CAFE, в котором различия центрального САД на 4,3 мм рт.ст. и ПАД на 3,0 мм рт.ст. между режимами терапии привели к различию риска инсульта на 27% [6]. Применительно к больным > 80 лет в отношении инсульта и СН завершившиеся клинические исследования продемонстрировали пользу антигипертензивной терапии.

Для исследования состояния артерий был использован новый показатель — СЛСИ, алгоритм оценки которого предполагает меньшую зависимость от уровня АД — фактора, влияющего на СРПВ у пожилых [2,8]. Полученные результаты подтверждают меньшую зависимость СЛСИ от уровня АД по сравнению с традиционным показателем СРПВ. Отсутствие динамики этого показателя на фоне лечения также косвенно подтверждает, что он отражает именно состояние сосудистой стенки, значи-

тельно и необратимо измененной у лиц очень пожилого возраста.

Таким образом, у больных АГ >80 лет с жесткими сосудами лечение Арифоном® ретард вызывало хорошо переносимое снижение САД

и ПАД, уменьшение СРПВ в аорте, что потенциально связано с уменьшением риска развития инсульта и СН у этой категории больных. СЛСИ не зависел от величины АД и не изменялся на фоне лечения.

Литература

- Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
- Meaume S, Rudnichi A, Lynch A, et al. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2001; 19: 871-7.
- Blacher J, Guerin A, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal failure. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness as an independent predictor of all-cause mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
- Nichols WW, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in the Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: Arnold Publishers 1998; 54-113; 201-22; 284-92; 347-401.
- The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure—Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: NA.
- Asmar R. Arterial Stiffness and pulse wave velocity. Clinical Implications. Elsevier. Paris 1999; 167 p.
- Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother* 2004; 58(Suppl 1): S95-8.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
- Kannel WB. Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 1974; 17: 5-24.
- Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly man with high blood pressure. *BMJ* 1989; 298: 1356-8.
- Mattila K, Haavisto M, Rajala S, et al. Blood pressure and five year survival in the very old. *BMJ* 1988; 296: 887-9.
- Forette B. Hypertension in very old subjects. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 917-25.
- Satish S, Freeman DH Jr, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(4): 367-74.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA group. *Lancet* 1999; 353: 793-6.
- Bulpitt CJ, Fletcher AE, Beckett N, et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001; 18: 151-66.
- Gosse P, Sheridan P, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-75.
- Marre M., Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-22.
- Franklin SS, Kahn SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
- Kannel WB, Vasan R, Levy D. Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded or are there critical values? *Hypertension* 2003; 42(4): 453-6.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- Safar ME, Henry O, Meaume S. Aortic Pulse Wave Velocity: An Independent Marker of Cardiovascular Risk. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11(5): 295-8.
- London G, Schmiede R, Calvo C. Indapamide SR antihypertensive efficacy vs candesartan and amlodipine in isolated systolic hypertensive patients: the X-cellent ISH substudy. *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl.2): S384/S113.

Поступила 16/06-2006

Особенности течения артериальной гипертензии в пожилом возрасте и пути ее коррекции

Л.И. Кательницкая, Л.А. Хаишева, С.А. Плескачев

Государственный медицинский университет на базе КБ № 1 ЮМЦ, Ростов-на-Дону, Россия

Arterial hypertension features in the elderly and their correction

L.I. Katelnitskaya, L.A. Khaisheva, S.A. Pleskachev

State Medical University, Clinical Hospital No. 1, South Medical Center. Rostov-na-Donu, Russia

Цель. Изучить сосудодвигательную функцию эндотелия (ФЭ) у больных артериальной гипертензией (АГ) в пожилом и старческом возрастах при медикаментозной коррекции.

Материал и методы. Обследованы 66 человек > 60 лет с изолированной систолической (ИСАГ) и систоло-диастолической АГ (СДАГ). Больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование ФЭ, толщины комплекса интимы-медиа, определение содержания эндотелина — 1 (ЭТ-1), исследование липидного спектра. Все пациенты получали Нифекард® XL (ЛЕК, Словения) на протяжении 6 месяцев.

Результаты. У пациентов с ИСАГ реакция эндотелия на реактивную гиперемия была достоверно менее выражена по сравнению с больными СДАГ. Больные АГ имели недостаточную вазодилатацию плечевой артерии в ответ на нитроглицерин. У больных АГ наблюдалось увеличение содержания ЭТ-1, наибольшая концентрация данного пептида зарегистрирована у пациентов с СДАГ. Через 6 месяцев терапии Нифекардом® XL значительно улучшилась ФЭ сосудов. Анализ данных СМАД показал высокую частоту нарушений циркадного ритма АД — у 80% больных ИСАГ и 44,4% СДАГ. В ходе 6-месячной терапии выявлена высокая антигипертензивная эффективность Нифекарда® XL: произошла нормализация циркадного ритма АД, вдвое увеличилось число больных с нормальным суточным ритмом, достоверно уменьшилось количество пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы и ночной АГ.

Заключение. Нормализация ФЭ и достижение целевого уровня АД — основные задачи, которые необходимо решить при лечении пациента с АГ, блокаторы кальция длительного действия с медленным высвобождением активного вещества помогают в этом плане у больных пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: функция эндотелия, артериальная гипертензия, пожилые.

Aim. To study vasomotor endothelial function (EF) in the elderly patients with arterial hypertension (AH), during its pharmaceutical correction.

Material and methods. In total, 66 individuals aged over 60 years, with isolated systolic and systole-diastolic AH (ISAH, SDAH) were examined. All patients underwent 24-hour blood pressure monitoring (BMP), ultrasound assessment of EF and intima-media thickness (IMT), endothelin-1 level (ET-1) measurement, and lipid profile assessment. All participants received Nifecard® XL (Lek, Slovenia), for 6 months.

Results. In ISAH patients, endothelial reaction to reactive hyperemia was significantly weaker than that in SDAH participants. AH patients had insufficient brachial artery vasodilatation in nitroglycerin test, as well as increased ET-1 levels. Maximal ET-1 levels were registered in SDAH individuals. After six-month Nifecard® XL treatment, vascular EF substantially improved. According to 24-hour BPM data, BP circadian rhythm disturbances were quite common, being observed in 80% of ISAH patients, and 44.4% of SDAH subjects. During 6-month therapy, Nifecard® XL demonstrated high antihypertensive activity: BP circadian rhythm normalized, number of patients with normal circadian rhythms doubled, and number of patients with unsatisfactory nighttime BP decrease, or nighttime AH, decreased.

Conclusion: EF normalization and target BP level achievement are the main tasks of AH treatment. Long-acting, extended-release calcium antagonists are effective in the elderly patients.

Key words: Endothelial function, arterial hypertension, elderly patients.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (863) 233 61 09

e-mail: katelnitskay@mail.ru

По результатам эпидемиологических исследований в России артериальной гипертензией (АГ) страдает ~30 млн. человек (25%-30%) [6]. Частота распространения АГ увеличивается с возрастом; она диагностируется у ~20% людей >60 лет и 30% людей >70 лет. У пожилых больных как изолированная систолическая АГ (ИСАГ), так и систоло-диастолическая АГ (СДАГ) остаются важными прогностическими факторами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них [1].

Имеющиеся данные свидетельствуют о роли процессов старения сосудов, ведущих к потере эластичности волокон стенки артерии с отложением коллагена, эластина, кальция [13]. Старение сосудов сопровождается потерей способности сосудистого эндотелия продуцировать эндотелий-зависимые расслабляющие факторы. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о нарушении функции эндотелия (ФЭ) в крупных и резистивных артериях при АГ [14]. Обсуждается возможная патогенетическая роль дисфункции эндотелия (ДЭ) в развитии АГ. Существует альтернативная вероятность, что АГ вызывает ДЭ [15].

Современные клинические исследования подтверждают целесообразность выделения пожилых больных АГ в специальную группу, в которой требуется особый подход к антигипертензивной терапии [10]. Ключевая роль обмена ионов кальция в патогенезе гипертонической болезни не подлежит сомнению [7]. Одними из основных лекарственных модуляторов этого процесса являются антагонисты кальция (АК). В настоящее время общепризнан факт повышения риска смертельного и не смертельного инфаркта миокарда (ИМ) у больных под влиянием короткодействующих АК дигидропиридинового ряда [2]. Успехи фармакологии позволили создавать препараты с медленным высвобождением действующей субстанции. Концентрация этих препаратов в крови нарастает медленно, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией, и рассматривать их как средства для длительного амбулаторного лечения АГ [2]. Таким требованиям отвечает препарат нифедипина (Нифекард® ХЛ, ЛЕК, Словения).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и МОАГ [9] лечение АГ у пожилых больных рекомендуется начинать с более низких доз дигидропиридиновых и длительно действующих блокаторов

кальциевых каналов (БКК) из группы дигидропиридинов.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических особенностей суточного профиля артериального давления (СП АД), вазомоторной ФЭ у больных ИСАГ и СДАГ в пожилом и старческом возрастах, оценка антигипертензивного эффекта, переносимости и профиля безопасности препарата Нифекард® ХЛ у данной когорты больных в течение 6 месяцев лечения.

Материалы и методы

Обследованы 66 человек > 60 лет, возраст которых составил 60-87 лет (средний возраст $68,21 \pm 5,83$). Индекс массы тела (ИМТ) в группе пациентов в среднем был $29,0 \pm 0,57$ кг/м². С учетом цели и задач исследования пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли 30 больных ИСАГ с продолжительностью заболевания $18,39 \pm 2,13$ года. II группу составили 36 пациентов со СДАГ и длительностью АГ — $14,54 \pm 1,98$ года. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, наличию сопутствующей патологии и факторов риска (ФР). Не вошли в исследование больные, перенесшие острый ИМ и острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, пациенты с сахарным диабетом, с системными заболеваниями, с нарушениями функции печени, почек, хронической сердечной недостаточностью III и IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Учитывая, что традиционные разовые измерения АД не дают представления о СП АД, больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) на приборе АВМР-02, разработанном фирмой Meditech (Венгрия). Продолжительность СМАД составляла $24,2 \pm 0,4$ ч, интервал между измерениями в дневное время — 15 мин, в ночное — 30 мин. Анализировали следующие показатели: средние значения систолического, диастолического АД (САД, ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в дневные и ночные часы; индекс времени (ИВ) АД определяли по проценту времени, в течение которого АД в дневные часы $> 140/90$ мм рт.ст., в ночные часы $> 120/80$ мм рт.ст.; суточный индекс (СИ). Выделяли следующие типы суточных кривых: «dipper» — пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы (СИ = 10-20%); «non-dipper» — пациенты с недостаточным ночным снижением АД (СИ < 10%); «night-peaker» — пациенты, у которых ночные значения АД превышают дневные (СИ имеет отрицательные значения); «over-dipper» — пациенты с чрезмерным ночным снижением АД (СИ > 20%) [4].

Все ультразвуковые исследования (УЗИ) были проведены на УЗВ аппарате ATL APOGEE 800 PLUS (США), оснащенном линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность 0,01 мм). Реакцией на усиление кровотока является эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД), которая рассчитывалась как разница диаметра плечевой артерии (ДПА) при реактивной гиперемии (РГ) и в покое, соотношенная к ДПА в покое и выраженная в процентах. Реакция на нитроглицерин (НГ) — это проявление эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД), которая рассчитывалась аналогичным способом. Нормальной реакцией ПА

условно принято считать ее расширение на фоне $РГ \geq 10\%$ от исходного уровня, а на прием $НГ > 19\%$. Меньшая степень дилатации или вазоконстрикция рассматриваются как патологические реакции [12].

Дуплексное сканирование общих сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) проводили в В-режиме. За норму принимали $ТИМ < 1$ мм, утолщением — $1,0 \text{ мм} \leq ТИМ < 1,3 \text{ мм}$, а критерием бляшки — $ТИМ \geq 1,3 \text{ мм}$.

Содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли ферментно-иммунометрическим методом с помощью системы «Human endothelin-1» фирмы DRG International, Inc (США). За норму принимали уровень ЭТ-1 в группе здоровых пациентов $1,14 \pm 0,27$ пкмоль/л, соответствующий нормам для данного набора реактивов. Больным исследовали липидный спектр с определением концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) после осаждения из плазмы крови ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) ферментативным методом на автоанализаторе. Фракции ХС ЛНП и ЛОНП определяли на основании расчетных формул в ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:

$$КА = (ОХС - ХС ЛВП) / ХС ЛВП.$$

Все пациенты получали Нифекард® XL 30 мг/сут. 1 раз в сутки утром во время еды на протяжении 6 месяцев. Об эффективности лечения судили на основании клинического измерения АД и результатов СМАД через каждые 4 недели от начала терапии. В случае недостижения целевого АД больному назначали препарат в дозе 60 мг/сут, при необходимости через 8 недель добавлялся гипотиазид в дозе 12,5 мг/сут. Выше перечисленные исследования проводили до начала терапии и через 6 месяцев после нее.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета программы Biostat и стандартного пакета программ Microsoft Excel — 2000. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия между значениями показателей при уровне $p < 0,05$ [3].

Результаты и обсуждение

Изучая исходную УЗВ характеристику ПА было установлено, что в I группе пациентов ДПА был достоверно больше, чем во II группе: $4,49 \pm 0,14$ мм и $4,07 \pm 0,1$ мм соответственно, ($p < 0,05$) (таблица 1). Данные различия скорее всего связаны с патогенетическим механизмом развития ИСАГ, в основе которого лежит ате-

росклероз аорты и крупных артерий, ведущий к понижению их эластичности в результате склероза средней оболочки [6].

У пациентов с ИСАГ реакция эндотелия на РГ была достоверно меньше по сравнению с больными СДАГ, у которых ЭЗВД имела практически нормальные значения ($8,47 \pm 1,23\%$), что не противоречит данным [14], в которых отсутствуют различия в изменении ДПА при РГ у больных АГ и у людей с нормальным АД. Надо отметить, что нормальная реакция ПА в ответ на РГ выявлена у 50% больных СДАГ и лишь у 20,8% ИСАГ. Вазоконстрикция наблюдалась только у пациентов с ИСАГ среди «ночных гипертоников».

Больные АГ имели недостаточную вазодилатацию ПА в ответ на НГ при СДАГ и при ИСАГ. Таким образом, при АГ, особенно ИСАГ, нарушается ответ гладкомышечных клеток на оксид азота (NO) как эндогенный, так и введенный извне. Это связано с нечувствительностью клеток к NO, либо невозможностью адекватной вазодилатации сосуда даже под воздействием экзогенных вазодилаторов [8].

В ходе настоящего исследования была выявлена ДЭ у больных АГ, проявившаяся нарушением как ЭЗВД, так и ЭНЗВД, максимально выраженными при ИСАГ. Вместе с тем, у больных есть не только изменение реакции эндотелия, связанное с подавлением синтеза NO, но и увеличение содержания ЭТ-1. На наличие сопряженности этих процессов указывает обратная корреляционная связь между уровнем ЭТ-1 в крови и ЭЗВД, которая обнаружена у всех обследованных пациентов: при ИСАГ коэффициент корреляции «г» = $-0,84$ ($p < 0,05$); при СДАГ «г» = $-0,79$ ($p < 0,05$).

При оценке уровня ЭТ-1 отмечено, что наибольшая концентрация данного пептида зарегистрирована у пациентов II группы. В группе пациентов с ИСАГ уровень ЭТ-1 был достоверно ниже. Меньше содержание ЭТ-1 при ИСАГ с

Таблица 1

Показатели вазомоторной ФЭ у больных АГ пожилого и старческого возраста (n=66) на фоне терапии Нифекардом® XL ($M \pm m$)

Группы Показатель	Исходно		Через 6 месяцев терапии Нифекардом® XL	
	ИСАГ (n=30)	СДАГ (n=36)	ИСАГ (n=30)	СДАГ (n=36)
Диаметр ПА, мм	$4,49 \pm 0,14^*$	$4,07 \pm 0,1^*$	$4,47 \pm 0,23$	$4,1 \pm 0,12$
ЭЗВД, %	$3,00 \pm 1,07^*$	$8,47 \pm 1,23^*$	$7,31 \pm 1,52^\wedge$	$9,23 \pm 1,45$
ЭНЗВД, %	$10,58 \pm 1,25$	$12,67 \pm 1,34$	$17,31 \pm 1,25^\wedge$	$18,23 \pm 1,62^\wedge$
ЭТ-1, пкмоль/л	$3,72 \pm 0,27$	$4,57 \pm 0,31$	$3,42 \pm 0,21$	$3,470,23^\wedge$

Примечание: *р — достоверность различия показателей в группах ИСАГ и СДАГ ($p < 0,05$); $^\wedge$ р — достоверность различия показателей в группах до и после терапии ($p < 0,05$).

максимальным нарушением ЭЗВД, можно объяснить сопряженностью процессов нехватки NO для уравнивания ЭТ-1 и повышенной чувствительностью эндотелия к вазоконстрикторам.

Анализ цифрового материала позволяет оценить динамику показателей сосудодвигательной ФЭ при АГ у лиц пожилого возраста в процессе лечения Нифекардом® ХЛ (таблица 1). Через 6 месяцев терапии отмечалось значительное улучшение ФЭ. У больных ИСАГ достоверно возросла ЭЗВД ПА, а у пациентов с СДАГ произошла нормализация данного показателя. Ни у кого из обследованных после окончания терапии не регистрировалась вазоконстрикция. Реакция эндотелиальных клеток на введенный из вне НГ приблизилась к нормальным значениям у 60% больных ИСАГ и у 72,2% пациентов с СДАГ.

Была изучена структурная характеристика сосудов — ТИМ до и после лечения Нифекардом® ХЛ. В среднем у больных ИСАГ ТИМ составила $1,22 \pm 0,03$ мм, что недостоверно выше, чем во II группе — $1,15 \pm 0,04$ мм ($p > 0,05$). Через 24 недели этот показатель, отражающий степень ремоделирования сосудистой стенки, значительно уменьшился и составил у пациентов с ИСАГ $1,03 \pm 0,04$ мм ($p < 0,05$), а у больных СДАГ — $0,96 \pm 0,02$ мм ($p > 0,05$); число больных АГ с нормальной ТИМ увеличилось с 24,2% до 54,5% к концу терапии среди всех обследованных.

Тенденция к уменьшению показателя ТИМ определялась как среди пациентов с нарушенной ФЭ, так и у больных, с нормальной сосудодвигательной функцией. В процессе лечения Нифекардом® ХЛ выявлена способность данного препарата стимулировать высвобождение эндотелиального релаксирующего фактора, а, следовательно, снижать агрегацию тромбоцитов за счет повышения образования простациклина и угнетения синтеза тромбоксана A_2 . Все это в идеале должно привести к повышению эластичности артерий. Действительно, Нифекард® ХЛ оказал благоприятное влияние на структуру сосудистой стенки. Уровень ЭТ-1 достоверно снизился к концу терапии. Вероятно, это связано с нормализацией секреторной активности эндотелия и сбалансированной, вследствие этого, продукцией вазоконстрикторов и вазодилататоров, а также за счет нормализации ФЭ и адекватной, сбалансированной способности его реагировать на данный пептид. Это выразилось не только в улучшении показателей ЭЗВД, но и в нормализации АД.

Исходное клиническое АД в I группе составило: САД $165,2 \pm 6,3$ мм рт. ст., ДАД — $87,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. У пациентов II группы уровень САД до начала терапии был $166,3 \pm 5,7$ мм рт.ст, а ДАД — $97,6 \pm 3,1$ мм рт.ст ($p < 0,05$), что достоверно выше, чем у пациентов I группы. Через 4 недели лечения число пациентов, у которых в результате терапии происходило снижение САД ≥ 20 мм рт. ст. и/или снижение ДАД ≥ 10 мм рт. ст., составило 38 человек (57,6%). У 9 пациентов удалось достигнуть целевого уровня АД при приеме 60 мг Нифекарда® ХЛ, а еще у 5 при добавлении 12,5 мг гипотиазида. Таким образом, к концу лечения нормализация АД наблюдалась у 51 пациента (78,8%). К концу 6 месяца терапии клиническое САД среди всех обследованных составило $138,2 \pm 4,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД — $86,8 \pm 3,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Анализ показателей СМАД, представленных в таблице 2, выявил высокую антигипертензивную эффективность Нифекарда® ХЛ в ходе 6-месячной терапии в обеих группах. Отмечено достоверное снижение среднедневных и среденочных значений САД и ДАД, которое сопровождалось достоверным значительным снижением ИВ АГ. Изменения ЧСС во все временные промежутки носили недостоверный характер.

В оценке тяжести АГ большое значение имеет степень снижения АД в ночные часы, определяемая по величине суточного индекса (СИ). Анализ результатов СМАД показал высокую частоту нарушений циркадного ритма АД: у 80% обследованных больных ИСАГ и у 44,4% при СДАГ. При ИСАГ чаще, чем у пациентов с СДАГ, имели место нарушения двухфазного ритма АД в виде «non-dipper» у 56,7% больных I группы и у 22,2% во II ($p < 0,05$). Частота распространения «over-dipper» — 10% в I группе и 11,1% — во II ($p > 0,05$), «night-peaker» — 23,3% при ИСАГ и 22,2% при СДАГ ($p > 0,05$). К концу терапии Нифекардом® ХЛ произошла нормализация циркадного ритма АД (таблица 3): вдвое увеличилось количество больных с нормальным суточным ритмом, достоверно уменьшилось число случаев «non-dipper» и «night-peaker».

Максимальные нарушения вазомоторной функции были выявлены у пациентов «night-peaker». У людей, с нормальным СИ, зафиксирован минимальный уровень ЭТ-1 и нормальные или незначительно нарушенные характеристики ФЭ, полученные при УЗИ. Пациенты «non-dipper», «night-peaker» заняли

Таблица 2

Динамика показателей СМАД у больных ИСАГ и СДАГ при лечении Нифекардом® ХЛ (n=66), (M±m)

Показатель	Исходно		Через 6 месяцев терапии Нифекардом® ХЛ	
	ИСАГ (n=30)	СДАГ (n=36)	ИСАГ (n=30)	СДАГ (n=36)
САДд, мм рт. ст.	156,2±4,7	162,3±4,1	132,6±4,3 [^]	136,5±3,8 [^]
ДАДд, мм рт.ст	87,7±2,3*	102,3±3,1*	82,4±2,5	88,8±2,4 [^]
САДн, мм рт. ст.	135,2±4,6	128,3±3,2	122,3±3,8 [^]	119,2±2,7 [^]
ДАДн, мм рт. ст.	83,5±2,1*	90,6±1,9*	76,4±2,7 [^]	82,2±2,1 [^]
ИВ САДд, %	76,3±2,7	69,4±3,5	38,6±4,1 [^]	41,3±3,2 [^]
ИВ ДАДд, %	43,8±4,1*	62,2±2,7*	25,3±5,3	38,7±2,5 [^]
ИВ САДн, %	72,8±6,4	66,3±5,9	43,4±6,7 [^]	35,6±4,8 [^]
ИВ ДАДн, %	32,7±4,2*	58,5±3,1*	25,1±4,7	33,4±2,8 [^]
ЧССд, уд/мин	76,4±4,2	72,5±4,8	79,9±4,3	76,6±3,8
ЧССн, уд/мин	66,9±2,7	67,5±3,2	68,6±2,3	70,1±2,1

Примечание: *р — достоверность различия показателей в группах ИСАГ и СДАГ (p<0,05); [^]р — достоверность различия показателей в группах до и после терапии (p<0,05); д — день; н — ночь.

промежуточное положение между двумя предыдущими подгруппами.

Анализ материала, представленного в таблице 4, позволил выявить атерогенную направленность спектра крови у больных ИСАГ. Уровень ОХС у этих пациентов колебался в диапазоне 4,8 ммоль/л - 8,4 ммоль/л, составляя в среднем 6,14±0,15 ммоль/л, и был достоверно выше, чем среди больных СДАГ. Содержание ЛНП, ТГ, ИА при ИСАГ было достоверно выше, чем при СДАГ. На момент включения в исследование у пациентов наблюдалась гиперлипидемия: из всех обследованных IIa фенотип был зарегистрирован у 59,1%, IIb фенотип у 25,8%, III фенотип у 12,1%. По окончании 24 недель терапии выявлены достоверные изменения ОХС у пациентов с ИСАГ, уменьшение ИА. Во II группе больных имелась недостоверная тенденция к снижению ОХС, ЛНП и ТГ. Полученные данные еще раз подтверждают, что исследуемый препарат обладает антиатерогенным эффектом.

Нифекард® ХЛ хорошо переносился больными, однако не оказался лишенным побочных

реакций, свойственных представителям этой группы лекарственных средств: тахикардия, головная боль, чувство приливов, пастозность голеней, что связано с дилатацией артериол. У 3 больных в начале лечения отмечалась тахикардия (наряду с покраснением лица), которая прошла в течение первых 10 дней приема препарата. Интересным является факт уменьшения частоты жалоб на сердцебиение с 34,5% до 18,2%, хотя, по данным СМАД, среднесуточная ЧСС в конце курса лечения достоверно не изменилась. У 2 больных наблюдали пастозность голеней, которая не изменила качества жизни больных и не потребовала отмены препарата.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что показатели сосудодвигательной ФЭ влияют на АД и прогрессирование АГ. Сегодня многие ученые используют термин «эндотелизация» заболевания; иными словами, на определенном этапе развития болезни дальнейшее прогрессирование ее определяется уже не инициальными причинами, а именно нарушением ФЭ [11]. Нормализация ФЭ наряду с достижением целевых цифр АД и

Таблица 3

Динамика показателей СМАД у больных ИСАГ и СДАГ при лечении Нифекардом® ХЛ (n=66)

Показатель	Исходно		Через 6 месяцев терапии Нифекардом® ХЛ	
	ИСАГ (n=30)	СДАГ (n=36)	ИСАГ (n=30)	СДАГ (n=36)
Dipper	10% ^{^*}	44,5%*	50% [^]	66,7%
Non-dipper	56,6% ^{^*}	22,2%*	26,7% [^]	13,9%
Night-peaker	23,3%	22,2%	13,3%	11,1%
Over-dipper	10%	11,1%	10%	8,3%

Примечание: *р — достоверность различия показателей в группах ИСАГ и СДАГ (p<0,05); [^]р — достоверность различия показателей в группах до и после терапии

Таблица 4

Динамика показателей липидного спектра у больных АГ пожилого и старческого возрастов (n=66) на фоне терапии Нифекардом® ХЛ, (M±m)

Показатель, ммоль/л	До начала лечения		Через 6 месяцев терапии Нифекардом® ХЛ	
	ИСАГ (n=30)	СДАГ (n=36)	ИСАГ (n=30)	СДАГ (n=36)
ХС	6,14±0,15*	5,13±0,31*	5,54±0,26^	5,02±0,29
ЛВП	0,85±0,09	0,98±0,14	0,94±0,11	1,01±0,18
ЛНП	4,3±0,15*	3,32±0,25*	4,06±0,21	3,43±0,14
ТГ	3,7±0,32*	2,8±0,27*	3,27±0,11	2,41±0,31
ИА	6,28±0,18*	4,96±0,23*	4,87±0,13^	4,23±0,17

Примечание: *р — достоверность различия показателей в группах ИСАГ и СДАГ (p<0,05); ^р — достоверность различия показателей в группах до и после терапии (p<0,05).

есть основная задача, которую необходимо решить при лечении пациента с АГ. Именно БКК длительного действия с медленным высвобождением активного вещества, в данном случае Нифекард® ХЛ, помогают в решении поставленной задачи у больных пожилого и старческого возрастов.

Выводы

При АГ имеют место нарушения сосудодвигательной функции, характеризующиеся повышенным уровнем ЭТ-1.

Больные ИСАГ имеют более выраженные нарушения сосудодвигательной ФЭ, чем больные СДАГ. Меньшие концентрации ЭТ-1 при ИСАГ вызывают более выраженную вазокон-

стрикцию, чем при СДАГ.

Пациенты с нормальным суточным ритмом имеют приближенные к норме показатели сосудодвигательной ФЭ. Наиболее выраженные нарушения ФЭ наблюдаются у пациентов с ночной АГ.

Назначение пролонгированной формы БКК дигидропиридинового ряда у больных АГ пожилого и старческого возрастов значимо улучшают как функциональное состояние эндотелия, так и структурный компонент сосудистого русла.

24-недельная терапия Нифекардом® ХЛ показала, что препарат обладает высокой антигипертензивной эффективностью, отличной переносимостью и антиатерогенной направленностью действия.

Литература

- Арабидзе Г.Г., Фагард Р., Петров В.В., Стассен Я. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых. Тер архив 1996; 11: 77-82.
- Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Современные антагонисты кальция. Клин фармакол тер 2001; 3: 75-80.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва «Практика» 1999; 459 с.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000. Москва 2001; 215 с.
- Лазебник Л.Б., Комисаренко И.А., Милукова О.М. Систолическая артериальная гипертензия у пожилых. РМЖ 1997; 5(20).
- Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств. Кардиология 2002; 5: 19-22.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Алимова Е.В. Современные антагонисты кальция пролонгированного действия в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Пособие для врачей. ГНИЦ Профилактической медицины. Москва 2004; 20 с.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом. Кардиология 2002; 3: 29-32.
- Рекомендации по лечению гипертензии. Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертензии. ВНОК 2004; 32 с.
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Сафонова Т.Е. и др. Применение дилтиазема длительного действия для лечения артериальной гипертензии у пожилых больных. Кардиология 2000; 10: 34-7;
- Шляхто Е.В. Патогенез гипертензивной болезни. Ж серд недостат 2002; Том 3(1): 12-6.
- Celermajer DS, Corretti TC, Anderson TJ, et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. JACC 2002; 39: 257-65.
- Darne B, Girerd X, Safar M, et al. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a crosssectional analysis and a prospective analysis of cardiovascular mortality. Hypertension 1989; 13 (4): 392-400.
- Laurent S, Lacolley P, Brunel P, et al. Flow-dependent vasodilatation of brachial artery in essential hypertension. Am J Physiol 1990; 258: 1004-11.
- Luscher T, Vanhoutte P. The Endothelium: modulation of cardiovascular function. Boca Raton 1990; 1230 p.

Поступила 17/10-2005

Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию

С.Ю. Марцевич, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Н.П. Кутишенко, В.В. Якусевич от имени рабочей группы исследования ПРОЛОГ*

Всероссийское научное общество кардиологов

PROLOG study: main results and guidance for further action

S.Yu. Martsevich, S.A. Shalnova, A.D. Deev, N.P. Kutishenko, V.V. Yakusevich, on behalf of the Working Group «PROLOG study»

Society of Cardiology of the Russian Federation.

В статье подводятся итоги основным результатам исследования ПРОЛОГ, в котором сравнивалась эффективность контролируемой терапии артериальной гипертензии с помощью ступенчатой схемы назначения антигипертензивных препаратов: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента спираприл, при необходимости добавление диуретика гидрохлоротиазида, а затем β -адреноблокатора атенолола, с обычным лечением, назначаемым врачами поликлиники (контрольная группа). Длительность наблюдения составила 1 год. Во все сроки наблюдения уровни систолического и диастолического артериального давления в группе вмешательства были достоверно ниже, чем в контрольной группе. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в группе вмешательства было выражено достоверно больше (33%), чем в контрольной группе (22%). Данные исследования ПРОЛОГ сопоставляются с результатами, полученными в крупных, рандомизированных, контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

The article contains main results of PROLOG study, that compared effectiveness of controlled arterial hypertension therapy in step-wise antihypertensive treatment scheme: ACE inhibitor, spirapril, with addition, if necessary, of diuretic hydrochlorthiazide, and beta-adrenoblocker atenolol (intervention group), vs standard treatment, prescribed by out-patient clinic doctors (control group). The follow-up period lasted for one year. Throughout the study period, systolic and diastolic blood pressure levels were significantly lower in intervention group than in control one. Cardiovascular event risk reduction was more pronounced in intervention group: 33% vs 22% in control group. PROLOG study results coincide with data from other large-scale, randomized, controlled studies.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive drugs, cardiovascular event risk reduction.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и посредством осложнений, в первую очередь мозгового инсульта (МИ) и инфаркта миокарда (ИМ), вносит решающий вклад в показатели смертности населения развитых стран. Известно, что в Российской Федерации (РФ) ситуация с выявлением и лечением АГ весьма неудовлетворительная: распространенность АГ среди взрослого населения составляет у мужчин 39,2%, у женщин — 41,1 % [1]; при этом адекватную терапию АГ получает не более 5-10% больных. Неудивительно, что

показатели смертности от МИ, одного из наиболее частых и драматичных осложнений АГ, в РФ носят напряженный характер. Так, например, в РФ смертность от МИ на 100 тыс. населения составляет для мужчин 361, в США этот показатель — 41 [2].

Безусловно, проблема выявления и лечения АГ является в значительной степени социальной и должна в первую очередь решаться на государственном уровне, однако и практические врачи, безусловно, способны внести вполне определенный вклад в борьбу с АГ. К сожалению, сегодня практические врачи далеко не всегда четко представляют

© Коллектив авторов, 2006
e-mail: oganov@online.ru

себе стратегию и тактику терапии АГ, несмотря на то, что их основные положения четко зафиксированы в современных международных и национальных рекомендациях по лечению АГ. При наличии огромного выбора лекарственных препаратов для лечения АГ, клиницисты, как правило, не используют их возможности. Даже среди больных, регулярно наблюдающихся в Центре профилактической медицины, «целевые» цифры артериального давления (АД) достигаются не более чем в 40% случаев [3]. Недавно проведенный опрос врачей г. Москвы, среди которых было 35% кардиологов, показал, что 27,5% из них не считают достижение «целевых» цифр АД главной задачей лечения [4].

Все это свидетельствует о том, что проведение в России крупных, грамотно спланированных исследований, направленных на снижение АД у больных АГ в соответствии с современными рекомендациями, использующих современные антигипертензивные препараты, является весьма актуальной задачей. Такие исследования, с одной стороны, будут демонстрировать возможности современной терапии, с другой, они станут прививать участвующим в них врачам навыки современных подходов к лечению АГ.

Примером такого исследования является ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений артериальной Гипертензии), основные результаты которого были опубликованы недавно [5,6]. Исследование было многоцентровым, рандомизированным, сравнительным, проспективным и проводилось в двух параллельных группах больных мягкой и умеренной АГ. В исследовании участвовали крупные научные медицинские центры и учреждения практического здравоохранения (Приложение).

Одна группа больных в исследовании ПРОЛОГ получала строго регламентированную, ступенчатую терапию АГ (группа вмешательства), другая была контрольной и выполняла рекомендации врачей поликлиник или других лечебных учреждений. Основной целью терапии в группе вмешательства было достижение АД < 140/90 мм рт.ст. Базовым препаратом в группе вмешательства был ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)

спираприл (Квадроприл®, ПЛИВА, Хорватия), при необходимости, если не достигалось целевое значение АД, к нему добавляли диуретик гидрохлоротиазид, а затем (опять же при необходимости) β-адреноблокатор атенолол. Длительность исследования составляла 1 год. Все больные в группе вмешательства и в контрольной группе посещали клиники в одни и те же сроки: через 3, 6, 9 и 12 месяцев после рандомизации. Список центров, участвовавших в исследовании, приведен в Приложении.

Результаты исследования показали, что по средним данным в обеих группах, начиная с первого визита после начала наблюдения (3 месяца), отмечено статистически значимое снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД), причем степень этого снижения нарастала в течение всего срока наблюдения и была максимальной через 12 месяцев. Во все сроки наблюдения степень снижения САД и ДАД в группе вмешательства была достоверно больше, чем в контрольной группе.

Снижение АД до целевых значений в исследовании ПРОЛОГ уже через 3 месяца терапии было зарегистрировано у 69,4% больных из группы вмешательства; в этот же срок целевые цифры АД в контрольной группе достигались лишь у 39,3% больных. К концу исследования целевые значения АД были зарегистрированы у 83,6% больных из группы вмешательства. В значительной степени это объяснялось тем, что у этих больных врачи активно использовали комбинированную терапию в тех случаях, когда не достигалась величина целевого АД. Через 3 месяца в группе вмешательства более половины больных (58%) получали комбинированную терапию двумя препаратами, в этот же срок комбинированную терапию двумя препаратами в контрольной группе использовали 23,4% больных.

Достаточно большой объем наблюдения позволил провести анализ полученных результатов в различных подгруппах больных (таблица 1). Антигипертензивное действие в группе вмешательства было более выражено у больных сахарным диабетом (СД) в сравнении с больными без СД. Интересно, что такая закономерность отсутствовала среди больных контрольной группы. Этот факт представляет

Таблица 1

Степень снижения САД (мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем у различных групп больных

Подгруппы	Контрольная группа	Группа вмешательства
Курение: нет/да	-18,6/ -18,3	-27,6/ -25,4*
Пол: мужчины/женщины	-17,6/ -18,9	-25,4/ -25,9
СД: нет/да	-18,4/ -18,7	-25,6/ -27,9*
ГЛЖ: нет/да	-17,3/ -19,6*	-24,4/ -27,0*

Примечание: * обозначены статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

определенный практический интерес и свидетельствует о том, что выбранная схема лечения обеспечивала достижение более низких цифр АД у больных с сопутствующим СД, чего собственно и требуют все существующие рекомендации по лечению АГ [7,8]).

У больных АГ, осложненной гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), достигнутое в процессе исследования АД было ниже по сравнению с больными без ГЛЖ как в группе вмешательства, так и в контрольной группе. Следовательно, этот факт нельзя объяснить избранной схемой лечения в группе вмешательства. Возможно, он связан с тем, что больные с ГЛЖ имеют более тяжелое течение заболевания, требующее более внимательного отношения к ним лечащих врачей и, соответственно, более активную лекарственную терапию.

Представляет интерес тот факт, что в группе вмешательства степень снижения АД была более выражена у некурящих больных в сравнении с курящими. Такой закономерности не наблюдали в контрольной группе. Возможно, это объясняется тем, что выбранные для группы вмешательства препараты обладают менее выраженным эффектом у курильщиков. Аналогичная закономерность была продемонстрирована ранее у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при назначении β -адреноблокаторов [9].

Необходимо отметить, что использованная схема терапии в группе вмешательства была не только эффективной, но и безопасной. Нежелательные явления в ходе исследования были редки и практически не отличались по частоте в обеих группах. Этот факт еще раз подтверждает мысль о том, что достижение целевых цифр АД при регулярном контроле за состоянием больного вполне безопасно и не сопряжено, как это иногда утверждается, с ухудшением самочувствия больного, развитием побочных эффектов. Подтверждением тому служит факт, что частота тревоги и депрессии, оцениваемых с помощью специального опросника в процессе исследования ПРОЛОГ, оказалась существенно ниже в группе вмешательства по сравнению с контрольной.

Безусловно, исследование ПРОЛОГ, вследствие относительно небольшого количества участвовавших в нем больных и непродолжительности наблюдения, было неспособно выявить межгрупповые различия в частоте так называемых «жестких» конечных точек. Однако после завершения исследования были рассчитаны показатели риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Уменьшение риска осложнений наблюдалось в обеих группах, отражая снижение АД. Однако в группе вмешательства к концу исследования снижение риска было выражено достоверно больше (33%), чем в контрольной группе (22%), иными словами в группе вмешательства было достигнуто в 1,5 раза более существенное снижение сердечно-сосудистого риска.

При сравнении достигнутых в группе активного лечения цифр АД в исследовании ПРОЛОГ с аналогичными цифрами АД, достигнутыми в крупных, рандомизированных исследованиях последних лет, обращает внимание, что в исследовании ПРОЛОГ в целом удалось добиться очень неплохого результата. В конце исследования уровень АД в группе вмешательства составил в среднем 130,3/81,5 мм рт.ст., что оказалось ниже, чем в наиболее близком по исходному составу больных исследовании VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation). В последнем через 5 лет терапии уровень АД в группе лечения амлодипином, в этой группе было достигнуто максимальное снижение АД, составил 137,5/77,7 мм рт.ст [10].

Частота достижения целевых значений АД в исследовании ПРОЛОГ оказалась выше, чем в исследовании VALUE — 83,6% и 62% соответственно. Необходимо отметить, однако, что в исследовании VALUE значительная часть больных (92%) перед включением в исследование получала ту или иную антигипертензивную терапию, т.е. истинные исходные значения АД у больных, участвовавших в этом исследовании, по-видимому, были выше, чего нельзя сказать о больных — участниках исследования ПРОЛОГ, где терапию перед включением в исследование получали < 80% больных; кроме того, в исследовании ПРОЛОГ был обязательным период отмены, отсутствовавший в исследовании VALUE.

Весьма интересным представляется тот факт, что в исследовании ПРОЛОГ уровень АД достаточно существенно снизился и у больных контрольной группы. Объяснить это можно лишь тем, что после включения в исследование больные становились лучше информированными о своем заболевании и, соответственно, у них появлялась мотивация к более активной лекарственной терапии. Напомним, что пациенты контрольной группы проходили такое же обследование и посещали клиники в те же сроки, что и больные группы вмешательства. Этот факт еще раз доказывает важность регулярного контакта больных АГ с врачами, при условии, что этим врачам хорошо известны правила лечения АГ. Нельзя исключить, что пациенты контрольной группы, посещая клиники, общались с больными группы вмешательства, что также могло способствовать более активному применению лекарственных препаратов.

Таким образом, исследование ПРОЛОГ четко продемонстрировало реальность эффективной терапии АГ при условии посещения больным врача 1 раз в 3 месяца, что вполне достижимо в условиях практического здравоохранения. Избранная схема лечения — длительно действующий и легко титрующийся ИАПФ спираприл (Квадроприл®) с возможностью добавления диуретика гидрохлоротиазида, а при необходимости и β -адреноблокатора атенолола, обеспечивала достижение быстрого и стойкого антигипертензивного эффекта и хорошо переносилась

больными. Нет никаких сомнений в том, что при более длительном лечении избранная схема обеспечила бы существенное снижение вероятности тяжелых осложнений АГ и улучшила бы прогноз жизни

больных. Хотелось бы надеяться, что исследование ПРОЛОГ своими результатами и опытом участия в нем практических врачей внесет определенный вклад в проблему борьбы с АГ в России.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
2. Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. Clin Therap 2004; 26: 631-48.
3. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Марцевич С.Ю. Оценка уровня информированности о своем заболевании больных со стабильной артериальной гипертензией. РФК 2005; 1: 9-12.
4. Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Кочетков А.М., Марцевич С.Ю. Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертензии по результатам опроса врачей. РФК 2006; 2: 37-42.
5. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., и др. Исследование «ПРОЛОГ» как способ доказательства возможностей современной терапии. РФК 2005; 1: 4-8.
6. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии. Кардиоваск тер профил 2005; 4: 10-5.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011-53.
9. Лукина Ю.В. Лекарственные препараты и курение. РФК 2005; 1: 31-6.
10. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.

Поступила 02/08-2006

*Участники исследования ПРОЛОГ

Проф. Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Андреева Г.Ф., Воронина В.П., Горбунов В.М., Дмитриева Н.А., Жигарева И.П., Загребельный А.В., Захарова А.В., Иваненкова Н.Ю., Исайкина О.Ю., Козырева М.П., Кутишенко Н.П., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Семенова Ю.Э., Серажим А.А., проф. Бритов А.Н., Апарина Т.В., Быстрова М.М., Елисеева Н.А., Молчанова О.В., проф. Калинина А.М., Лахман Е.Ю., д.м.н. Кокурина Е.В., д.м.н. Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Дубинина Н.В., Кузьмина А.А., Кучерявая Н.Г., Кукушкин С.К., Берзак Н.В., Зволинская Е.Ю., Земцова Н.А., Лебедев А.В., Маношкина Е.М., Раздобреева И.И., проф. Небиеридзе Д.В., Аламдарова И.И., Никитина Е.А., Поддубская Е.А., Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Деев А.Д. (ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава, г.Москва); проф. Недогода С.В., Цома В.В. (Больница №3, г.Волгоград); проф. Максимов Н.М., Сафронова В.В., Архипова Н.Ю., Иванова И.В., Саушина Л.М. (РКБ 3, РДЦ, г.Ижевск); проф. Шульман В.А., проф. Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Злодеев К.В., Юрин В.В. (Красноярская ГМА, г.Красноярск); проф. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б., Ефремовцева М.А. (РУДН им. П.Лумумбы, г.Москва); проф. Фомина И.Г., Брагина А.Е. (ММА им. И.М.Сеченова, г.Москва); проф. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Патрушева И.Ф. (НИИ клинической кардиологии РКНПК Росздрава, г.Москва); Петелина И.С., Ермолина В.Я., Черезова И.А., Старшинова Н.В., Тимошенко Е.С., Ярова А.В., Стёпина Т.В. (МЛПУ, ГКБ №5, г.Нижний Новгород); проф. Шабалин А.В., Никольская И.Н., Третьякова Т.В. (МКБ №25, г.Новосибирск); проф. Нечаева Г.И., Желтухова Е.В. (Омская ГМА, г.Омск); Сусликов А.В. (больница НЦРАН, г.Пушино); проф. Кательницкая Л.И., Иванченко Д.Н., Голова С.Е., Холошина Л.В. (Ростовский ГМУ, г.Ростов-на-Дону); проф. Якушин С.С., Натальская Н.Ю. (РГМУ, Обл. кардиодиспансер, г.Рязань); проф. Конради А.О., Сверяев Ю.В., Емельянов И.В., Шаварова Е.К. (НИИ кардиологии, г.Санкт-Петербург); проф. Соколова Л.А., Камелов В.Н., Тихонов П.П. (С-П МА, г.Санкт-Петербург); проф. Волкова Э.Г., Жаворонкова Е.Ю. (УГМАДО, г.Челябинск); проф. Якусевич В.В., Бобкова Л.П., Волконская Т.В., Палютин Ш.Х., Рябихин Е.А., Стовичек Е.П. (Ярославская ГМА, г.Ярославль); Иванов К.И., Федорова Е.В. (больница ЯНЦ СО РАН, г.Якутск).

Всероссийское научное общество кардиологов выражает искреннюю благодарность всем участникам исследования ПРОЛОГ и компании ПЛИВА за спонсорскую поддержку исследования.

Состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертонией на фоне применения β-адреноблокаторов

Л.Л. Кириченко, О.В. Вострякова, Ю.А. Бабич, Н.В. Бурлай, Ж.И. Вашева, А.П. Королев, О.Б. Головкова

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Microcirculation in arterial hypertension patients receiving beta-adreno-blockers

LL. Kirichenko, O.V. Vostryakova, Yu.A. Babich, N.V. Burlyay, Zh.I. Vasheva, A.P. Korolev, O.B. Golovkova

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia.

Цель. Сравнительное исследование изменений функционального состояния микроциркуляции (МЦ) на фоне применения β-адреноблокаторов (БАБ) с собственно вазодилатирующим эффектом и без такового у больных артериальной гипертонией (АГ) I-II степеней (ст.).

Материалы и методы. Обследован 61 больной АГ I-II ст. и 30 практически здоровых добровольцев. Больные АГ в течение 24 недель принимали небиволол или метопролол. Исходно, а также через 4, 12 и 24 недели оценивали гемодинамические типы МЦ (ГТМ) методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-02 (НПО «ЛАЗМА», Россия).

Результаты. АГ характеризуется неоднородностью МЦ изменений: у больных АГ I ст. преобладает гиперемический ГТМ, при АГ II ст. — застойно-стазический и спастический ГТМ. При лечении метопрололом происходит перераспределение ГТМ за счет увеличения нормоциркуляторного и уменьшения гиперемического. Небиволол оказывал в большей степени нормализующее действие, что приводило к уменьшению частоты распространения гиперемического и спастического ГТМ и увеличению нормоциркуляторного.

Заключение. Метопролол улучшает функциональное состояние МЦ. Небиволол оказывает нормализующее действие не только на функциональные, но и морфологические изменения МЦ русла.

Ключевые слова: артериальная гипертония, состояние микроциркуляции, гемодинамические типы микроциркуляции, β-адреноблокаторы, небиволол, метопролол.

Aim. To compare microcirculation (MC) functional status during the treatment with beta-adrenoblockers (BAB), with and without vasodilatory effects, in patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 61 Stage I-II patients and 30 relatively healthy volunteers were examined. AH patients received nebivolol or metoprolol for 24 weeks. At baseline, and after 4, 12, and 24 weeks, MC hemodynamic types (MCHT) were assessed by laser Doppler flowmetry (LAKK-02 device, "LASMA", Russia).

Ключевые слова: артериальная гипертония, состояние микроциркуляции, гемодинамические типы микроциркуляции, β-адреноблокаторы, небиволол, метопролол.

Results. AH is characterized by heterogeneous MC changes: hyperemic MCHT is typical for Stage I AH, and stasis-congestive or spastic MCHT — for Stage II AH. During metoprolol therapy, normocirculatory MCHT increased, and hyperemic MCHT decreased. Nebivolol demonstrated normalizing effects, manifesting in decreased hyperemic or spastic MCHT and increased normocirculatory MCHT.

Conclusion. Metoprolol improved MC functional status. Nebivolol normalized functional and morphological MC status.

Key words: Arterial hypertension, microcirculation status, microcirculation hemodynamic types, beta-adrenoblockers, nebivolol, metoprolol.

В связи с результатами крупномасштабных исследований последних лет, появилось предположение, что эффективность антигипертензивной терапии определяется не только способностью препарата снижать артериальное давление (АД), но и другими ее свойствами [1]. Важное клиническое значение придается сосудистым эффектам антигипертензивной терапии, в частности коррекции микроциркуляции (МЦ).

Существует теория, согласно которой русло МЦ (МЦР) рассматривается как самостоятельный орган-мишень при артериальной гипертензии (АГ) наряду с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), гипертензивной нефропатией и цереброваскулярной патологией [2,3,6,7].

Принято считать, что β -адреноблокаторы (БАБ) оказывают отрицательное влияние на периферическое кровообращение, особенно у пациентов с облитерирующими заболеваниями периферических артерий, что служит возможным, но не абсолютным противопоказанием к назначению данных препаратов. В ряде работ продемонстрировано, что БАБ с вазодилатирующими свойствами позитивно влияют на состояние МЦ, уменьшая общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) [3-5]. Влияние кардиоселективных БАБ на состояние периферического кровообращения изучено в меньшей степени.

Целью работы явилось сравнительное исследование изменений функционального состояния МЦ не только на фоне применения БАБ с собственным вазодилатирующим эффектом, но и без такового.

Материал и методы

В исследовании принял участие 61 больной АГ I-II степеней (ст.) по классификации ВОЗ/МОАГ 1999, ЕОГ-ЕОК 2003 и 30 практически здоровых добровольцев с нормальными цифрами АД без признаков заболевания сердца и сосудов. Набор пациентов для исследования проводили на базе терапевтического отделения КБ № 85. Все пациенты давали согласие на участие в исследовании. Возраст больных АГ составил 42-77 лет (средний возраст $61,1 \pm 8,5$). Продолжительность заболевания — $5,8 \pm 3,3$ лет. Возраст группы здоровых добровольцев составил 24-69 лет (средний возраст $53,1 \pm 18,1$).

В зависимости от избранной схемы лечения больные АГ были распределены в две группы наблюдения.

I группу составили 30 человек, из них 16 мужчин и 14 женщин; средний возраст мужчин — $59,8 \pm 8,0$ лет, средний возраст женщин — $59,9 \pm 7,9$ лет. Пациентов, страдающих АГ I, II ст. было поровну. Эти больные получали метопролол в дозе 50-200 мг/сут.; средняя эффективная доза препарата составила 50 мг/сут. при интерквартильном размахе от 50 до 100 мг/сут.

Во II группу наблюдения вошел 31 больной, среди которых было 16 мужчин и 15 женщин; средний возраст $62,0 \pm 8,5$ и $65,3 \pm 8,4$ лет, соответственно; пациентов с АГ I ст. — 51,6%, АГ II ст. — 48,4%. Эти больные получали небиволол (Небилет® Берлин Хеми АГ, (I Группа Менарни, Германия), в дозе 2,5-5 мг/сут.; средняя эффективная доза препарата составила 5 мг/сут. при интерквартильном размахе 2,5-5 мг/сут.

III группа — практически здоровые добровольцы ($n = 30$) с нормальными цифрами АД, без признаков заболевания сердца и сосудов; возраст группы здоровых — 24-69 лет (средний возраст $53,1 \pm 18,1$). Среди них было 16 мужчин (53,3%) и 14 женщин (46,7%).

Исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе, проходившем в стационарных условиях, осуществлялось комплексное обследование, включающее суточное мониторирование (СМ) АД, лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) и лабораторную диагностику. Подбор дозы препарата производили с учетом казуального АД, клинической симптоматики заболевания. После выписки из стационара продолжались амбулаторное наблюдение и комплексное обследование больных. Контрольные явки назначали через 4, 12 и 24 недели. Весь период наблюдения за больными составил 24 недели.

СМАД выполняли неинвазивным способом с помощью портативного регистратора АВРМ-02 (Meditech, Венгрия), осуществляющего регистрацию АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осциллометрическим методом.

Состояние МЦ изучали методом ЛДФ на аппарате ЛАКК-02 (НПО «ЛАЗМА», Россия). Оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), характеризующий степень перфузии; уровень медленных колебаний микрокровотока (LF), отражающих сократительную активность микрососудов прекапиллярного русла; уровень эндотелиальных ритмов (α -ритмов), определяющих ритмическую активность эндотелия сосудов капиллярного русла; уровень быстрых колебаний микрокровотока (HF), обусловленных периодическими изменениями давления в венозном отделе сосуда в результате дыхательных экскурсий; уровень пульсовых колебаний микрокровотока (CF), отражающий изменения скорости движения эритроцитов в микрососудах за счет перепадов систолического и диастолического АД (САД и ДАД). Комплексным показателем для расчета итоговой оценки МЦ нарушений у больных АГ являлось определение гемодинамического типа МЦ (ГТМ).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 5.0» (Stat Soft, США). При параметрическом анализе использовался парный и непарный критерий t Стьюдента. Для средних выборочных значений M приведены значения выборочного стандартного отклонения $\pm S$. Различия средних величин признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исходное состояние МЦ у больных АГ I-II ст.

Исходно были обнаружены существенные различия в структуре ГТМ между АГ I-II ст.

У больных АГ I ст. преобладал гиперемический ГТМ (ГГТМ) (40,0%), достаточно высокой была частота нормоциркуляторного ГТМ (НГТМ) (36,7%), значительно реже регистрировались спастический (СГТМ) и застойно-стазический ГТМ (ЗСГТМ) – 13,3% и 10,0%, соответственно. Преобладание ГГТМ у больных АГ I ст. вызвано, по-видимому, увеличением числа функционирующих капилляров, что способствует уменьшению давления на каждый сосуд МЦР, в ответ на увеличение сердечного выброса в дебюте заболевания [2,7,8]. По мере прогрессирования болезни для АГ II ст. наиболее характерны СГТМ (30,0%) и ЗСГТМ (40,0%), что обусловлено функциональным и структурным разрежением МЦ сети [2]. Таким образом, АГ характеризуется неоднородностью МЦ изменений. Полученные данные совпадают с результатами большинства исследователей, которые продемонстрировали, что у больных АГ по мере прогрессирования заболевания наблюдаются существенные изменения в состоянии МЦ, возрастает частота патологических ГТМ [2,9,10].

Исходно у больных АГ I-II ст. выявлены существенные отклонения основных параметров ЛДФ-граммы от нормального уровня. У больных АГ I ст. ПМ был повышен на 5,1% ($p<0,05$); при АГ II ст., напротив, ПМ снижается на 18,5% ($p<0,05$), что связано с преобладанием СГТМ и ЗСГТМ у больных АГ II ст. Увеличение ПМ у больных АГ I ст. происходит за счет ГГТМ, для которого характерно повышение перфузии большого числа функционирующих капилляров и коэффициента вариации тканевого кровотока (Кv), отражающего выраженность вазомоторной активности сосудов МЦР.

Анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) показал существенное изменение активных LF и пассивных CF, HF факторов МЦ у больных АГ I-II ст. По мере прогрессирова-

ния АГ происходит снижение амплитуды LF на 18,0% и 32,0%, соответственно, ($p<0,01$) за счет включения объем-зависимых механизмов и уменьшения количества функционирующих капилляров. Эндотелиальные α-ритмы при АГ I-II ст. снизились на 14,7% и 31,1%, соответственно, ($p<0,01$), что подтверждает прогрессирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) по мере увеличения степени АГ. Происходит достоверное увеличение амплитуды дыхательных колебаний HF, в то время как амплитуда пульсовых колебаний CF по мере прогрессирования заболевания достоверно снижается. Это происходит за счет ремоделирования артериально-капиллярного русла, которое неизбежно приводит к нарушению распространения пульсовых волн от сердца к периферическим отделам системы кровообращения (таблица 1).

У больных АГ I-II ст. происходит достоверное снижение резервных возможностей кровотока и реактивности сосудов в ответ на окклюзию. Достоверное уменьшение резерва оттока, характеризующего состояние исходного кровенаполнения МЦР, у больных АГ II ст. на 34,1% вызвано нарастающими явлениями стаза, функциональным и морфологическим разрежением сети артериол и капилляров.

Изменение МЦ у больных АГ I-II ст. на фоне лечения БАБ

Метопролол и небиволол в целом оказывают благоприятное влияние на МЦ у больных АГ I-II ст. На фоне 24-недельной антигипертензивной терапии происходит перераспределение в структуре ГТМ, причем каждый из изучаемых препаратов действует по-разному. В группе метопролола к концу исследуемого периода выросло число больных с НГТМ до 65,0% за счет уменьшения доли пациентов с ГГТМ до 5,0%. На фоне лечения небивололом через 24 недели увеличилось число пациентов с НГТМ до 80,0% ($p<0,01$) преимущественно за счет ГГТМ

Таблица 1

Средние значения показателей амплитудно-частотного спектра ($M\pm s$) у больных АГ I-II ст. ($n=61$) и в контрольной группе ($n=30$)

Показатели	Контрольная группа	АГ I ст.	АГ II ст.
Медленные колебания микрокровотока – LF (ПЕ)	$0,78\pm 0,14$	$0,64\pm 0,12$	$0,53\pm 0,13$
Эндотелиальные ритмы – α-ритмы (ПЕ)	$0,61\pm 0,12$	$0,52\pm 0,11$	$0,42\pm 0,13$
Кардиоритмы - пульсовые колебания - CF (ПЕ)	$0,391\pm 0,061$	$0,330\pm 0,05$	$0,270\pm 0,04$
Быстрые колебания микрокровотока – HF (ПЕ)	$0,151\pm 0,002$	$0,191\pm 0,002$	$0,183\pm 0,001$

Примечание: ПЕ – перфузионные единицы

($p<0,01$) и уменьшения СГТМ до 5,0% ($p<0,05$). На фоне лечения небивололом через 24 недели произошло достоверное уменьшение на 50% пациентов с ЗСГТМ.

Позитивное влияние метопролола на ГГТМ обусловлено его способностью предотвращать повреждающее действие гиперперфузии [2]. По-видимому, на фоне применения метопролола происходит разрешение вазоспазма. В отличие от метопролола, небиволол оказывает нормализующее действие не только на функциональные, но и на морфологические изменения МЦР, вследствие которых происходит снижение сердечного выброса и рост ОПСС, характерные для АГ II ст. В результате позитивного воздействия небиволола уменьшается частота распространения ГГТМ и СГТМ.

Через 24 недели лечения больных АГ I-II ст. ПМ достоверно увеличился в I и II группах наблюдения на 7,9% и 10,8% соответственно. Причем в группе небиволола изменения носили высоко достоверный характер ($p<0,01$); было отмечено разностороннее влияние небиволола на ПМ. У больных с ГГТМ исходно повышенный ПМ на фоне лечения небивололом достоверно снижался на 6,4% ($p<0,05$), достигая нормы к концу исследуемого периода. Снижение ПМ происходило за счет вазодилатирующего эффекта небиволола, обратного развития ремоделирования МЦР, а также подавления гиперактивности симпатoadренальной системы.

Необходимо отметить тенденцию, хотя и не достигающую статистической значимости, увеличения резерва капиллярного кровотока (РКК) при проведении окклюзионной пробы (ОП) под влиянием 24-недельной терапии метопрололом, что является важным свидетельством

улучшения реактивности микрососудов в ответ на изменения напряжения сдвига в ходе окклюзии. На фоне лечения небивололом РКК достоверно увеличился на 20,4% ($p<0,05$), достигнув среднего значения группы здоровых добровольцев. Только в группе небиволола к концу исследуемого периода произошло достоверное увеличение амплитуды вазомоторных колебаний и входящих в их состав эндотелиальных ритмов, что свидетельствует о нормализации ауторегуляции капиллярного кровотока и улучшении эластических свойств стенок микрососудов, улучшении реакции сосудов МЦР на ОП и восстановлении собственной сократительной активности прекапиллярных сфинктеров на фоне применения БАБ с собственным вазодилатирующим эффектом.

Изменения показателей АЧС по группам на фоне лечения представлены в таблице 2.

Заключение

Таким образом, у больных АГ I-II ст. исходно наблюдаются существенные изменения в состоянии МЦ: снижение степени кровенаполнения и скорости кровотока в капиллярном русле, нарушение соотношения колебательных процессов: уменьшение амплитуды миогенных волн, пульсовых колебаний и увеличение амплитуды дыхательных волн, снижение реактивности сосудов в ответ на окклюзию. АГ характеризуется неоднородностью МЦ изменений: у больных АГ I ст. преобладает ГГТМ, для больных с АГ II ст. характерны СГТМ и ЗСГТМ.

На фоне лечения метопрололом происходит достоверное перераспределение в структуре типов ГТМ за счет увеличения НГТМ и уменьшения ГГТМ. В отличие от метопролола,

Таблица 2

Изменения показателей АЧС ($M\pm s$) по группам на фоне лечения ($n=61$)

Показатель	Гр.	Исходно	Через 4 нед.	Через 12 нед.	Через 24 нед.
LF (ПЕ)	I	0,57±0,12	0,61±0,10	0,69±0,11**	0,73±0,1**
	II	0,60±0,11	0,64±0,12	0,69±0,10**	0,75±0,11**
α -ритмы (ПЕ)	I	0,47±0,09	0,48±0,16	0,50±0,15	0,51±0,12
	II	0,46±0,11	0,50±0,10	0,54±0,09**	0,58±0,09**
CF (ПЕ)	I	0,298±0,054	0,346±0,041**	0,369±0,044**	0,380±0,049**
	II	0,294±0,031	0,339±0,042**	0,372±0,046**	0,387±0,053**
HF (ПЕ)	I	0,183±0,012	0,180±0,023	0,176±0,027	0,172±0,032
	II	0,184±0,018	0,178±0,015	0,169±0,017**	0,159±0,016**

Примечание: ** $p<0,01$; * $p<0,05$; н.д. $p>0,05$; ПЕ — перфузионные единицы

небиволол оказывает нормализующее действие не только на функциональные, но и на морфологические изменения МЦР, вследствие которых происходит снижение сердечного выброса

и рост ОПСС, характерные для АГ II ст. В результате позитивного воздействия небиволола уменьшается частота распространения ГГТМ и СГТМ.

Литература

1. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Должны ли изменяться взгляды российских врачей на принципы лечения артериальной гипертонии в свете результатов исследования ALLHAT. Сердце 2003; 2(1): 38-44.
2. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В., Самойленко В.В. Микроциркуляция в кардиологии. Москва: Визарт 2004; 136 с.
3. Prichard B, Cruickshank J, Graham B. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. Blood Pressure 2001; 10: 366-86.
4. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Effect of a beta-blocker on resistance arteries. Hypertension 1994; 23: 83-91.
5. Winther K, Klysner R, Geisler A, Andersen PH. Characterisation of human platelet beta-adrenoceptors. Thromb Res 1995; 40: 757-67.
6. Turacli O, Struijer-Boudier H, Noble J, et al. The microcirculation and hypertension. J Hypertens 1992; 10: S147-56.
7. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология 2003; 5: 60-7.

Поступила 12/07-2006

Эффективность терапии эпросартаном у больных с артериальной гипертензией, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку

Ю.М. Поздняков, А.М. Уринский, Р.А. Кузнецов, С.В. Белоносова, И.Б. Рыжикова, И.Д. Бондаренко, О.В. Патрихалкина

Московский областной кардиологический центр. г. Жуковский, Россия

Eprosartan therapy effectiveness in arterial hypertension patients after stroke or transient ischemic attack

Yu.M. Pozdnyakov, A.M. Urinsky, R.L. Kuznetsov, S.V. Belonosova, I.B. Ryzhikova, I.D. Bondarenko, O.V. Patrikhalkina

Moscow Regional Cardiology Center. Zhukovsky, Russia.

Цель. Изучить эффективность, безопасность и динамику когнитивных функций при лечении эпросартаном больных артериальной гипертензией (АГ), перенесших мозговой инсульт (МИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), в сравнении с традиционной антигипертензивной терапией.

Материал и методы. В исследовании участвовали 60 больных АГ, перенесших МИ или ТИА. Пациенты были рандомизированы на 2 равные группы. Средний возраст в I группе составил $62,2 \pm 7,8$ лет, во II – $59,8 \pm 6,7$ лет; продолжительность АГ: $9,5 \pm 3,5$ и $9,8 \pm 3,2$ лет соответственно. I группа получала в течение 3 месяцев эпросартан в дозе 600 мг/сут. в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом при недостижении целевого уровня артериального давления (АД). II группа лечилась традиционными антигипертензивными средствами. Во время 4 визитов измерялись АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), определялся индекс массы тела; оценивалась переносимость препаратов. В начале и конце исследования регистрировали электрокардиограмму, выполняли эхокардиографию, суточное мониторирование АД (СМАД), психотестирование по опроснику Бека и MMSE.

Результаты. У 2 (6,7%) пациентов во II группе были диагностированы повторные эпизоды ТИА. В обеих группах отмечалась достоверная положительная динамика всех показателей АД при ручном измерении различия между показателями в конце лечения были статистически значимыми в пользу группы эпросартана. Отмечено достоверное снижение уровня депрессивных расстройств и когнитивных нарушений в I группе.

Заключение. Эпросартан – эффективное антигипертензивное средство для лечения АГ, обладающее церебропротективными свойствами у больных, перенесших МИ или ТИА, в качестве монотерапии, и в комбинации с диуретиком.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, когнитивная функция, лечение, эпросартан.

Aim. To study effectiveness, safety, and dynamics of cognitive function in eprosartan therapy among arterial hypertension (AH) patients after stroke (S) or transient ischemic attack (TIA), comparing to standard antihypertensive therapy.

Material and methods. The study included 60 AH patients, who underwent S or TIA. All participants were randomized to two equal groups. Mean age in Group I was $62,2 \pm 7,8$ years, in Group II – $59,8 \pm 6,7$ years; AH duration – $9,5 \pm 3,5$ and $9,8 \pm 3,2$ years, respectively. For 3 months, Group I received eprosartan (600 mg/d), as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide, if target blood pressure (BP) level was not achieved. Group II received standard antihypertensive therapy. At 4 visits, BP, heart rate, body mass index were measured; medication tolerability were assessed. At the baseline and at the end of the study, electrocardiography, echocardiography, 24-hour BP monitoring (BPM), psychological testing with Beck and MMSE questionnaires were performed.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: 556-64-71

Факс: 556-64-71

e-mail: mokz@yandex.ru

Results. In 2 patients (6,7%) from control Group II, recurrent TIA episodes were registered. In both groups, a significant positive dynamics of all manually measured BP parameters was observed. At the end of the study, BP positive dynamics was more manifested in eprosartan group. Moreover, in Group I, depression and cognitive dysfunction levels substantially decreased.

Conclusion. Eprosartan is an effective antihypertensive agent for AH treatment, with cerebroprotective effects in S and TIA patients, that could be used as monotherapy or in combination with a diuretic.

Key words: Arterial hypertension, stroke, transient ischemic attack, cognitive function, therapy, eprosartan.

Артериальная гипертензия (АГ) — самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ). По данным эпидемиологических исследований, повышенное артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт.ст. диагностируется у 40% взрослого населения России [1]. Тяжесть и прогноз течения АГ во многом зависят от развития сосудистых осложнений. Один из главных органов-мишеней при АГ — головной мозг. Функциональные и органические изменения сосудов головного мозга и связанная с ними симптоматика часто занимают ведущее место в клинической картине АГ [2]. Чем раньше манифестирует АГ, тем больше вероятность развития цереброваскулярных осложнений (ЦВО) и когнитивных нарушений в последующем [3]. В свою очередь, ЦВО: мозговой инсульт (МИ) и транзиторная ишемическая атака (ТИА), значительно ухудшают качество жизни и прогноз у пациентов с АГ. МИ служит одной из главных причин смертности и инвалидизации во всех развитых странах мира. Ежегодно в мире ~ 10 млн. человек переносят МИ, а в России > 450 тыс. [4]. По опубликованным данным [5] Россия занимает 2 место в мире по частоте МИ, тогда как США — 27 место, хотя распространенность АГ в этих странах примерно одинакова. Известно также, что МИ в России возникают в 4 раза чаще, чем в странах западной Европы. Ежегодная смертность от МИ в России составляет 1,23 на 1 тыс. населения. По данным Национального регистра инсульта [6] 31% пациентов, перенесших МИ, требуют ухода за собой, и лишь 20% пациентов могут вернуться к труду. В основе этих медико-социальных проблем часто стоит стойкое нарушение когнитивной функции и развитие деменции. Можно ли предупредить эти процессы?

Обратная связь между эффективным контролем АД при АГ и риском развития когнитивного дефицита, деменций разного типа доказана рядом популяционных исследований. В многоцентровом исследовании SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) было показано, что больные, получавшие ан-

тигипертензивную терапию, достоверно реже страдали когнитивными расстройствами, чем пациенты, которым коррекцию АД не проводили [7]. В исследовании SYSTEUR (Systolic hypertension- Europe), на фоне применения антагонистов кальция (АК) в комбинации с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в 50% случаев удавалось предотвратить развитие деменции [8]. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [9] терапия ИАПФ в комбинации с индапамидом статистически значимо (34%) снижала частоту развития деменции у пациентов, перенесших МИ. Поиск оптимальных лекарственных средств и их сочетаний для ведения больных после МИ и ТИА продолжается. Особые надежды в последние годы связывают с антагонистами рецепторов АТ₁ (АРА). Они обладают выраженными антигипертензивным и органопротективным эффектами, уменьшают продукцию альдостерона и катехоламинов. При этом АРА хорошо переносятся пациентами. Результаты ряда крупномасштабных исследований: LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension), RENAAL Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), IRMA (Irbesartan Microalbuminuria Trial), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [10] показали снижение риска ЦВО у пациентов с АГ, принимающих АРА. Наиболее убедительные результаты в отношении церебропротективного действия АРА (эпросартана) у больных АГ, перенесших МИ, были получены в мультицентровом, клиническом исследовании MOSES (Morbidity and Mortality post Stroke: Eprosartan vs nitrendipine for Secondary Prevention) [11]. Результаты этого исследования: снижение на 20% в группе эпросартана комбинированного риска смерти от всех причин и развития ССЗ и цереброваскулярных болезней (ЦВБ). В этой же группе на 25% уменьшился риск повторных МИ и ТИА, на 30% снизилась частота распространения деменции.

Целью работы было изучить клиническую эффективность, переносимость и динамику когнитивных функций при лечении эпросартаном (Теветен®, Солвей Фарма, Германия) у больных АГ, перенесших МИ или ТИА, в сравнении с традиционной антигипертензивной терапией.

Материал и методы

В рандомизированное, открытое, сравнительное исследование были включены 60 пациентов с АГ, перенесших МИ или ТИА, без значимой сопутствующей патологии, способной повлиять на эффективность антигипертензивной терапии, а также без противопоказаний к терапии АРА. Симптоматическая АГ исключалась до начала исследования. Все пациенты были разделены на 2 равные группы (таблица 1). I группа получала в течение 3 месяцев Теветен® в дозе 600 мг/сут. в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом (12,5 мг с визита № 2; 25 мг с визита № 3) при недостижении целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. II (контрольная) группа в течение того же времени принимала традиционную антигипертензивную терапию, включающую: β-адреноблокаторы (БАБ), диуретики, ИАПФ, АК и их комбинации.

Всем пациентам во время 4 контрольных визитов (раз в месяц): измеряли АД (сидя и стоя), частота сердечных сокращений (ЧСС); определяли индекс массы тела (ИМТ); оценивали переносимость лекарственных препаратов. В начале и конце исследования (визит № 1, 4) регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) с определением вольтажных критериев гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), эхокардиографию (ЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате IDEА AU 4 (Италия, «Esoute Biomedica») для диагностики ГЛЖ и определения фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Выполняли суточное мониторирование (СМ) АД на регистраторе фирмы «Schiller», Швейцария, с расчетом среднего (суточного, дневного и ночного) систолического и диастолического АД (САД и ДАД), индекса нагрузки временем (ИН) и вариабельность (Var) САД и ДАД. При психотестировании использовали опросник Бека и MMSE для определения наличия и динамики депрессивных расстройств и когнитивных нарушений.

Статистическая обработка результатов выполнена

с использованием компьютерной статистической программы Statistica 6.0. Для оценки признаков вычисляли средние значения, средние квадратические отклонения, для сравнения двух групп по одному признаку, характеризующемуся нормальным распределением, использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения двух групп по признаку, вид распределения которого отличался от нормального, применяли критерий Манна-Уитни.

Результаты

Все 60 пациентов завершили исследование. У 2 пациентов в группе контроля (6,7%) за период наблюдения были диагностированы повторные эпизоды ТИА, в то время как в основной группе подобные эпизоды отсутствовали. За время исследования имела место следующая динамика показателей: ЧСС в I группе снизилась с $76 \pm 12,4$ уд/мин. до $73 \pm 10,9$ уд/мин. ($p=0,29$); во II группе — с $75 \pm 14,6$ уд/мин. до $69 \pm 11,5$ уд/мин. ($p=0,26$). Эту тенденцию можно объяснить частым назначением БАБ в контрольной группе (63,3%). Средний показатель САД при измерении сидя и стоя в I группе составил $159,5 \pm 23,4$ мм рт. ст. в начале исследования и $138 \pm 18,6$ мм рт. ст. — в конце ($p=0,042$); во II группе — $159,9 \pm 24,1$ мм рт. ст. и $144,7 \pm 18,9$ мм рт. ст. соответственно ($p=0,047$). Различия между основной и контрольной группами по этому показателю в конце исследования оказались статистически значимыми ($p=0,048$). Средний показатель ДАД при измерении сидя и стоя в I группе — $96,4 \pm 11,2$ мм рт. ст. в начале исследования и $78,2 \pm 8,8$ мм рт. ст. — в конце ($p=0,032$); во II группе — $95,7 \pm 12,7$ мм рт. ст. и $84,2 \pm 11,9$ мм рт. ст. соответственно ($p=0,047$). Различия между основной и контрольной группами по этому показателю в конце исследования также были статистически достоверными ($p=0,043$).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов основной (I) и контрольной (II) групп (M±δ)

Показатель	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)
Пол (м/ж)	5/25	10/20
Средний возраст, лет	$62,2 \pm 7,8$	$59,8 \pm 6,7$
Продолжительность АГ, лет	$9,5 \pm 3,5$	$9,8 \pm 3,2$
Число пациентов, перенесших МИ в анамнезе n (%)	8 (26,7)	9 (30)
Число пациентов, перенесших ТИА в анамнезе n (%)	22 (73,3)	21 (70)
Исходное среднее значение АД, измеренного в положении сидя и стоя, мм рт. ст.	$159,5 \pm 23,4$ / $96,4 \pm 11,2$	$159,9 \pm 24,1$ / $95,7 \pm 12,7$

Примечание: при сравнении групп все различия недостоверны, $p > 0,05$ во всех случаях.

ИМТ в начале исследования составил в I группе в среднем $29,7 \pm 2,4$ кг/м², а к концу $28,7 \pm 2,4$ кг/м² ($p=0,35$); во II группе – $29,6 \pm 2,4$ и $28,7 \pm 2,3$ кг/м² соответственно ($p=0,36$). Признаки ГЛЖ по данным ЭКГ и ЭхоКГ в обеих группах не претерпели статистически значимых изменений, что можно объяснить малым сроком исследования. По результатам СМАД зафиксирована положительная динамика показателей в обеих группах более выраженная в I (таблица 2).

У 11 больных I группы (36,7%) целевой уровень АД был достигнут при использовании 600 мг/сут. Теветена®; у 8 (26,7 %) – 600 мг/сут. Теветена® + 12,5 мг гидрохлортиазида, у 6 (20%) пациентов при 600 мг/сут. Теветена® + 25 мг гидрохлортиазида. Таким образом, у 83,4% больных был достигнут целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст.; у 5 пациентов (16,6%) АГ перешла из «умеренной» (160/100–179/109 мм. рт. ст.) в «мягкую» (140/90–159/99 мм рт. ст.). Во II группе у 16 (53,3%) больных также был достигнут целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст., у 14 (46,7%) пациентов АГ перешла из «умеренной» в «мягкую».

Депрессивные расстройства в начале исследования по опроснику Бека были обнаружены у 15 пациентов I группы – среднее значение $20,9 \pm 4,5$ балла, к концу исследования у 6 больных – $16,4 \pm 3,9$ ($p=0,009$); во II группе депрессивные расстройства в начале – $20,3 \pm 5,7$ балла

и по окончании исследования – $19,2 \pm 5,1$, были зарегистрированы у 14 пациентов ($p>0,05$). Различия между основной и контрольной группами по этому показателю в конце исследования оказались статистически достоверными ($p=0,002$).

Когнитивные нарушения по шкале MMSE у пациентов I группы до исследования были выявлены у 7 – среднее значение $25,9 \pm 6,1$ балла, в конце у 2 – $29,9 \pm 5,3$ ($p=0,031$); во II группе у 8 больных в начале исследования – $26,2 \pm 6,4$ балла и 7 в конце – $26,6 \pm 4,7$ соответственно ($p=0,098$). Различия между группой эпросартана и контрольной группой по этому показателю в конце исследования были статистически значимыми ($p=0,019$).

В I группе нежелательные явления, связанные с приемом Теветена® отсутствовали. Во II группе у 5 человек (16,7%) наблюдались побочные явления, характерные для ИАПФ (сухой кашель) и БАБ (мышечная слабость, головокружение).

Выводы

Теветен® (эпросартан) является эффективным антигипертензивным средством для лечения АГ, обладает церебропротективными свойствами у больных, перенесших МИ или ТИА, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с диуретиком – гидрохлортиазидом (новая лекарственная форма Теветен® плюс).

Таблица 2

Сравнительная эффективность антигипертензивной терапии в 2 исследуемых группах по данным СМАД ($M \pm \delta$)

Показатель	Группа I (n=30)	Группа II (n=30)	Статистическая значимость, p_{1-2}
Среднее (сут.) САД, мм рт. ст. (до лечения).	$143,2 \pm 9,8$	$145,2 \pm 10,3$	$> 0,05$
Среднее (сут.) САД, мм рт. ст. (на фоне терапии).	$120,0^* \pm 8,1$	$126,9^* \pm 10,3$	$0,039$
Среднее (сут.) ДАД, мм рт. ст. (до лечения)	$84,3 \pm 6,6$	$85,8 \pm 7,1$	$> 0,05$
Среднее (сут.) ДАД, мм рт. ст. (на фоне терапии)	$70,2^* \pm 7,9$	$77,1^* \pm 6,3$	$0,041$
ИН (времени) САД, % (до лечения)	$65,1 \pm 10,6$	$69,2 \pm 11,3$	$> 0,05$
ИН (времени) САД, % (на фоне терапии)	$39,3^* \pm 8,6$	$59,4^* \pm 9,3$	$0,021$
ИН (времени) ДАД, % (до лечения)	$70,4 \pm 10,2$	$72,1 \pm 12,5$	$> 0,05$
ИН (времени) ДАД, % (на фоне терапии)	$34,8^* \pm 6,6$	$40,8^* \pm 5,7$	$0,045$
Вар САД (сут.), % (до лечения)	$17,8 \pm 2,6$	$16,9 \pm 2,5$	$> 0,05$
Вар САД (сут.), % (на фоне терапии)	$13,8^* \pm 1,9$	$15,7^* \pm 1,7$	$0,001$
Вар ДАД (сут.), % (до лечения)	$15,9 \pm 2,1$	$15,6 \pm 2,2$	$> 0,05$
Вар ДАД (сут.), % (на фоне терапии)	$12,2^* \pm 1,1$	$13,5^* \pm 1,4$	$0,003$

Примечание: * - $p<0,05$ (статистически значимые различия в пределах одной группы до лечения и на фоне терапии).

Теветен® статистически значимо снижает средние уровни САД и ДАД, а также улучшает другие показатели СМАД: ИН, Вар АД, более эффективно, чем при традиционной антигипертензивной терапии.

В результате терапии Теветеном® отмечено статистически значимое снижение уровня депрессивных расстройств и когнитивных нарушений.

Теветен® хорошо переносится больными.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
2. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение. Санкт-Петербург 2002; 416: 164-8.
3. MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2000; 342: 50-2.
4. Сковцова В.И. Эпидемиология цереброваскулярных нарушений и их связь с АГ. Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е.И.Чазова. Москва 2005; 784: 217-45.
5. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипертонические кризы: классификация, диагностика осложнений, лечение. Кардиология 1999; 12: 86-90.
6. Гусев Е.И., Сковцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва «Медицина» 2001.
7. Litbell H, Hanson L, Skoog I. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. J Hypertens 2004; 22(8): 1605-12.
8. Frishman WH. Are antihypertensive agents protective against dementia? A review of clinical and preclinical data. Heart Dis 2002; 4(6): 380-6.
9. Chalmers J, MacMahon S. Perindopril protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS): interpretation and implementation. J Hypertens Suppl 2003; 21(5); 9-14.
10. Ольбинская Л.И. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е.И.Чазова. Москва 2005; 784: 596-615.
11. Schrader J, Luders S, Kulschevski A, et al. for the MOSES study group. Morbidity and mortality after Stroke — Eprosartan vs Nitrendipine in Secondary Prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36: 1218-26.

Поступила 25/08-2006

Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР». Аторвастатин в дозах 10 и 20 мг/сут. при лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией: влияние на липиды, уровни С-реактивного белка и фибриногена

А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарева, М.И. Трипотень, Т.А. Рожкова, О.А.Погорелова, Т.В. Балахонова, В.П. Масенко, В.В.Кухарчук

Российский научно-производственный комплекс Росздрова. Москва, Россия

Randomized «FARVATER» study. Atorvastatin (10 and 20 mg/d) in treating patients with coronary heart disease and dyslipidemia: effects on lipids, C-reactive protein and fibrinogen levels.

A.V. Susekov, M.Yu. Zubareva, M.I. Tripoten', T.A. Rozhkova, O.A. Pogorelova, T.V. Balakhonova, V.P. Masenko, V.V. Kukharchuk.

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние аторвастатина в дозах 10 и 20 мг/сут. на содержание липидов, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и первичной гиперлипидемией (ГЛП).

Материал и методы. 50 больных ИБС и ГЛП были рандомизированы на постоянный, без титрации дозы, прием аторвастатина 10 и 20 мг/сут. на период 24 недели. Оценивались эффект аторвастатина на липиды, переносимость лечения (симптомы $\pm$ повышение печеночных ферментов) и влияние этой терапии на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки.

Результаты. Через 24 недели в группе пациентов, лечившихся аторвастатином 10 мг/сут., было достигнуто достоверное снижение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 25,4%, 21,7%, 34,9%, соответственно. Через 24 недели в группе, получавшей аторвастатин 20 мг/сут., снижение содержания ОХС, ТГ и ХС ЛНП было достоверным и составило 27%, 15,2% и 43,9% соответственно. Достоверных различий по средним уровням ХС ЛНП между группами получено не было. В ходе исследования достоверных изменений концентрации СРБ и фибриногена не отмечено. За 24 недели исследования были зарегистрированы 7 побочных явлений, из которых только 2 (4%) были связаны с приемом препарата.

Заключение. Аторвастатин в дозе 10-20 мг/сут. при лечении больных ИБС и ГЛП снижает уровень ХС ЛНП на 35-44% и хорошо переносится больными. Эта терапия не оказала достоверного влияния на содержание СРБ и фибриногена.

Ключевые слова: аторвастатин, холестерин липопротеидов низкой плотности, С-реактивный белок, дисфункция эндотелия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To compare effects of atorvastatin in the doses of 10 and 20 mg/d on lipid profile, C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen levels, as well as vascular wall structure and function in patients with coronary heart disease (CHD) and primary hyperlipidemia (PHL).

Material and methods. Fifty CHD and PHL patients were randomized to 10 or 20 mg/d atorvastatin doses (no titration), for 24-week period. Atorvastatin effects on lipids, treatment tolerability (symptoms $\pm$ increased hepatic enzymes), as well as on endothelial function, vessel elasticity and stiffness, were examined.

Results. After 24 weeks of 10 mg/d atorvastatin treatment, levels of total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein CH (LDL-CH) significantly decreased – by 25,4%, 21,7%, 34,9%, respectively. In

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 414-66-68
e-mail: asus99@mail.ru

20 mg/d group, these figures were 27%, 15,2%, and 43,9%, respectively. No significant inter-group difference in LDL-CH levels was registered. No substantial CRP and fibrinogen level reduction was observed. During 24 weeks, 7 adverse events were registered, only 2 (4%) being related to atorvastatin therapy.

Conclusion. In patients with CHD and PHL, atorvastatin (10-20 mg/d) decreased LDL-CH levels by 35-44%, and was well-tolerated. The therapy did not affect hsCRP and fibrinogen levels.

Key words: Atorvastatin, low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, endothelial dysfunction, dyslipidemia, coronary heart disease

Введение

Атеросклероз и его основные сосудистые осложнения — инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт и гангрена нижних конечностей, являются основной причиной инвалидизации и смертности в большинстве развитых и развивающихся стран, включая Российскую Федерацию (РФ) [1-3]. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-Ко-А) редуктазы (статины) широко используются в повседневной клинической практике для первичной и вторичной профилактики атеросклероза, благодаря убедительной доказательной базе по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности. Аторвастатин — синтетический статин III поколения, хорошо изучен в контролируемых клинических исследованиях у больных с острым коронарным синдромом (ОКС): MIRACLE (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study), PROVE-IT (PRavastatin Or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy), TIMI-22 (Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) [4,5], у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: CARDS (Collaborative atorvastatin Diabetes study) [6], артериальной гипертензией (АГ): ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomer Trial Lipid Lowering Arm) [7], больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и после ИМ: TNT (Treating to New Targets), IDEAL (Incremental Decrease in End points Through Aggressive Lipid Lowering) [8,9], а также в исследовании по регрессии коронарного атеросклероза REVERSAL (REVERSAL of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) [10]. Положительные клинические эффекты аторвастатина связаны как с его выраженным снижением содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 30-50%, так и нелипидными (плейотропными) эффектами, включая уменьшение уровня С-реактивного белка (СРБ).

Согласно результатам международных, наблюдательных исследований, больные ИБС принимают статины в основном в начальных

дозах, и только у 16-18% пациентов дозы статинов титруются [11-13]. Согласно результатам Московского Исследования по Статинам, в повседневной клинической практике г. Москвы начальные дозы статинов принимают 86-97% больных [14]. В исследовании ФАРВАТЕР (ЭФфективность действия АтоРВАстатина на сосудистую стенку и СРБ) была предпринята попытка «спроецировать» этот режим приема статинов на реальную клиническую практику и изучить эффект постоянного, без титрации дозы, приема аторвастатина 10 и 20 мг/сут. (Аторис®, КРКА, Словения) на липидные параметры, маркеры воспаления и на структурно-функциональные показатели сосудистой стенки.

По данным многоцентровых, клинических исследований положительный эффект статинов в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности может быть получен не ранее чем через 3-5 лет с момента начала лечения. Вместе с тем, в повседневной клинической практике врач, как правило, использует суррогатные лабораторные и клинические маркеры: уровень ХС, количество принимаемых антиангинальных препаратов и т.д., которые позволяют оценить эффективность лечения в более короткие сроки. В этой связи возрастает роль так называемых валидированных суррогатных конечных точек, включая содержание СРБ, фибриногена, а также структурно-функциональные показатели сосудистой стенки — функция эндотелия, толщина комплекса «интима-медия» и др. Важным преимуществом сосудистых методов исследования является возможность неинвазивного обследования пациентов в амбулаторных условиях, а также мониторинга сосудистых параметров при лечении гиполипидемическими препаратами.

Вторичные задачи исследования включали оценку безопасности, переносимости терапии аторвастатином, а также влияния такого лечения на уровни фибриногена и высокоспецифичного СРБ (вч-СРБ). Из показателей, ха-

рактизирующих состояние сосудистой стенки, изучали влияние лечения аторвастатином на эндотелий-зависимую вазодилатацию, податливость, эластичность и жесткость сосудистой стенки.

В этой работе представлены дизайн исследования, исходная характеристика больных, результаты по гиплипидемической эффективности и переносимости Аториса®, по влиянию этого статина на содержание СРБ и фибриногена. В последующих публикациях планируется представить результаты исследования по влиянию Аториса® на структурно-функциональные показатели сосудистой стенки.

Материал и методы

Дизайн и основные гипотезы исследования

По дизайну ФАРВАТЕР (таблица 1) — открытое, проспективное, без повышения дозы, сравнительное, рандомизированное, 24-недельное исследование, которое было проведено по инициативе исследователя (investigator-initiated). Дизайн и протокол исследования были утверждены на заседании этического комитета РКНПК МЗ РФ. В исследование были включены пациенты, ранее принимавшие участие в Московском Исследовании по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS) [14]. Популяция больных MSS — это пациенты с документированной ИБС и гиперлипидемией (ГЛП), которые наблюдаются повседневно в поликлиниках г. Москвы.

Критерии включения в исследование ФАРВАТЕР были сформулированы на основании исходных данных больных ИБС и дислипидемией (ДЛП), участвовавших в исследовании MSS, в частности средних уровней липидов у пациентов, не получавших лечение статинами. Согласно критериям включения, в исследовании ФАРВАТЕР участвовали мужчины и женщины 35-70 лет с уровнем общего ХС (ОХС) на фоне низкохолестериновой диеты не $\leq 7,5$ ммоль/л, с активностью аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ) на скрининговом визите не $> 20\%$ от верхнего предела нормы (ВПН)

и давшие устное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали больных с семейной гиперхолестеринемией (ГХС), пациентов с исходным уровнем триглицеридов (ТГ) $\geq 4,5$ ммоль/л, курящих > 5 сигарет в сутки, больных с вторичными ДЛП, обусловленными активными болезнями печени, почек, поджелудочной железы. В исследовании ФАРВАТЕР также не участвовали больные, перенесшие нестабильную стенокардию (НС), ИМ, инсульт или операции реваскуляризации миокарда ранее 3 месяцев до визита рандомизации.

Гипотезы, которые проверялись в рамках исследования ФАРВАТЕР, следующие:

- лечение аторвастатином в дозе 20 мг/сут. приводит к достоверно большему снижению уровня ХС ЛНП и более низкому среднему уровню ХС ЛНП через 12 и 24 недели лечения, чем лечение аторвастатином в начальной дозе 10 мг/сут. ;
- лечение аторвастатином в дозе 10 мг/сут. уменьшает уровни ХС ЛНП не менее чем на 30%, в дозе 20 мг/сут. — не менее чем на 40% от исходных значений;
- лечение аторвастатином 10 и 20 мг/сут. приводит к достоверному снижению уровня ТГ и повышению концентрации ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП);
- лечение аторвастатином 10-20 мг/сут. в течение 24 недель хорошо переносится больными;
- лечение аторвастатином 10 и 20 мг/сут. снижает содержание СРБ и не влияет на уровень фибриногена;
- лечение аторвастатином 10 и 20 мг/сут. улучшает функцию эндотелия и другие структурно-функциональные показатели сосудистой стенки — податливость, растяжимость и жесткость через 12 и 24 недели лечения.

Пациенты

В скрининге приняли участие 84 пациента, в исследование были включены 50 больных, 23 мужчины и 27 женщин, которые с помощью компьютерной программы «RANCODE» были рандомизированы на прием аторвастатина 10 или 20 мг/сут. Клинико-биохимическая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Средний возраст больных — $60,8 \pm 7,8$ лет. У всех пациен-

Таблица 1

Дизайн исследования					
Недели	- 4	0-1	+6	+12	+24
Визиты в клинику	1	2 (рандомизация)	3	4	5
Липиды	+	+	+	+	+
Переносимость	+	+	+	+	+
Биохимия	+	+	+	+	+
СРБ		+		+	+
Фибриноген		+		+	+
Функция эндотелия		+	+		
Податливость артерий		+			+
Эластичность артерий		+			+
Жесткость артерий		+			+

Таблица 2

Исходные данные липидов и параметров клинической химии (n=50)

	M (SD)
Средний возраст	60,8 (7,8)
ОХС, ммоль/л	6,22 (0,63)
ТГ, ммоль/л	1,86* (0,99;2,96)
ХС ЛНП, ммоль/л	4,15 (0,51)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,24* (0,27)
АСТ, Е/л	18* (15;23)
АЛТ, Е/л	14* (12;19)
КФК, Е/л	71* (43;86)
СРБ, г/дл	1,46* (0,6;3,14)
Фибриноген, г/л	2,93(0,66)

Примечание: * медиана (интерквартильный интервал).

тов была документированная ИБС. 22 пациента (44%) перенесли ИМ в прошлом, 1 пациент — операцию аортокоронарного шунтирования, артериальная гипертензия была у большинства (n=45, 90%) больных; 4 пациента перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, у 3 были различные нарушения ритма сердца. Исходные показатели липидов у этих больных были достаточно высокими — средний уровень ОХС — 6,22 ммоль/л, концентрация ХС ЛНП — 4,15 ммоль/л, исходные показатели активности АСТ, АЛТ и креатинфосфокиназы (КФК) — в норме.

Методы исследования

Биохимическая часть работы была выполнена в лаборатории клинической биохимии РКНПК Росздрава (руководитель — профессор В.Н.Титов). Заборы крови для лабораторных анализов делались из локтевой вены в интервале между 9 и 10 часами утра натощак. Уровни ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом. Содержание ХС ЛВП в супернатанте оценивали после преципитации других классов липопротеинов смесью фосфовольфрамовой кислоты и хлористого магния. Концентрацию ХС ЛНП вычисляли по формуле Fridwald W 1972. Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом. Уровни вч-СРБ и фибриногена определяли иммуноферментами

методами на анализаторе Prospec BN II с использованием реактивов фирмы Dade-Behring [15,16].

Статистическую обработку количественных переменных в группах проводили используя дисперсионный анализ методом Friedman ANOVA, для парных критериев — методом Student и Wilcoxon matched pairs test. При сравнении двух групп применяли двусторонний тест Student или критерий Mann-Whitney. Величина вероятности $p < 0,05$ рассматривалась как статистически значимое различие.

Результаты

Гиполипидемическая эффективность Аториса® 10 и 20 мг/сут.

Были рандомизированы 50 пациентов, закончили исследование — 46 больных. В окончательный статистический анализ по гиполипидемической эффективности препарата включены 39 больных.

В таблице 3 представлены результаты гиполипидемической эффективности аторвастатина спустя 6 недель после начала лечения. В обеих группах (аторвастатин 10 и 20 мг/сут.) уровень

Таблица 3

Кратковременная эффективность и переносимость аторвастатина 10 и 20 мг/сут. (6 недель)

Показатели	Аторвастатин 10 мг (n=20) 6 недель	Δ % исх- 6 нед	Аторвастатин 20 мг (n=19) 6 недель	Δ % исх- 6 нед
ОХС, ммоль/л	4,56 (0,83)	-24,5%***	4,53 (0,68)	-29,1%***
ТГ, ммоль/л #	1,17(0,89-2,19)	-18,4%**	1,66 (0,34;2,0)	-28,2%**
ХС ЛНП, ммоль/л	2,69 (0,86)	-34,9%**	2,47 (0,61)	-40,9%**
ХС ЛВП, ммоль/л	1,33 (0,29)	+6,4% нд	1,32 (0,27)	+8,0% нд
АСТ, Е/л #	16 (15;21)	Нд	19 (16;22)	Нд
АЛТ, Е/л #	13 (9;19)	Нд	15 (10;19)	Нд
КФК, Е/л #	48 (38;67)	Нд	51 (45;67)	Нд

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; # медиана (интерквартильный интервал); Нд — недостаточно; Δ — изменение показателя (%).

ОХС снизился <5 ммоль/л, ХС ЛНП — почти до целевого [5]. Относительное снижение содержания ХС ЛНП за 6 недель лечения составило — 34,9% (10 мг/сут.) и 40,9% (20 мг/сут.). Уменьшение концентрации ТГ за этот период лечения было достоверным и составило — 18,4% (10 мг/сут.) и — 28,2% (20 мг/сут.).

К 12 неделе лечения хороший гиполипидемический эффект аторвастатина в дозах 10 и 20 мг/сут. сохранился — -35,2% и -38,2% соответственно (таблица 4); снижение ТГ было также достоверным — -14% и -17% в группах, принимавших аторвастатин 10 мг и 20 мг/сут., соответственно. Через 24 недели лечения аторвастатином 10 мг/сут., средний процент снижения уровня ХС ЛНП составил $>30\%$; в группе больных, получавших Аторис® 20 мг/сут., произошло усиление эффекта — $\Delta\%$ ХС ЛНП -43,9%. Ни на одном визите достоверное различие между группами больных, лечившихся аторвастатином 10 и 20 мг/сут., по средним уровням ХС ЛНП, не было получено. К 24 неделе исследования относительный % уменьше-

ния содержания ХС ЛНП у лиц, получавших 10 и 20 мг/сут. аторвастатина, различался на 8%, что может косвенно свидетельствовать о хорошем дозозависимом гиполипидемическом эффекте препарата (таблица 5, рисунок 1). В ходе этого исследования было получено достоверное снижение уровня ТГ на 18-21% (10 мг/сут.) и на 15-28% (20 мг/сут.). В работе оценивали эффект лечения аторвастатином 10 и 20 мг/сут. на уровень ХС ЛВП. В группе больных, использовавших 20 мг/сут. препарата, к 12 неделе отмечено достоверное увеличение ХС ЛВП на 20%, однако достоверные изменения в содержании ХС ЛВП к 24 неделе исследования не были получены.

В таблице 6 представлены результаты лечения аторвастатином 10 и 20 мг/сут. на содержание фибриногена. Средний исходный уровень фибриногена в обеих группах был нормальным, через 12 недель лечения наблюдалась тенденция к его понижению. К 24 неделе было отмечено недостоверное повышение уровня фибриногена на 26,5% и 11,7% соответственно. Таблица 7 отражает результаты исследования

Таблица 4

Эффективность и переносимость аторвастатина 10 и 20 мг/сут. (12 нед)

	Аторвастатин 10 мг (n=20) 12 недель	$\Delta\%$ исх- 12 нед	Аторвастатин 20 мг (n=19) 12 недель	$\Delta\%$ исх- 12 нед
ОХС, ммоль/л	4,58 (1,05)	-24,5%***	4,86 (0,84)	-24,2%***
ТГ, ммоль/л #	1,18(0,81;1,59)	-14,9%**	1,53 (1,19;1,86)	-17,7 %*
ХС ЛНП, ммоль/л	2,70 (0,86)	-35,2%**	2,65 (0,64)	-38,2%**
ХС ЛВП, ммоль/л	1,35 (0,28)	+10,4%нд	1,46 (0,18)	+20,6 %*
АСТ, Е/л #	13 (12;16)	Нд	20 (16;23)	Нд
АЛТ, Е/л #	13 (12;16)	Нд	14 (11;20)	Нд
КФК, Е/л #	55 (39;70)	нд	53 (45;72)	Нд

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ /; # медиана (интерквартильный интервал); Δ — изменение показателя (%).

Таблица 5

Долговременная эффективность и переносимость аторвастатина 10 и 20 мг/сут. (24 нед)

	Аторвастатин 10 мг (n=20) 24 нед	$\Delta\%$ исх- 24 нед	Аторвастатин 20 мг (n=19) 24 нед	$\Delta\%$ исх- 24 нед
ОХС, ммоль/л	4,49 (0,69)	-25,4%***	4,67 (0,76)	-27 %***
ТГ, ммоль/л #	1,01 (0,77;1,25)	-21,7%**	1,75 (1,0;2,0)	-15,2%*
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,67 (0,77)	-34,9%**	2,55 (0,72)	-43,9%**
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,34 (0,28)	+11,4%нд	1,36(0,22)	+11,8 нд
АСТ, Е/л #	21 (18;23)	нд	24 (20;28)	нд
АЛТ, Е/л #	17 (14;25)	нд	22 (20;45)	нд
КФК, е/л #	55 (41;110)	нд	68 (49;93)	нд

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ /; # медиана (интерквартильный интервал); Δ — изменение показателя (%).

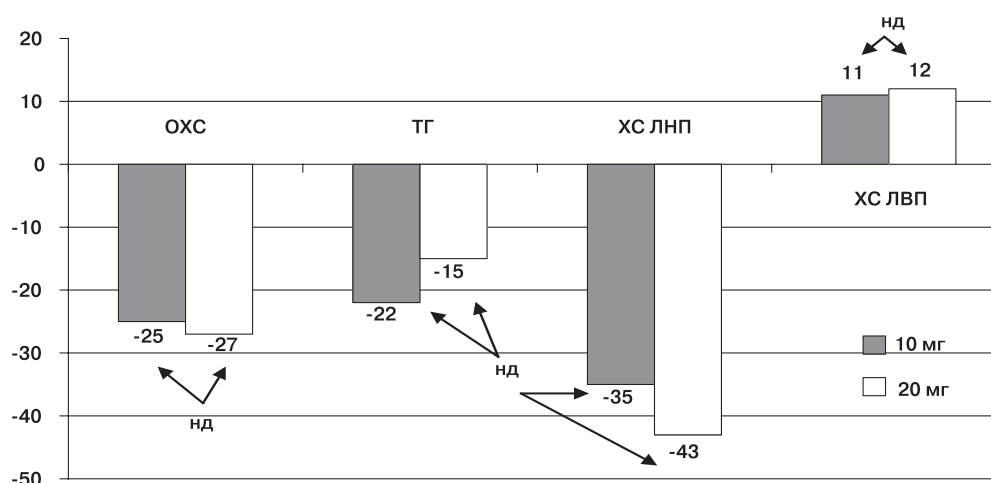


Рис. 1 Динамика липидов (Δ %, ммоль/л) у больных ИБС и ГЛП, принимавших аторвастатин 10 и 20 мг/сут. 24 недели (n=39).

по влиянию разных доз аторвастатина на СРБ. В обеих группах, принимавших разные дозы препарата, имело место снижение уровня СРБ на 15% и 20%, однако эти изменения статистически недостоверны.

В группе, лечившихся аторвастатином в дозе 10 мг/сут. через 24 недели лечения количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л составило 8 из 20 (40%), в то время как в группе аторвастатина 20 мг/сут. — 14 из 19 (74%) больных. Различия между группами через 24 недели были достоверны ($p < 0,05$).

Переносимость лечения аторвастатином

Лечение аторвастатином в течение 24 месяцев переносилось хорошо (таблица 8). Три

пациента прекратили прием препарата по немедицинским причинам. У одного больного препарат был отменен из-за бессимптомного повышения активности КФК. Ни в одном случае не был зарегистрирован рост активности АЛТ, АСТ > 3 ВПН и КФК > 10 ВПН. Серьезные и несерьезные побочные явления на фоне приема аторвастатина 10 и 20 мг/сут. перечислены в таблице 8. В исследовании зарегистрировано одно серьезное побочное явление, не связанное с приемом исследуемого препарата — госпитализация по поводу НС через 2 дня после окончания исследования. Одна пациентка, принимавшая 20 мг/сут. аторвастатина, была госпитализирована в плановом порядке по по-

Таблица 6

Влияние лечения аторвастатином 10 и 20 мг/сут. на уровень фибриногена (г/л), (n=39)

Фибриноген	Аторвастатин 10 мг (n=19)	Δ %	Аторвастатин 20 мг (n=20)	Δ %
исх	2,89 (0,75)		2,96(0,56)	
12 нед	2,84 (0,62)	-5,78% нд	2,93(0,69)	-5,8 % нд
24 нед	3,38 (0,69)	+26,5 % нд	3,16 (0,48)	+11,7 %нд

Применение: Δ — изменение показателя (%).

Таблица 7

Влияние лечения аторвастатином 10 и 20 мг/сут. на уровень СРБ (г/дл), (n=39)*

СРБ	Аторвастатин 10 мг (n=17)	Ме Δ %	Аторвастатин 20 мг (n=16)	Ме Δ %
исх	0,77 (0,39;2,40)		2,36 (0,99;3,26)	
12 нед	0,63 (0,46;1,80)	-5,6% нд	1,18 (0,81;2,71)	-7,0 % нд
24 нед	0,51 (0,39;0,91)	-15,0 % нд	1,29 (0,75;2,63)	-20,1 % нд

Примечание: *данные представлены в медианах (интерквартильный размах); Δ — изменение показателя (%).

Таблица 8

Переносимость терапии аторвастатином 10 и 20 мг/сут. (n=39)

Побочные явления 0-24 недели	Доза аторвастатина, Кол-во больных	Связь с приемом препарата
Госпитализация по поводу ОКС	10 мг, 1 чел	Нет
Госпитализация (киста печени)	20 мг, 1 чел	Нет
Головные боли	10 мг, 2 чел	Возможно
Травма (падение с высоты)	20 мг, 1 чел	Нет
Аллергия, кожный зуд	10 мг 1 чел	Да
Бессимптомное повышение активности КФК до 264 Е/л	20 мг 1 чел	Да
Всего	10 мг 4 чел 20 мг 3 чел	
Связанные с препаратом	10 мг 1 чел из 50 (2%) 20 мг 1 чел из 50 (2%)	

воду кисты печени. Головные боли, которые, возможно, были связаны с началом приема препарата, были зарегистрированы у 2 пациентов, принимавших аторвастатин 10 мг/сут. Одна пациентка, получив травму при падении с высоты, от госпитализации отказалась и принимала лечение амбулаторно. В ходе исследования зарегистрировано 2 побочные реакции, определенно связанные с приемом аторвастатина. У одной пациентки, принимавшей 10 мг/сут. аторвастатина, появилась аллергическая реакция (кожный зуд), которая исчезла после отмены препарата; у второго больного (20 мг/сут.) через 12 недель приема было зарегистрировано бессимптомное повышение активности КФК до 264 Е/л; повышение составило < 2 ВПН, препарат был отменен по просьбе пациента.

Обсуждение

Эффективный контроль уровня липидов и липопротеидов как основного ФР ИБС является основной задачей вторичной профилактики осложнений атеросклероза. По результатам контролируемых исследований со статинами, степень снижения ХС ЛНП прямо пропорциональна уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Согласно данным MSS [14], большинство больных ИБС с ГЛП, наблюдающихся в повседневной клинической практике в Москве, не получают лечение статинами, а из тех, кто лечится (30%), лишь треть достигает целевого уровня ХС ЛНП [10]. По результатам большого эпидемиологического исследования ОСКАР-2006 (Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике), лишь 5,3% российских больных принимают статины [30].

ФАРВАТЕР – первое российское рандомизированное исследование с генерическим аторвастатином Аторис®, посвященное изучению липидных и некоторых плеiotропных эффектов этого препарата. Согласно исходной характеристике пациентов, включенных в исследование, средний уровень ХС ЛНП у них достаточно высокий и составил 4,15 ммоль/л; он был сопоставим со средней величиной у больных из MSS (n=1152) без гиполипидемической терапии (4,10 ммоль/л). Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными из опубликованных работ по гиполипидемической эффективности Аториса® и оригинального аторвастатина [5,8,10-16]. В 12-недельном исследовании INTERARS сравнивалась гиполипидемическая эффективность Аториса® с оригинальным аторвастатином в дозах 10 и 20 мг/сут. Относительный процент снижения на дозе Аториса® 10 мг/сут. в течение первых 6 недель терапии составил 35% и был сопоставим с эффектом оригинального аторвастатина (Липримар®, Pfizer, USA). В сравнительных и титрационных исследованиях CURVES («Кривые») [17], ACCESS (The Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study) [18], ASSET (The Atorvastatin/Simvastatin Safety and Efficacy Trial), [19] CHALLENGE («Вызов») [20] и NASDAC (New Atorvastatin Starting Doses: A Comparison) [21] аторвастатин в дозе 10 мг/сут. снижал ХС ЛНП на 35,7-38,0%, в дозе 20 мг/сут. – на 42-46%, что сопоставимо с результатами настоящего исследования. В крупных рандомизированных исследованиях с аторвастатином в дозе 10 мг/сут. (ASCOT, TNT, CARDS) средний процент снижения концентрации ХС ЛНП составил 33,9%, 35,0%

и 40% соответственно; что также согласуется с полученными результатами.

В исследовании ФАРВАТЕР в период 6, 12 и 24 недель не было достоверных различий между средними уровнями ХС ЛНП в группах больных, лечившихся аторвастатином в дозах 10 и 20 мг/сут. В 8-недельном исследовании аналогичного дизайна с оригинальным аторвастатином NASDAC [21] с участием 919 пациентов высокого риска и ИБС, к 8 недели терапии была получена достоверная разница по снижению уровня ХС ЛНП в дозах 10 и 20 мг/сут. — -35,7% и -42,2% соответственно.

В исследовании среднее снижение уровня ТГ составило 18-21%, что также хорошо коррелирует с данными зарубежных работ с оригинальным аторвастатином, в частности в исследовании CHALLENGE, при лечении 639 пациентов аторвастатином 10 мг/сут. среднее снижение ТГ составило 18%, в исследовании ASSET — 22%. Данные научной литературы об эффекте оригинального аторвастатина на содержание ХС ЛВП неоднозначны. Есть указания, что этот статин в дозе 80 мг/сут. может даже понизить концентрацию ХС ЛВП [21], хотя в многоцентровых работах с участием большого количества больных такие результаты не нашли подтверждения [5-8,10]. В сравнительном, считающимся «классическим» исследовании CURVES [17], назначение аторвастатина сопровождалось достоверным повышением уровня ХС ЛВП на 3-9%, что сопоставимо с результатами настоящего исследования. Повышение концентрации фибриногена > 4 г/л, согласно исследованиям «случай-контроль» и проспективным, позитивно коррелирует с частотой ССО [23-25]. Контролируемые клинические исследования с использованием статинов показали, что эти препараты практически не влияют на уровень фибриногена. Некоторые работы содержат указания, что статины могут понизить содержание фибриногена у пациентов с очень высоким его уровнем [25]. В исследовании [22] изучали влияние аторвастатина и симвастатина в дозе 80 мг/сут. у 26 больных с семейной ГЛП. В группе аторвастатина имело место достоверное повышение уровня фибриногена на 15%, в настоящем исследовании при лечении аторвастатином в дозах 10 и 20 мг/сут. достоверное изменение концентрации фибриногена отсутствовало. В целом, в рандомизированных клинических исследованиях и по

анализу большой базы данных в США (Stein E, персональные контакты, 2000) аторвастатин не влияет на уровень фибриногена.

СРБ — белок острой фазы, который образуется в печени; повышение его активности отражает интегральный ответ организма в целом на воспаление [10]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной связи между воспалительным маркером СРБ и риском серьезных ССО у больных как с высоким риском осложнений атеросклероза, так и с документированной ИБС [26,27]. В популяции больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной стенокардией назначение аторвастатина в высоких дозах 80 мг/сут. сопровождается значительным снижением СРБ на 36-50% [4,5,10]. По мнению исследователей, этот плеiotропный эффект аторвастатина вносит существенный вклад в улучшение прогноза у тяжелых больных ИБС. В исследовании ФАРВАТЕР было получено недостоверное снижение уровня СРБ у больных, принимавших аторвастатин в дозах 10 и 20 мг/сут. на 15-20%. Вероятно, что эффект аторвастатина на СРБ зависит от клинического состояния пациента (ОКС или стабильная ИБС), а также от используемой дозировки этого статина.

Лечение аторвастатином больные переносят хорошо, только один пациент прекратил прием аторвастатина по медицинским показаниям. За более чем 10 лет клинического использования получены убедительные данные по хорошей безопасности и переносимости аторвастатина 10-80 мг/сут. Согласно ретроспективному анализу большой базы данных (n=14236), у 7258 больных, лечившихся аторвастатином в дозе 10 мг/сут., процент отмены препарата из-за побочных явлений составил 2,4%, у 4798 больных, принимавших аторвастатин 80 мг/сут. — 1,8% [28]. Симптомы миалгии наблюдались лишь у 1,4% больных при дозе аторвастатина 10 мг и 1,5% — при 80 мг/сут.

Таким образом, в рандомизированном исследовании ФАРВАТЕР были получены первые российские данные по хорошей гиполипидемической эффективности и переносимости Аториса® 10 и 20 мг/сут. у больных ИБС и ДЛП. Более широкое применение этого перспективного статина наряду с другими ингибиторами ГМГ-КО-А редуктазы позволит существенно улучшить качество лечения больных с атеросклерозом в РФ.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 4(1): 4-8.
2. Харченко В.И., Кокорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. РКЖ 2005; 1(51): 5-15.
3. Демографический ежегодник населения России. Госкомстат 2003.
4. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. (MIRACLE) study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(13): 1711-8.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
6. Collhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364(9435): 685-96.
7. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm. (ASCOT-LLA): a Multicentre controlled lipid-lowering trial. Lancet 2003; 361: 1149-58.
8. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352(14): 1425-35.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. JAMA 2005; 294(19): 2437-45.
10. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 3; 291(9): 1071-80.
11. Pearson TA, LaRosa I, Chu H, et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Arch Intern Med 2000; 160: 459-67.
12. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programm. Eur Heart J 2001; 22: 554-72.
13. Ganse EV, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. Curr Med Res Opin 2005; 21(9): 1389-99.
14. Сусеков А В, Зубарева М.Ю., Деев А.Д и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце, 2006, в печати.
15. Roberts WL, Multon L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implication for clinical and epidemiological applications. Part II. Clin Chem 2001; 3(47): 418-25.
16. Сумароков А.Б., Наумов В.Г., Масенко В.П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. Издательство «Триада» 2006; 175 с.
17. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunnigake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol 1998; 81(5): 582-7.
18. Andrews TC, Ballantyne CV, Hsia JA, et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. Am J Med 2001; 111(3): 185-91.
19. Insull W, Kafonek S, Goldner D. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. Am J Card 2001; 87(5): 554-9.
20. Karalis DG, Ross AM, Vacari RM. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. Am J Cardiol 2002; 89(6): 667-71.
21. Jones PH, McKenney JM, Karalis DG. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. Evide. Based Cardiovasc Med 2005; 9(2): 98-101.
22. Schrott H, Fereshetian AG, Knopp RH, et al. A Multicenter, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Atorvastatin. J Cardiovasc Pharmacol Ther 1998; 3(2): 119-24.
23. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chick G, Crook MA. Comparison of therapy with simvastatin 80 mg and atorvastatin 80 mg in patients with familial hypercholesterolaemia. International J Clin Prac 1999; 53(8): 609-11.
24. Ernst E, Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. Vasc Med 1997; 2: 115-25.
25. Assmann G, Cullen P, Heinrich J, Schulte H. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM). Prospective Cardiovascular Munster Study. Isr J Med Sci 1996; 32(6): 364-70.
26. Сусеков А.В. Эффект статинов на нелипидные маркеры ишемической болезни сердца: С-реактивный белок и фибриноген. Атмосфера-Кардиология 2003; 4: 21-4.
27. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
28. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363-9.
29. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. Am J Cardiol 2003; 92(6): 670-6.
30. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваск тер профил 2006; 5: 58-63

Поступила 15/05-2006

Гиполипидемическая эффективность и безопасность генерического ловастатина

Д.М.Аронов¹, В.В. Кухарчук², В.Г. Кукес³, М.Г. Бубнова¹ от имени группы исследователей*

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, ²НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК Росздрава, ³Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Росздрава. Москва, Россия

Hypolipidemic effectiveness and safety of generic lovastatin

D.M. Aronov¹, V.V. Kukharchuk², V.G. Kukes³, M.G. Bubnova¹, on behalf of the Working Group*

¹State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development, ²A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development, ³I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить гиполипидемическую эффективность и безопасность генерического ловастатина (Кардиостатин®).

Материал и методы. В открытое, кооперативное исследование включены 90 больных ишемической болезнью сердца с гиперхолестеринемией до 10 ммоль/л. Больные получали Кардиостатин® в дозах 20 мг/сут., далее при необходимости 40 мг/сут. и 80 мг/сут. Исследовали динамику содержания в сыворотке крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов и печеночных ферментов. Изучали изменения уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови.

Результаты. Кардиостатин® влияет на уровень липидных фракций крови в тех же пределах, что и оригинальный ловастатин. Целевой уровень ХС ЛНП (<2,5 ммоль/л) достигнут у 68,8% больных. У пациентов с повышенным уровнем СРБ произошло достоверное снижение этого показателя.

Заключение. Кардиостатин® обладает выраженными гиполипидемическими свойствами и снижает повышенный уровень СРБ. Кардиостатин® может быть рекомендован для лечения дислипидемий и заболеваний атеросклеротического генеза.

Ключевые слова: атеросклероз, статины, целевые уровни холестерина, вторичная профилактика.

Aim. To study hypolipidemic effectiveness and safety of generic lovastatin (Cardiostatin®).

Material and methods. This open, cooperative study included 90 patients with coronary heart disease (CHD) and hypercholesterolemia (<10 mmol/l). All patients received Cardiostatin® in the dose of 20 mg/d, increased up to 40-80 mg/d, if needed. Dynamics of total cholesterol (TCH), low-density lipoprotein CH (LDL-CH), high-density lipoprotein CH (HDL-CH), triglycerides, hepatic enzymes, and C-reactive protein (CRP) levels was studied.

Results. Cardiostatin® improved lipid profile to the same extent as original lovastatin. Target TCH level (<2,5 mmol/l) was achieved in 68,8% of the patients. In participants with initially increased CRP level, it had significantly reduced.

Conclusion. Cardiostatin® demonstrated good hypolipidemic effects, at the same time reducing increased CRP level. Cardiostatin can be recommended for dyslipidemia and atherosclerotic pathology treatment.

Key words: Atherosclerosis, statins, target cholesterol level, secondary prevention.

Сохраняющаяся в России сверхвысокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) побуждает общество приступить как можно скорее к проведению первичной

и вторичной профилактики основных ССЗ. Впечатляющий опыт США и Европейских стран, за последние десятилетия сокративших в своих странах смертность от ССЗ на 50-70%,

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 623-59-17

не только дает в руки уже апробированные методы и программы профилактики, но и вдохновляет специалистов своей высокой эффективностью.

В числе прочих, одним из наиболее действенных методов профилактики заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта (МИ), недостаточности кровообращения (НК), сахарного диабета (СД) является терапия статинами. Под их влиянием за 5 лет у больных ИБС снижение риска смерти от ССЗ достигает 42%, а риска общей смертности — 30% [13].

Между тем, в России применение статинов даже в целях вторичной профилактики недостаточно. Одной из причин этого является высокая стоимость оригинальных препаратов статинов. Положение может несколько улучшиться в связи с распространением в стране более доступных генерических препаратов. Однако последние требуют клинической проверки их эффективности и безопасности.

Настоящая работа посвящена клиническому изучению гиполипидемической активности и безопасности — Кардиостатина® (ловастатина) производства фармацевтической компании ЗАО «Макиз-Фарма», Россия.

Материал и методы

Исследование проводилось в трех научных центрах — Институте клинической медицины РКНПК, ГНИЦ ПМ Росздрава и на кафедре клинической фармакологии и пропаганды внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова.

В исследование включены 90 больных ИБС: 80 мужчин, средний возраст 59,2 года, и 10 женщин, средний возраст 62,0 года, с гиперхолестеринемией (ГХС). Критерием включения в исследование служили: наличие ИБС, ГХС с уровнем общего холестерина (ОХС) до 10 ммоль/л, гипертриглицеринемия с содержанием триглицеридов (ТГ) до 4 ммоль/л. В исследовании не участвовали больные с вторичной ГХС при заболеваниях щитовидной железы, почек, печени, генетических нарушениях липидного обмена, а также больные с хроническими сопутствующими заболеваниями в стадии обострения. Все участники исследования дали письменное согласие на участие в исследовании.

У больных наблюдались следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь у 65 пациентов (73,03%), хронический холецистит у 16 (17,98%), мочекаменная болезнь у 10 (11,23%), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки у 7 больных (7,86%).

Изучаемая группа может быть охарактеризована как группа больных высокого риска, поскольку у них кроме ИБС и ГХС в 73,03% случаев имела место артериальная гипертония (АГ), в 7%-15% — хронический холецистит,

мочекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

В процессе работы на начальном этапе из исследования были по разным причинам 10 пациентов. Из них 2 — в связи с определенной непереносимостью препарата: 1 случай — повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза от верхней границы нормы; 1 — при приступе печеночной колики, больной хронической желчно-каменной болезнью самостоятельно прекратил прием Кардиостатина®. У 2 больных появились боли в правом подреберье, прием препарата прекращен в связи с вероятной связью нежелательных явлений с проводимым лечением. У 1 пациента препарат был отменен из-за появления кожного зуда в области экзематозных высыпаний.

Исследование было многоцентровым, рандомизированным, открытым, контролируемым. Всем участникам назначали Кардиостатин® (ловастатин) в начальной дозе 20 мг/сут. однократно. После контрольного исследования содержания липидов, а также ферментов, характеризующих функциональное состояние печени и скелетной мускулатуры, в сроки 6-12 недель при недостижении целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) <2,5 ммоль/л доза препарата увеличивалась до 40 и далее до 80 мг/сут. Общая длительность наблюдения за больными — 20 недель.

При оценке содержания ОХС и ТГ в сыворотке крови использовали ферментные наборы фирмы «Human» (Германия). Исследование проводили на автоанализаторе «Airon200» (США), концентрацию ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли тем же методом после осаждения из сыворотки ХС ЛНП и ХС липопротеидов очень низкой плотности фосфовольфрамом Na с MgCl₂ [3, 11]. Уровень ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald [3, 11]. Уровень ХС ЛНП (мг/дл) = ОХС (11/5 + ХС ЛВП).

Для изучения плеотропных свойств препарата Кардиостатин® до и через 12 недель от начала исследования определялась концентрация в крови С-реактивного белка (СРБ) по Whicher JT, 1994 [17].

Статистический анализ результатов настоящего исследования выполняли на основе стандартных алгоритмов вариационной статистики с помощью пакета статистических программ SAS (Statistical analysis system SAS Institute, США). Достоверность динамики изучаемых количественных показателей оценивали по t-критерию Стьюдента для парных измерений, а достоверность различий частотных показателей определяли с помощью специального модифицированного t-критерия с учетом Фи — преобразования Фишера. Связь между ранговыми показателями до и после лечения вычисляли на основе таблиц сопряженности, а достоверность указанной связи рассчитывали с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Результаты

В таблице 1 представлены результаты изучения влияния препарата Кардиостатин® на основные показатели липидов крови. У больных произошло снижение уровней ОХС на 27,4%, ХС ЛНП — на 41,0%, ТГ — на 19,0%, коэффициента атерогенности (КА) — ХС ЛНП/ХС ЛВП — на 35,2%. Концентрация ХС ЛВП в крови уве-

личилась на 4,4%. Целевой уровень ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л в целом по группе был достигнут у 68,75% больных, частичное снижение этого показателя $> 10\%$ от исходного, но $< 2,5$ ммоль/л произошло у 23,5%. Отсутствие значимого эффекта (снижение $< 10\%$ от исходного) обнаружено лишь у 3 больных (3,25%) из общей когорты пациентов, (таблица 2).

Был проанализирован гиполипидемический эффект Кардиостатина® при дозах 40 мг/сут. и 80 мг/сут. (таблица 3); показано, что большинство пациентов ($n=52$) из 80 успешно завершили исследование, достигнув целевого снижения уровня ХС ЛНП при приеме Кардиостатина® в дозе 40 мг/сут. 28 больным с исходно очень высоким уровнем ХС ЛНП ($4,85 \pm 0,11$ ммоль/л), потребовалось продолжение лечения с увеличением дозы до 80 мг/сут.

Больные, которым пришлось при титровании дозы Кардиостатина® увеличить его прием до 80 мг/сут., качественно отличались от остальной части пациентов. У них исходно были значительно и достоверно выше концентрации ОХС, ХС ЛНП и КА (все $p < 0,05$ и $0,001$).

Все больные подгруппы А, закончившие исследование на дозе 40 мг/сут., достигли целевого уровня ХС ЛНП $2,29 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Пациентам подгруппы Б, имевшим исходно очень высокий уровень ХС ЛНП — $4,85 \pm 0,11$ ммоль/л, и находившимся на терапии препаратом Кардиостатин® в дозе 80 мг/сут., целевого уровня ХС ЛНП достиг-

нуть не удалось, однако у этой подгруппы больных была отмечена существенная положительная динамика и был достигнут уровень ХС ЛНП $2,99 \pm 0,17$ ммоль/л, что удовлетворяет требованиям по первичной профилактике у лиц с факторами риска (ФР) — $\leq 3,0$ ммоль/л.

Следует обратить внимание на то, что в подгруппах А и Б у пациентов достоверно снизилось содержание ТГ ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) и повысился уровень ХС ЛВП ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Весьма важным является снижение КА при средней дозе Кардиостатина® (подгруппа А) на 51,6% и при высокой дозе препарата (подгруппа Б) на 43,3%.

Переносимость Кардиостатина® по показателям исследования ферментов крови: аспартатаминотрансферазы (АСТ), АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинфосфокиназы (КФК) была удовлетворительной. Отмечено некоторое достоверное повышение активности указанных маркеров безопасности, что характерно для всего класса статинов. Степень этого увеличения была клинически незначимой (в пределах значений нормы).

Обсуждение

Основной целью настоящего исследования являлось изучение гиполипидемической эффективности и безопасности Кардиостатина® (ловастатина).

В монографии [1], где собран обширный материал о ловастатине, указывается, что оригинальный ловастатин снижает уровень ОХС

Таблица 1

Динамика показателей липидов и липопротеидов в общей когорте больных

Показатели	Визит I	Визит II	Визит III	P_{1-2}	P_{1-3}
ОХС	$6,73 \pm 0,09$	$5,17 \pm 0,08$	$4,80 \pm 0,09$	$< 0,001$	$< 0,001$
ХС ЛНП	$4,56 \pm 0,09$	$3,12 \pm 0,08$	$2,71 \pm 0,09$	$< 0,001$	$< 0,001$
ХС ЛВП	$1,34 \pm 0,04$	$1,37 \pm 0,03$	$1,40 \pm 0,04$	$< 0,05$	$< 0,01$
ТГ	$1,83 \pm 0,08$	$1,52 \pm 0,07$	$1,53 \pm 0,07$	$< 0,01$	$< 0,001$
КА	$3,69 \pm 0,15$	$2,39 \pm 0,09$	$2,08 \pm 0,10$	$< 0,001$	$< 0,001$

Таблица 2

Доля больных с разным уровнем изменений липидов под влиянием Кардиостатина®

Больные	n	%
Всего больных	80	100
Достигших целевого уровня ХС ЛНП ($\leq 2,5$ ммоль/л)	55	68,75
Произошло снижение уровня $> 10\%$ от исходного, но целевой уровень не достигнут	22	24,5
Отсутствие эффективности (снижение $< 10\%$ от исходного)	3	3,25

Таблица 3

Динамика липидов и липопротеинов крови у больных, закончивших исследование
(Кардиостатин® 40 мг/сут. и 80 мг/сут.)

Показатели	n	Визит I	Визит II	Визит III	Визит IV	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄
ОХС	А	52	6,56±0,10	4,89±0,09	4,40±0,07	<0,001	<0,001	
	Б	28	7,04±0,13	5,71±0,11	5,55±0,13	5,11±0,17	<0,001	<0,001
Межгрупповое р			<0,01	<0,001	<0,001			
ХС ЛНП	А	52	4,40±0,11	2,80±0,07	2,29±0,07	<0,001	<0,001	
	Б	28	4,85±0,11	3,70±0,10	3,49±0,12	2,99±0,17	<0,001	<0,001
Межгрупповое р			<0,01	<0,001	<0,001			
ХС ЛВП	А	52	1,37±0,04	1,38±0,04	1,43±0,04	Н/д	<0,05	
	Б	28	1,30±0,08	1,35±0,06	1,34±0,07	1,38±0,07	<0,1	Н/д
Межгрупповое р			н/д	н/д	н/д			
ТГ	А	52	1,76±0,08	1,55±0,09	1,49±0,17	Н/д	<0,05	
	Б	28	1,96±0,20	1,45±0,13	1,60±0,15	1,62±0,18	<0,001	<0,05
Межгрупповое р			н/д	н/д	н/д			
КА	А	52	3,44±0,16	2,12±0,08	1,70±0,09	<0,001	<0,001	
	Б	28	4,15±0,28	2,90±0,17	2,77±0,16	2,32±0,17	<0,001	<0,001
Межгрупповое р			<0,05	<0,001	<0,001			

Примечание: А – доза Кардиостатина® 40 мг/сут., Б – доза Кардиостатина® 80 мг/сут.

на 17-19% (Кардиостатин® снизил этот уровень на 27%), ХС ЛНП – на 24-40% (Кардиостатин® – на 41%), ТГ – на 10-12% (Кардиостатин® – на 19%) и повышает концентрацию ХС ЛВП на 5,6-9,5% (Кардиостатин® – на 4,4%). Очевидно, что в этом исследовании получены сопоставимые результаты действия двух препаратов ловастатина на липидный спектр крови. Обращает на себя внимание несколько большее снижение содержания ОХС. Но и этот эффект вполне сопоставим с результатами известного исследования MARS (The Monitored Atherosclerosis Regression Study) [2], посвященного изучению влияния ловастатина на динамику коронарного атеросклероза по результатам повторного коронароангиографического (КАГ) контроля больных. Снижение уровня

ОХС в этом исследовании составило 32%. Результаты настоящего исследования позволяют говорить о том, что Кардиостатин® столь же активен в отношении липидного спектра, что и оригинальный ловастатин.

Если судить о сравнительной терапевтической эффективности статинов, то известно, что по воздействию на содержание ХС ЛНП: ловастатин и флувастатин в дозах 20 мг/сут. равноценны; ловастатин, правастатин и симвастатин в дозах 40 мг/сут. также равнозначны друг другу [1].

Однако в настоящее время основным показателем липид-снижающей эффективности любых гиполипидемических средств являются пациенты, достигшие целевых значений ХС ЛНП.

Таблица 4

Динамика показателей маркеров безопасности в зависимости от завершения протокола исследования

Показатели	n	Визит I	Визит II	Визит III	Визит IV	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P _{0-III}
АСТ	80	22,1±0,9	23,5±0,8	24,9±1,0	26,9±2,0	<0,001	<0,001	<0,05
АЛТ	80	22,1±1,1	24,2±1,2	25,2±1,4	30,1±3,4	<0,001	<0,001	<0,05
ЩФ	80	166,9±4,9	168,2±5,4	164,1±4,7	167,7±9,9	н/д	н/д	<0,05
КФК	80	102,3±6,3	105,7±6,9	108,1±7,1	136,7±18,1	н/д	<0,05	<0,05

Достижение целевого уровня ХС ЛНП при назначении Кардиостатина® наблюдалось у 68,75% больных. Было установлено, что все больные с исходным содержанием ХС ЛНП в пределах $4,40 \pm 0,11$ ммоль/л достигли целевого уровня $2,29 \pm 0,07$ ммоль/л (официальное требование для ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л). Наличие исходно высоких концентраций ХС ЛНП $\geq 4,85 \pm 0,11$ ммоль/л, по полученным результатам, не позволяет Кардиостатину® обеспечить достижение целевого уровня вторичной профилактики (ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л).

Кардиостатин® может быть с успехом применен при первичной профилактике ИБС у лиц с целевым уровнем ХС ЛНП < 3 ммоль/л.

Ловастатин является хорошо изученным препаратом, по которому проведено большое количество крупных клинических исследований. Вернемся к уже упоминавшемуся исследованию по изучению влияния ловастатина на степень выраженности атеросклеротических изменений в коронарных артериях по результатам повторных КАГ [2].

В исследование были включены 270 больных с коронарным атеросклерозом. Пациенты были рандомизированы на лечившихся ловастатином или плацебо. Длительность наблюдения — 2,1 года. Основные результаты этого исследования следующие: установлено, что коронарный атеросклероз прогрессировал у 29% больных, принимавших ловастатин, и у 46% больных, получавших плацебо, (снижение риска прогрессирования на 29,3%). У 23% больных группы ловастатина была обнаружена регрессия коронарного атеросклероза, а в контрольной группе этот феномен был обнаружен лишь у 12%, т.е. в 2 раза реже.

Следует упомянуть, что известны и другие рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования с повторным КАГ контролем. Ловастатин обладал антиатеросклеротической способностью: при монотерапии коронарной болезни сердца (КБС) в исследовании CCAIT (Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial) [1]; при семейной ГХС с развитием КБС — исследование FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) с использованием комбинированной терапии: ловастатин+колестипол [8,18]. Таким образом, ловастатин показан для коррекции липидных нарушений при семейной ГХС, при гиперлипидемии (ГЛП) IIa и IIb типов по Fredrikson DS и Levy RI и для лечения ко-

ронарного и периферического атеросклероза. Следует остановиться на важных с точки зрения первичной профилактики результатах применения ловастатина в техасском исследовании.

Исследование AFCAPS/Tex CAPS (Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) [6] посвящено первичной профилактике КБС среди мужчин и женщин 45–73 лет с умеренно увеличенным содержанием ОХС в крови у лиц без клинических проявлений КБС. Всего под наблюдением находились 6605 человек, с помощью рандомизации распределенных в 2 равноценные группы: лечение ловастатином (20–40 мг/сут.) и плацебо. Срок лечения и наблюдения 5 лет. Установлено, что под влиянием ловастатина содержание ОХС снизилось на 18,4%, ХС ЛНП — на 25%, ТГ — на 15%; также произошло увеличение концентрации в крови ХС ЛВП — на 6%. За время лечения частота первого коронарного события — внезапная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия (НС), в группе вмешательства снизилась на 36% ($p < 0,001$), а также уменьшилась частота конечных точек второго ряда: потребность в аортокоронарном шунтировании (АКШ) — на 33%, случаи НС — на 34%, случаи фатального и нефатального ИМ — на 35%, все фатальные и нефатальные кардиоваскулярные события — на 24%; все различия по сравнению с группой плацебо высоко достоверны.

При специальном анализе влияния ловастатина на СРБ и следующие за этим клинические эффекты было обнаружено, что достоверное и примерно одинаковое снижение риска смертности у больных, принимавших ловастатин, произошло при высоких уровнях и ХС ЛНП и СРБ, при нормальном значении одного из этих показателей и высоком другом; но у больных с низкими значениями и ХС ЛНП и СРБ эффект назначения ловастатина не отличался от эффекта плацебо [12]. Подобное действие наблюдали в настоящем исследовании — снижение СРБ при лечении Кардиостатином® произошло только у больных с высокими показателями СРБ.

Таким образом, весьма убедительно продемонстрировано, что ловастатин эффективен не только для вторичной, но и первичной профилактики КБС у лиц среднего и пожилого возраста обоих полов, в т.ч. имеющих такие ФР как курение, АГ, сахарный диабет.

Ловастатин обладает некоторыми специфическими свойствами, отличающими его от

других статинов. Установлено, что он достоверно уменьшает содержание натрия в эритроцитах, возможно вследствие усиления активности натрий-калиевого насоса мембран клеток. При назначении его больным АГ наблюдалось замедление транспорта катионов в мембране тромбоцитов. Считается, что подобное благоприятное влияние на один из патогенетических механизмов АГ является следствием воздействия ловастатина на липидный состав мембраны клеток [16].

Интригующими являются сведения о способности ловастатина в дозе 40–80 мг/сут. в течение 6–13 недель уменьшать насыщение желчи ХС, о чем свидетельствует снижение индекса насыщения желчи ХС с 1,04 до 0,88. В практическом плане это означает, как минимум, предотвращение образования холестериновых камней при лечении ГХС [5].

В последние годы у ловастатина обнаружены новые свойства и новые точки приложения. С целью изучения возможного благоприятного действия ловастатина при ряде аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний исследовали экспрессию CD 40 (мембранный гликопротеин типа II с молекулярной массой 33kD, экспрессирующийся на мембране CD4+ Т-лимфоцитов), апоптоз клеток эндотелия, уровень оксида азота (NO) и активность NO-синтетазы, индуцированные тканевым фактором некроза опухоли-альфа (ТФНО-альфа) в эндотелии церебральных артерий. Преинкубация с различными концентрациями ловастатина предохраняла эндотелиальные клетки артерий мозга от индуцируемого ТФНО-альфа снижения выживаемости этих клеток [9].

В другом исследовании ловастатин через 4 недели от начала лечения существенно ингибировал активацию протеазами рецепторов тромбина и снижал уровень антигена к ним. Этот важный плеотропный эффект играет роль в раннем проявлении антитромботических свойств статинов [14].

В последнее время серьезно обсуждается вопрос о взаимосвязях онкозаболеваний и ста-

тинов. При эпидемиологическом анализе частоты рака молочной железы у 156351 женщины, принимавших и не принимавших статины в постменопаузе в течение 6–7 лет, частота рака молочной железы равнялась 4,09 на 1000 пациентов/год при применении статинов, а среди не употреблявших статины — 4,28 случая на 1000 пациентов/год. Оказалось, что эта тенденция не изменяется в зависимости от длительности приема статинов и их характера. Более того, у женщин, лечившихся гидрофобными статинами (лова-, симва-, флувастатин), риск развития рака равен 0,82 по сравнению с женщинами, не пользовавшимися статинами (снижение относительного риска рака на 18%; $p < 0,02$). Прием других статинов (права-, аторвастатин) не был связан с увеличением частоты рака молочной железы [4].

Новая информация, полученная в последнее время — умеренное употребление алкоголя 13 «выпивок» (drink) в неделю никак не влияет на функцию печени и свертывание крови при приеме даже больших доз ловастатина и низких доз варфарина [10]. Это сообщение особенно важно для российской популяции, отличающейся пристрастием к алкоголю.

Заключение

- Кардиостатин® имеет доказанную гиполипидемическую эффективность, позволяющую достичь целевого уровня ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л у 68,75% больных.
- Кардиостатин® при дозе 40 мг/сут. способен у всех больных с содержанием ХС ЛНП $\leq 4,49 \pm 0,11$ ммоль/л достигать рекомендованных целевых уровней ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л.
- Кардиостатин® в дозе 80 мг/сут. эффективен для первичной профилактики ИБС у лиц без ИБС, но имеющих ФР, и позволяет достигать целевого уровня ХС ЛНП первичной профилактики $< 3,0$ ммоль/л.
- Кардиостатин® достоверно снижает концентрацию СРБ в крови у лиц при высоком его уровне.

* Группа исследователей: П.П. Малышев, М.В. Журавлева, В.С. Пауков, Г.Н. Алеева (Москва)

Литература

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. Москва «Триада-х» 2000; 411 с.
2. Blankenhorn DH, Azen SP, Kramsch DK, et al; the MARS Research Group «Coronary angiographic changes`with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS)». Ann Intern Med 1993; 119(10): 969-76.
3. Bucolo G, David H. Quantative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem 1973; 19: 476-9.
4. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, et al; Women's Health Initiative Research Group. Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. J Natl Cancer Inst 2006; 98(10): 700-7.
5. Davignon J, Montigny M, Dufour R. HMG-CoA reductase inhibitors: A look back and a look a head. Can J Cardiol 1992; 8(8): 843-69.
6. Downs JR, Beere PA, Whitney E, et al. Design and rationale of the Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol 1997; 80: 287-93.
7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of the low dencity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 12: 499-502.
8. Kane JP, Malloy MG, Parts TA, et al. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. JAMA 1990; 264: 3007-12.
9. Lin R, Liu J, Peng N, et al. Lovastatin Reduces Apoptosis and Downregulates the CD40 Expression Induced by TNF-alpha in Cerebral Vascular Endothelial Cells. Curr Neurovasc Res 2006; 3(1): 41-7.
10. Mukamal KJ, Smith CC, Karlamangla AS, Moore AA. Moderate alcohol consumption and safety of Lovastatin and warfarin among men: the post-coronary artery bypass graft trial. Am J Med 2006; 119(5): 434-40.
11. Roeschlau P, Berndt E, Gruber W. Enzymatische bestimmung des gesamtcholesterines in serum. Z Scand Clin Chem 1974; 12: 226-31.
12. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trail. Eur Heart J 2001; 22: 2135-7.
13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
14. Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, et al. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study). Am J Cardiol 2006; 97(9): 1332-6.
15. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. The CCAIT Study Group. Effects of monotherapy with on HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. Circulation 1994; 89: 959-68.
16. Weder AB, Serr C, Torreti BA, et al. Effects of lovastatin treatment on red blood cell and platelet cation transport. Hypertension 1991; 17: 203-9.
17. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, et al. New international reference preparation for proteins in human serum (RPPHS). Clin Chem 1994; 40: 934-8.
18. Zhao X-Q, Brown BG, Hillger L, et al. Effects of intensive lipid-lowering therapy on the coronary arteries of asymptomatic subjects with elevated apolipoprotein B. Circulation 1993; 88: 2744-53.

Поступила 26/05-2006

Исследование ПРЕМЬЕРА: достижение целевого уровня артериального давления — успех в лечении ишемической болезни сердца

Ю.А. Карпов¹, С.А. Шальнова², А.Д. Деев² от имени участников программы*

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

PREMIERE study: reaching target blood pressure level — a success in coronary heart disease treatment

Yu. A. Karpov¹, S.A. Shalnova², A.D. Deev², on behalf of the Working Group*

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development,

²State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Цель. Изучить эффективность и безопасность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) без сердечной недостаточности.

Материал и методы. ВНОК была инициирована национальная программа ПРЕМЬЕРА, в рамках которой изучались эффективность и безопасность действия ИАПФ периндоприла в дозе 4(2)-8 мг/сут. на артериальное давление (АД) и клиническое течение заболевания у больных АГ в сочетании с ИБС. Оценивалось число больных, достигших целевого уровня АД, и переносимость терапии. В исследовании приняли участие 199 врачей из 14 городов России; включены 1997 больных АГ и/или ИБС в сочетании с факторами риска (ФР). Средний возраст обследованных — 57 лет; продолжительность исследования — 6 месяцев. Закончили исследование 1920 больных (96,1%).

Результаты. На фоне лечения периндоприлом было отмечено быстрое и выраженное снижение АД, и доля лиц, достигших целевых уровней > 140/90 мм рт.ст., составила к концу лечения 86%. Лечение периндоприлом было в равной степени эффективно у мужчин и женщин, практически не зависело от возраста больного, наличия ИБС и сахарного диабета. Достоверно уменьшилось число приступов стенокардии в неделю и ишемических изменений на электрокардиограмме. В течение 6 месяцев лечения зарегистрировано достоверное снижение количества госпитализаций по сравнению с аналогичным предшествующим периодом. Нежелательные явления отмечены у 165 больных (9,8%), у 44 (2,2%) препарат был отменен.

Заключение. В ходе клинического исследования ПРЕМЬЕРА получены весьма обнадеживающие данные по клинической эффективности и переносимости периндоприла в дозе 8 мг/сут. у больных АГ в сочетании с ИБС и ФР, что позволяет рекомендовать данную схему лечения для практического здравоохранения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, периндоприл, эффективность, безопасность.

Aim. To study ACE inhibitor effectiveness and safety in heart failure-free patients with arterial hypertension (AH) and stable coronary heart disease (CHD).

Material and methods. Society of Cardiology of the Russian Federation initiated the National Program PREMIERE, focused on ACE inhibitor perindopril (2/4/8 mg/d) effectiveness, safety, blood pressure (BP) and clinical effects in AH and CHD patients. The number of participants achieving target BP levels, as well as therapy tolerability, was assessed. The study involved 199 doctors from 14 Russian cities; 1997 patients with AH and/or CHD, and associated risk factors (RF). Mean age of the patients was 57 years, mean follow-up duration — 6 months. In total, 1920 patients (96,1%) completed study protocol.

Results. Perindopril treatment was associated with BP reduction; 86% of the participants reached target BP levels, <140/90 mm Hg, by the end of the study. Perindopril therapy was equally effective in men and women, regardless of age, CHD and diabetes mellitus. The weekly number of angina attacks and ischemic ECG sign rates significantly

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 414-68-46, 414-18-04

e-mail: karpov.cardio@mtu-net.ru

decreased. Comparing to pre-treatment 6 months, during 6-month therapy period, significantly less hospitalization cases were registered. Adverse events were observed in 165 patients (9,8%); in 44 participants (2,2%), the medication was withdrawn.

Conclusion. PREMIERE study provided promising data on perindopril clinical effectiveness and tolerability (8 mg/d) in patients with AH, CHD, and RF. This treatment scheme could be recommended for primary healthcare settings.

Key words: Arterial hypertension, coronary heart disease, perindopril, effectiveness, safety.

Повышению эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно стабильной стенокардией, уделяют первостепенное внимание в глобальной стратегии борьбы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1,2]. Среди фармакологических вмешательств антитромботические средства, β -адреноблокаторы (БАБ) и липид снижающие препараты имеют высокую доказательную базу в лечении больных с установленным диагнозом ИБС [2]. Недавно были получены доказательства целесообразности применения у больных стабильной ИБС без сердечной недостаточности (СН) ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с целью снижения риска развития осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда (ИМ) и СН [3,4].

Среди установленных факторов риска (ФР) развития атеросклероза выделяется артериальная гипертония (АГ), что связано с ее большой распространенностью среди взрослого населения и высокой вероятностью возникновения осложнений [5,6]. В последние годы было установлено, что контроль за уровнем артериального давления (АД) является одним из наиболее действенных мероприятий в предупреждении возникновения и прогрессирования атеросклероза. Мета-анализ клинических исследований с участием более 47 тыс. больных АГ показал, что активное снижение АД сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности на 16%, развития ИБС — на 20% и СН — на 48% по сравнению с больными, не получавшими антигипертензивной терапии [7]. Основными механизмами неблагоприятного действия повышенного АД на развитие атеросклероза и ИБС являются: повреждение сосудистой стенки с нарушением эндотелиальной функции коронарных артерий (КА); увеличение потребности миокарда в кислороде; развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [8]. В этой ситуации ИАПФ, обеспечивающие не только контроль за АД, но и обладающие целым рядом органопротективных и благоприятных метаболических

эффектов, представляются эффективным классом препаратов с большим потенциалом. Перспективны их антиишемические свойства, например, препарата с выраженным тканевым специфическим действием как периндоприл (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция) [9]. Этот препарат был выбран для проведения исследования EUROPA (EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), в котором изучалось влияние терапии, направленной на подавление активности ренин-ангиотензиновой системы у больных ИБС с сохранной функцией ЛЖ [3].

В этой связи Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) была инициирована Национальная программа ПРЕМЬЕРА: ПРЕстариум у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня Артериального давления [10,11]. В рамках этого проспективного многоцентрового открытого исследования изучалось влияние ИАПФ периндоприла в дозе 8 мг/сут. на АД и клиническое течение заболевания у больных АГ в сочетании с ИБС.

Материал и методы

Целью клинической части национальной программы ПРЕМЬЕРА стало изучение эффективности и безопасности достижения целевого уровня АД с помощью периндоприла 8 мг/сут. у больных АГ в сочетании с ИБС или факторами риска (ФР). Оценивались показатели: число больных, достигших целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. для всех; число больных, достигших целевого уровня АД и снижения диастолического АД (ДАД) > 10 мм рт. ст., и систолического АД (САД) > 20 мм рт. ст. от исходного (первичные точки). В качестве вторичных точек предполагалось оценить влияние периндоприла на клиническое течение стабильной ИБС в сочетании с АГ: количество приступов стенокардии; частота обострений; необходимость в срочной госпитализации; переносимость терапии. В исследовании приняли участие 199 врачей кардиологов из 14 городов Российской Федерации.

В исследование были включены больные гипертонической болезнью в возрасте 45–75 лет с САД 140–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–109 мм рт. ст. на фоне лечения: ИАПФ, диуретиками, БАБ, антагонистами кальция (АК), нитратами, или без лечения; в сочетании с ИБС,

верифицированной наличием одного из следующих признаков: ИМ, перенесенный более чем 3 месяца тому назад; проведенные в прошлом любые процедуры реваскуляризации; документированный атеросклероз КА (стеноз > 50%) по данным коронарной ангиографии (КАГ); положительная нагрузочная проба — велоэргометрия, тредмил, стресс-эхокардиография, радиоизотопное исследование, типичные приступы стенокардии напряжения не реже одного в 2 недели, появившиеся > 3 месяцев тому назад; наличие таких ФР как курение, компенсированный сахарный диабет 2 типа (СД-2), ожирение с окружностью талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин, раннее проявление сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у родственников, гиперлипидемия с общим холестерином (ОХС) > 6,5 ммоль/л; аневризма брюшного отдела аорты; атеросклеротическое поражение периферических сосудов с перемежающейся хромотой.

В исследование не были включены пациенты с симптоматической АГ, АД > 180/110 мм рт.ст., клинически выраженной недостаточностью кровообращения, нестабильной стенокардией, СД 1 типа и декомпенсированным СД-2, общепринятыми противопоказаниями к назначению ИАПФ, БАБ, АК и диуретиков [11].

Длительность контролируемого лечения составила 6 месяцев, в ходе которых планировалось 6 визитов к врачу. Дозы БАБ, АК и нитратов, если их больные получали на момент включения в программу, должны были оставаться без изменений при стабильном состоянии на протяжении первых 8 недель лечения. Коррекция доз при необходимости достижения целевого уровня АД могла происходить только с 4 визита (8 недель). Исходно у больных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и определяли гемоглобин, СОЭ, сахар крови, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, калий, натрий, креатинин, ОХС, триглицериды (ТГ); в конце программы исследовали ЭКГ и калий, креатинин, сахар крови.

АД определяли по методу Короткова в положении больного сидя, утром, в кабинете врача. Во время каждого визита, помимо измерения АД (через 24 часа после приема препарата) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценивали переносимость лечения и клиническое течение заболевания: частота приступов стенокардии, необходимость в госпитализации и т.д. Больным, отвечающим критериям включения, на 1 визите назначали периндоприл 4 мг один раз в сутки, утром, перед едой; стартовая доза 2 мг у больных > 70 лет или по усмотрению врача. Если

больной получал ранее ИАПФ, их отменяли и со следующего дня переводили пациента на периндоприл. Больные продолжали прием других антигипертензивных препаратов, включая диуретики (рисунок 1). В ходе последующих визитов при АД > 140/90 мм рт.ст. сначала увеличивали дозу периндоприла до 8 мг/сут., затем присоединяли индапамид ретард (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) 1,5 мг/сут. однократно, а в дальнейшем по усмотрению лечащего врача увеличивали дозы БАБ или АК, если больной получал их ранее, или добавляли.

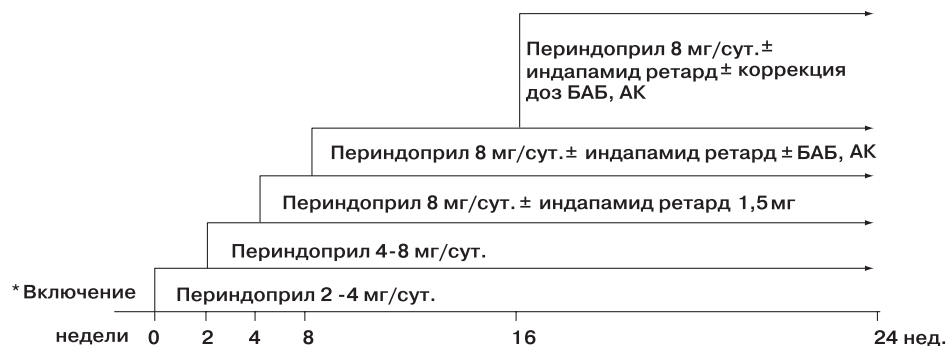
В карты больных заносились данные о госпитализациях в предшествующие включению в программу 6 месяцев. Оценивалось клиническое течение стабильной ИБС в сочетании с АГ: определение качества лечения по 5-балльной системе больным и врачом, частота обострений, необходимость в срочной госпитализации.

Статистическую обработку [12] результатов выполняли с помощью системы статистического анализа и извлечения информации — SAS (версия 6.12). Использовались как стандартные методы описательной статистики — вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квантилей и ранговых статистик и т.д., так и известные критерии значимости — χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера. В работе были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ) и логистическая регрессия в версии PRO LOGISTIC.

Результаты

В исследование были включены 1997 больных. Основные анамнестические и клинические характеристики этих больных представлены в таблицах 1 и 2. При включении в исследование ИАПФ принимали 34% больных; диуретики — 30%; АК — 24%, препараты центрального действия — 5%; антиагреганты — 32%; статины — 18%; БАБ — 63% и нитраты — 40%. По меньшей мере, в течение 2 последних недель до включения в исследование не лечились 192 (9,6%) больных.

Закончили 6-месячное лечение в соответствии с протоколом 1920 больных (96,1%),



Примечание: * все больные продолжали получать предшествующую базовую терапию нитратами, БАБ, АК или др. (перевод с других ИАПФ на периндоприл).

Рис. 1 Исследование ПРЕМЬЕРА: схема терапии.

Таблица 1

Исследование ПРЕМЬЕРА: характеристика 1997 включенных больных

Показатели	Все	АГ	АГ + ИБС
Пол м/ж	953/1044	158/403	795/641
Ср. возраст, лет	57	54	59
Ср. возраст, лет, м/ж	56/59	52/55	57/61
АД, мм рт. ст.	159/95	160/96	158/95
ЧСС, уд/мин.	74	75	74
ЭКГ, изменения %	52	18	65
Глюкоза, ммоль/л	5,1	5,0	5,1
Креатинин	81	77	82
ОХС, ммоль/л	6,1	5	6

Таблица 2

Исследование ПРЕМЬЕРА: характеристика 1997 включенных больных

Показатель	Частота
Степень АГ I/II	9%/91%
ИБС/ИМ	72%/44%
КАГ/реваскуляризация	12%
Работоспособность	57%
СД	14%
Семейный анамнез ССЗ	50%
ОХС > 6,5 ммоль/л	59%
Избыточный вес	58%
Периф. атеросклероз	6%
Аневризма аорты	0,6%
ГЛЖ	91%
Изменение глазного дна	89%
Микроальбуминурия	8%

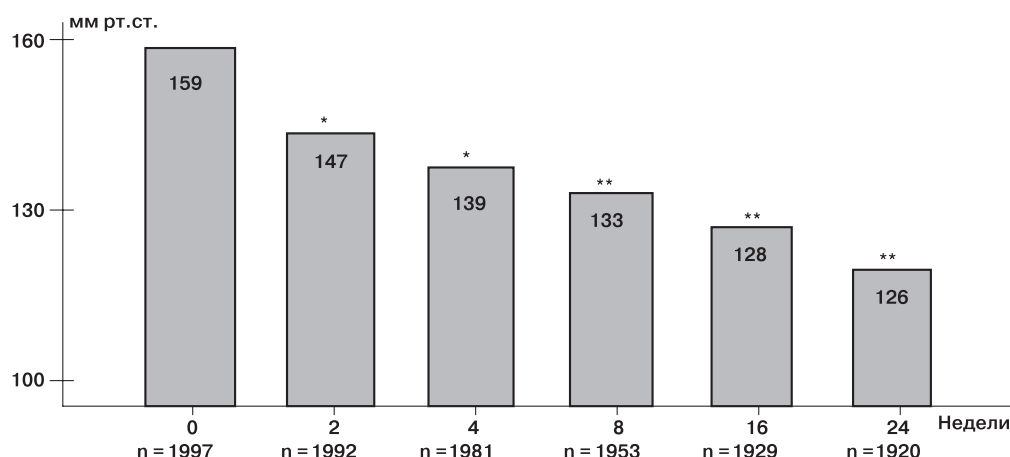
умерли 2 больных (0,1%), выполнена операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) у 2 пациентов (один больной умер — 0,1%); отказались от участия в исследовании 21 пациент (1,1%); была потеряна связь с 12 больными (0,6%); исключены из исследования или отказались от дальнейшего участия из-за развития нежелательных явлений 44 больных (2,2%).

На фоне лечения периндоприлом в дозе 8 мг/сут. было отмечено быстрое и выраженное снижение как САД (рисунок 2), так и ДАД (рисунок 3). Антигипертензивная эффективность по критерию достижения целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. все время увеличивалась и оказалась к 6 месяцу лечения 86%. Средняя доза периндоприла была 3,86 мг/сут. на 1 визите, 7,08 мг/сут. на 3 визите и 7,71 мг/сут. в конце исследования. У большинства больных

(n=1849) периндоприл был назначен в дозе 4 мг/сут., у 148 больных — 2 мг/сут. (по решению лечащего врача), однако независимо от выбранной стартовой дозы отмечалось быстрое снижение уровня АД, более выраженное у больных, получивших в качестве стартовой дозы 4 мг/сут. периндоприла.

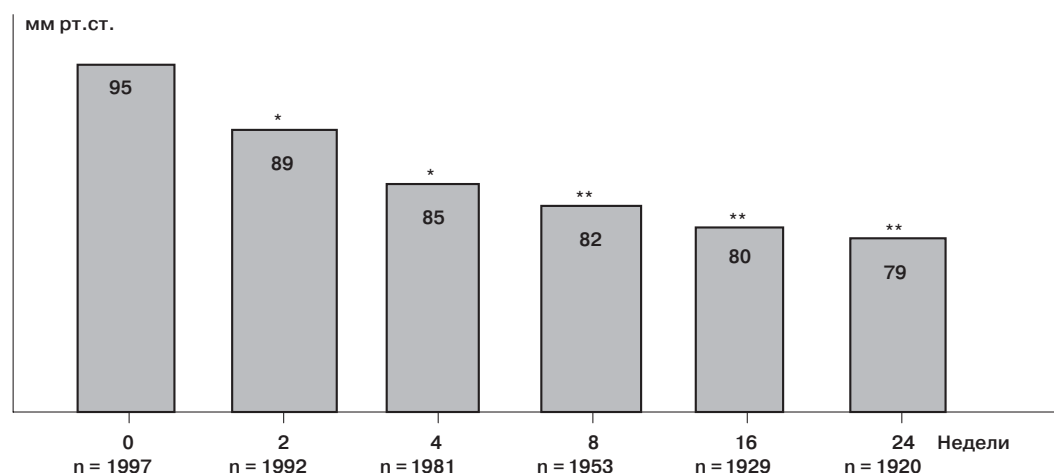
Исходно нетиазидный диуретик индапамид ретард принимали 9% больных; на 3 визите препарат был назначен еще 31% больных, а в конце исследования в общей сложности препарат в дозе 1,5 мг/сут. принимали 48% больных. БАБ были присоединены к лечению в 2,4% случаев, а число принимающих АК и препараты центрального действия сократилось на 0,3% и 3,7% соответственно.

Лечение периндоприлом было в равной степени эффективным у мужчин и женщин,



Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$.

Рис. 2 Исследование ПРЕМЬЕРА: динамика САД на фоне периндоприла в дозе 8 мг/сут.



Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$.

Рис. 3 Исследование ПРЕМЬЕРА: динамика ДАД на фоне периндоприла в дозе 8 мг/сут.

у больных старше и младше 60 лет, сопутствующим СД и без него, у больных ИБС и без нее. До включения в исследование 679 (34%) больных принимали ИАПФ, в основном эналаприл — 486 (72%). Однако уровень АД должным образом не контролировался и составил в среднем 158/95 мм рт.ст., а перевод этой группы больных на периндоприл 8 мг/сут. сопровождался значительным снижением АД до 126/79 мм рт.ст.

Наблюдалась благоприятная динамика таких показателей, как глюкоза крови — $5,05 \pm 0,03$ исходно и $4,94 \pm 0,03$ ммоль/л через 6 месяцев лечения ($p < 0,001$) и калий — $4,31 \pm 0,01$ и $4,41 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$). Выраженных изменений креатинина сыворотки крови — $80,6 \pm 0,6$ и $81,1 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно, выявлено не было ($p > 0,05$).

При анализе клинического течения заболевания у 1436 больных АГ в сочетании с ИБС оказалось, что наряду с заметным снижением АД в среднем до 126/79 мм рт.ст. на фоне лечения периндоприлом достоверно уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю, распространенность ишемических изменений на ЭКГ в покое, снизилась необходимость в лечении нитратами (рисунок 4). Эффективность лечения периндоприлом оказалась практически одинаково высокой как по мнению больных — отличную и хорошую оценку поставили 88,9% больных, так и врачей — в 88,5% случаев отлично и хорошо.

На фоне контроля за величиной АД с помощью периндоприла зарегистрировано достоверное, почти в 5 раз, снижение количества госпитализаций в связи с ухудшением течения

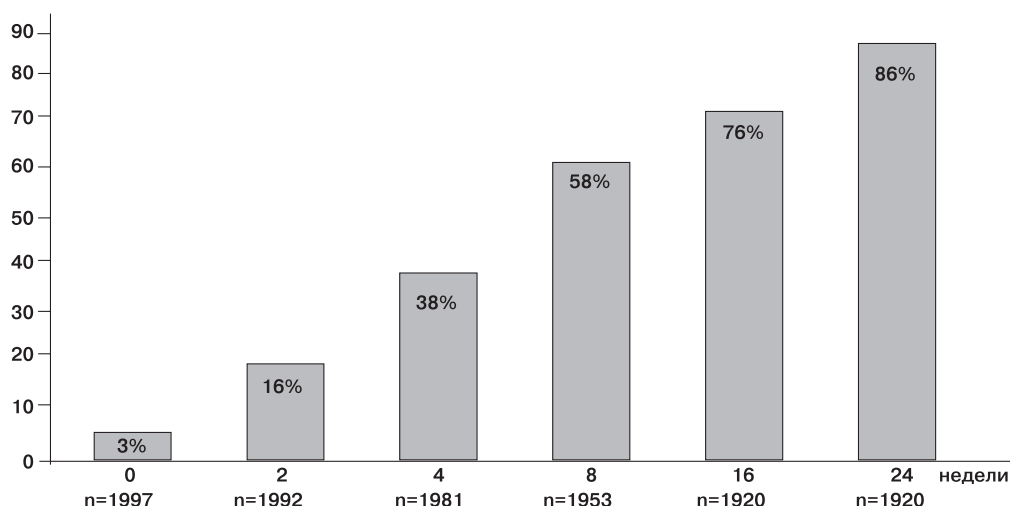


Рис. 4 Исследование ПРЕМЬЕРА: достижение целевого уровня АД (< 140/90 мм рт. ст.), %.

АГ и обострением ИБС; за период 6-месячного участия в программе были госпитализированы 96 больных (5%); за 6 месяцев, предшествующих исследованию, 506 (25%) больных ($p < 0,001$).

Лечение периндоприлом пациенты переносили хорошо. В общей сложности нежелательные явления во время участия в исследовании были отмечены у 195 больных (9,8%). Помимо необходимости в госпитализации в связи с ухудшением состояния у 96 больных (5%), нежелательные явления — сухой кашель, диспепсические явления, головная боль и др. были зарегистрированы только у 99 (5,0%) пациентов. Из-за нежелательных явлений препарат был отменен у 44 больных (2,2%).

Обсуждение

Основными целями лечения ИБС являются улучшение прогноза вследствие профилактики развития ИМ, СН и внезапной смерти (ВС) (продление жизни), а также устранение или значительное уменьшение степени выраженности стенокардии (ише-

мии миокарда) с улучшением качества жизни (КЖ) [2]. Во многих исследованиях отмечается высокая частота ИБС у больных АГ, что делает актуальным изучение эффективности и особенностей антигипертензивной терапии у этой группы больных. В исследование ПРЕМЬЕРА в общее число 1997 больных был включен большой контингент лиц с сопутствующей ИБС — 1436 (72%). Другой особенностью этого проекта было более активное использование комбинированного лечения: не подлежали отмене ранее назначенные антигипертензивные препараты, за исключением ИАПФ. Также был проведен анализ клинического течения заболевания (госпитализации) до включения в исследование (6 месяцев ретроспективно) и в течение 6 месяцев исследования (проспективно).

В исследовании ПРЕМЬЕРА впервые были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность периндоприла у больных АГ в сочетании с ИБС или несколькими ФР, у большинства из которых на фоне ранее про-

Таблица 3

ПРЕМЬЕРА: изменение АД и степени выраженности ишемии миокарда у 1436 больных АГ+ИБС на фоне лечения периндоприлом 8 мг/сут.

Показатели	Исходно	Через 6 мес.	Δ
АД, мм рт. ст.	158/95	126/79	32/16
Кол-во приступов стенокардии/нед.	3,71	0,99	- 2,72 *
Ишемические изменения ЭКГ, %	65	53	- 12 *
Нитраты, %	56	48	- 8 *
Глюкоза крови, ммоль/л	5,05	4,94	- 0,11 *

Примечание: * $p < 0,001$; Δ — изменение показателя

водимой антигипертензивной терапии не был достигнут целевой уровень АД. На фоне периндоприла средний уровень АД снизился со 159/95 до 126/79 мм рт.ст.; целевой уровень АД < 140/90 мм рт.ст. был достигнут у 86% больных. Положительный результат лечения по более мягкому критерию — АД < 140/90 мм рт.ст. со снижением САД > 20 мм рт.ст. или ДАД > 10 мм рт.ст. от исходного был зафиксирован у 96% больных. Препарат оказался в равной степени эффективным у мужчин и женщин, старше и младше 60 лет, у больных ИБС и без нее, у пациентов с сопутствующим СД и без него.

Несмотря на то, что практически 90% больных получали препараты, снижающие АД, в основном в виде комбинированной терапии, что связано с частым назначением БАБ и АК в качестве антиангинальных средств (стенокардия у 72% больных с диагнозом ИБС) и для профилактики повторного ИМ (в анамнезе ИМ у 44% пациентов с диагнозом ИБС) больным с сопутствующей ИБС, достижение высокого антигипертензивного эффекта обусловлено назначением периндоприла. Это особенно проявилось заметным антигипертензивным эффектом при переводе ~ 34% больных, ранее принимавших различные ИАПФ (в 72% случаев использовали эналаприл), на лечение периндоприлом.

Снижение САД и ДАД уменьшает ишемию и предупреждает риск сердечно-сосудистых событий у больных ИБС в основном за счет снижения потребности миокарда в кислороде.

Лечение периндоприлом сопровождалось не только заметным снижением АД, но и оказало достоверное влияние на клиническое течение как у всех включенных больных (в ~ 5 раз снизилась необходимость в госпитализации), так, и особенно, среди больных с сопутствующей ИБС. У этой группы больных достоверно уменьшилось количество приступов стенокардии, улучшилась ЭКГ, у части больных были отменены нитраты. Такой результат еще раз подчеркивает необходимость назначения периндоприла в дозе 8 мг/сут. больным ИБС, в т.ч. и без сопутствующей АГ [2]

Как и в ранее выполненных исследованиях [3,13-15], были продемонстрированы не только эффективность, но и безопасность лечения периндоприлом. Спектр нежелательных явлений — сухой кашель, диспепсические явления, головная боль и др., столь характерных для ИАПФ, имел место, но частота их при назначении периндоприла оказалась низкой.

Таким образом, в ходе клинического исследования ПРЕМЬЕРА получены данные о благоприятном влиянии ИАПФ периндоприла в дозе 8 мг/сут. на АД (целевой уровень АД достигнут у 86% из 1997 больных АГ в сочетании с ИБС или ФР) и на течение заболевания — улучшение КЖ, снижение необходимости в госпитализации, на протяжении 6 месяцев. Повсеместное применение в практическом здравоохранении РФ данной схемы лечения периндоприлом позволит повысить эффективность лечения больных АГ в сочетании с ИБС и/или ФР ССЗ.

Литература

- Armstrong PW. Stable ischemic syndromes. In: Textbook of cardiovascular medicine. Ed. Topol EJ. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins — Raven 1998; 333-64.
- Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профил 2004; Приложение.
- The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-8.
- Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction. Arch Intern Med 2006; 166: 787-96.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль. Профил забот укреп здор 2001; 2: 3-7.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; 360: 1347-60.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
- Карпов Ю.А. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией: особенности течения и выбор терапии. Кардиология 2005; 12: 93-8.
- Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. Exp Rev Cardiovasc Ther 2005; 3: 15-29.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертензия и ИБС в амбулаторной практике врача кардиолога. Кардиоваск тер профил 2006; 5(2): 73-80.
- Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. Кардиология 2006; 6: 32-8.

12. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Vol. 1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
13. Остроумова О.Д., Барбараш О.Л., Бондарева З.Г. и др. Новые возможности в лечении больных артериальной гипертензией в условиях стационара: результаты исследования ДОМИНАНТА. Клин фармакол тер 2004; 13(5): 16-20.
14. Julius S, Cohn JN, Neutel J, et al. Antihypertensive utility of perindopril in large, general practice-based clinical trial. J Clin Hypertens 2004; 6: 10-7.
15. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al., for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.

* Региональные координаторы программы ПРЕМЬЕРА: Филинненко Н.Г. (Курск); Ерёгин С.Я. (Ярославль); Хохлов Р.А. (Воронеж); Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург); Кореннова О.Ю. (Омск); Галявич А.С. (Казань); Матюшин Г.В. (Красноярск); Бондарева З.Г. (Новосибирск); Мокеев А.Г. (Самара); Скибицкий В.В. (Краснодар); Архипов М.В. (Екатеринбург); Сулейманов С.Ш. (Хабаровск); Фомин И.В. (Нижний Новгород).

ВНОК и исследователи программы ПРЕМЬЕРА выражают благодарность фармацевтической компании СЕРВЬЕ (Франция) за предоставленные препараты Престариум® (периндоприл) и Арифон® ретард (индапамид ретард) и поддержку в осуществлении этого проекта.

Поступила 17/05-2006

Влияние различных режимов тромболитической терапии стрептокиназой при остром инфаркте миокарда на показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза

Я.Л. Габинский, С.Г. Калинина

Клинический центр «Кардиология». Екатеринбург, Россия

The effects of various streptokinase thrombolysis regimens on coagulation hemostasis and fibrinolysis in acute myocardial infarction

Ya.L. Gabinsky, S.G. Kalinina

Clinical Center «Cardiology». Yekaterinburg, Russia

Цель. Изучить влияние различных вариантов тромболитической терапии (ТЛТ) стрептокиназой и последующей антитромботической терапии (АТТ) на показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза, обосновать возможность применения сниженных доз стрептокиназы в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материал и методы. 56 больным ОИМ стрептокиназа была введена по стандартной методике в дозе 1,5 млн. ЕД. 61 пациенту препарат вводили в сниженной дозе – 750 тыс. ЕД. После тромболизиса в каждой группе больных при последующей АТТ использовали различные способы. В каждой группе исследовались параметры коагуляционного гемостаза и фибринолиза до ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки после ТЛТ.

Результаты. Сниженные дозы стрептокиназы вызывают изменения коагуляционного гемостаза и фибринолиза, схожие с воздействием стандартных доз. Отсутствуют преимущества какого-либо вида АТТ после проведения тромболизиса стрептокиназой при ОИМ.

Заключение. Целесообразно у больных ОИМ при ТЛТ использовать сниженные дозы стрептокиназы. После ТЛТ стрептокиназой оправдано назначение только аспирина.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, стрептокиназа, коагуляционный гемостаз, фибринолиз.

Aim. To study effects of various streptokinase thrombolytic therapy (TLT) and following antithrombotic therapy variants on coagulation hemostasis and fibrinolysis parameters; to prove the opportunity to use reduced streptokinase doses in acute myocardial infarction (AMI) treatment.

Material and methods. In total, 56 AMI patients received standard streptokinase dose, 1 500 000 U; 61 patients received reduced streptokinase dose, 750 000 U. In each group, thrombolysis was followed by various antithrombotic regimens. In all participants, coagulation hemostasis and fibrinolysis parameters were measured before TLT, 3 hours, 5, 10, and 20 days later.

Results. Reduced streptokinase dose influenced coagulation hemostasis and fibrinolysis parameters similar to standard dose. No benefits for any special post-thrombolysis antithrombotic therapy regimen were registered in AMI patients.

Conclusion. In AMI patients, reduced streptokinase doses could be used for TLT. After TLT, aspirin monotherapy can be recommended.

Key words: Acute myocardial infarction, streptokinase, coagulation hemostasis, fibrinolysis.

Непосредственной причиной возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ) является острая тромботическая окклюзия коронарной артерии (КА). Восстановление

кровотока по окклюзированной КА ведет к спасению ишемизированного миокарда и его функциональному восстановлению [1]. Один из наиболее значимых методов восстановления

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (343) 257-06-27

Факс: (343) 257-06-27

e-mail: Lana.K@inbox.ru

кровотока — тромболитическая терапия (ТЛТ), суть которой состоит в разрушении нитей фибрина, составляющих основу коронарного тромба [2]. Если ТЛТ применяется в первые часы заболевания, удастся спасти дополнительно 50-60 жизней на 1 тыс. больных [3].

Одним из первых описанных тромболитических препаратов стрептокиназа (СК) [4]. В конце 50-х годов прошлого века были получены высокоочищенные препараты СК, началось их применение в клинике, открывшее эру ТЛТ [5]. В настоящее время применение СК для ТЛТ широко распространено [6]. Всемирная Организация Здравоохранения включила СК в список обязательных для назначения лекарств [7]. В мире выполнено много клинических исследований и мета-анализов, которые доказали снижение летальности при применении СК по сравнению с плацебо [8-11]. СК — не прямой активатор плазминогена; одноцепочечный пептид с молекулярной массой 47000Д, который вырабатывается из культуры В-гемолитического стрептококка [12]. СК — неферментный белок, образующий комплекс с плазминогеном, который играет роль фермента в превращении эндогенного плазминогена в плазмин [13]. Низкая цена препарата в сочетании с хорошей терапевтической эффективностью обуславливает его широкое применение [14,15]. В России самым распространенным препаратом для ТЛТ является СК [3]. В странах Европы в 75% случаев тромболитическим препаратом также служит СК [16].

При лечении ОИМ СК назначается в дозе 1,5 млн. ЕД. Препарат разводится в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы и вводится в течение 30-60 минут внутривенно (в/в) капельно [17]. Но существуют данные о достаточной эффективности более низких, чем обычно рекомендуемых доз СК [12]. Опубликованы результаты успешного применения сниженных вдвое (750 тыс. ЕД) доз СК [18,19].

Назначение аспирина больным ОИМ после ТЛТ СК рекомендовано во всех руководствах [20]. Согласно данным исследования ISIS-2 (International study of infarct survival-2), аспирин в комбинации со СК снижает летальность на 42% [21].

В вопросе назначения антикоагулянтной терапии после тромболитической СК в среде кардиологов нет единодушия. СК является фиб-

ринонеспецифичным препаратом, и при ее применении в большом количестве образуются продукты деградации фибрина и фибриногена, которые связывают высвободившийся тромбин и обладают антикоагуляционными свойствами. Именно это делает необязательным использование гепарина после терапии СК [22]. Рассматривается возможность как подкожного (п/к) введения гепарина после терапии СК [2,23], так и в/в капельного введения [17]. В исследовании GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries-1) было показано, что присоединение п/к или в/в введения гепарина к терапии СК, не улучшало прогноза [24].

Цель работы — изучить влияние различных вариантов ТЛТ СК и последующей антитромботической терапии (АТТ) на показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза, обосновать возможность применения сниженных доз СК в лечении ОИМ.

Материалы и методы

В клиническое исследование включены результаты обследования 117 больных, находившихся на лечении в клинике «Клинического центра «Кардиология» г. Екатеринбурга.

В исследование включены больные ОИМ в возрасте 27-87 лет (средний возраст больных $57,1 \pm 2,2$), из них — 91 мужчина, 26 женщин. ТЛТ проводилась по общепринятым показаниям, продолжительность ангинозного приступа у больных, включенных в исследование, не > 12 часов.

Для ТЛТ использовали препарат «стрептокиназа» производства АО «Белмедпрепараты», Республика Беларусь. При поступлении в клинику больные были рандомизированы в две группы. Исследование было открытым, контролируемым методом параллельного сравнения групп.

В I группу были включены 56 больных, из которых было 15 женщин (26,8%) и 41 мужчина (73,2%), в возрасте 28-79 лет (средний возраст $57,7 \pm 3,3$), которым СК вводилась по стандартной методике: 1,5 млн. ЕД СК вводили на 100 мл физиологического раствора в течение 60 минут в/в капельно.

II группу составил 61 больной, из которых женщин было 11 (18%), мужчин — 50 (82%), в возрасте 28-80 лет (средний возраст $55,3 \pm 3,3$). Пациентам II группы СК вводили «быстрым» методом: 750 тыс. ЕД СК вводили на 20 мл изотонического раствора в/в струйно в течение 10-15 минут.

В I группе от 0 до 3 часов СК получили 38 больных (67,9%); от 4 до 6 часов — 11 (19,6%); от 7 до 9 часов — 6 (10,7%); от 10 до 12 часов — 1 больной (1,8%). Во II группе от 0 до 3 часов от начала болевого приступа СК была введена 44 больным (72,1%); от 4 до 6 часов — 12 (19,7%); от 7 до 9 часов — 4 (6,6%); а от 9 до 12 часов — 1 больному (1,6%).

В I группе ИМ переднебоковой локализации составили 48,2%, во II — 45%, ИМ задней стенки диагностированы у 46,4% больных I группы и у 53,3% — II; циркулярные ОИМ в I группе составили 5,4%, во второй — 1,7%. Первичные ИМ диагностировался 83,9% у больных I группы, 80% у больных во II.

После выполнения тромболиза в каждой группе больных последующую АТТ проводили различными методами, и больные каждой из групп были рандомизированы в три подгруппы (таблица 1). Аспирин в дозе 325 мг/сут. при поступлении и 125 мг/сут. все последующие дни пребывания в стационаре назначали всем больным. Из больных I группы 16 пациентов получали только аспирин (IA подгруппа), из пациентов II группы только аспирин получали 17 больных (IIA подгруппа).

После ТЛТ гепарин капельно в течение 2 суток по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), согласно номограмме для поддержания АЧТВ на уровне 50-70 сек, получали 20 больных I группы (IB подгруппа) и 20 пациентов II группы (IIB подгруппа).

Гепарин после ТЛТ в поддерживающей профилактической дозе 7,5 тыс. ЕД 2 раза в сутки п/к без контроля времени свертывания крови сразу после тромболиза и в течение 5-7 дней назначали 20 больным I группы (IC подгруппа) и 24 пациентам II группы (IIC подгруппа). Использовали гепарин производства фирмы «Б. Браун Мельзунтен АГ», Германия.

В каждой группе исследовались параметры коагуляционного гемостаза — уровень фибриногена, АЧТВ и параметры активности фибринолитической системы — ХП-А зависимый фибринолиз, до ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки от проведения ТЛТ.

Результаты и обсуждение

Изменение содержания фибриногена при различных режимах ТЛТ

Через 3 часа после ТЛТ СК наблюдается резкое снижение фибриногена в плазме крови в I и II группах; уровень его на этот момент времени составил $0,6 \pm 0,4$ г/л в I и $0,5 \pm 0,4$ г/л во II, различие с исходными показателями достоверно ($p < 0,001$) и продолжает нарастать.

К 5 суткам его концентрация значительно превысила исходные величины и достигла значений $4,5 \pm 0,4$ г/л в I группе ($p < 0,01$) и $5,0 \pm 0,5$ г/л ($p < 0,001$) во II группе. К 10 суткам в обеих группах содержание фибриногена продолжает повышаться; пиковые значения пришлось на 10 сутки в обеих группах, но к 20 суткам его уровень уже заметно снизился, приближаясь к исходному: $4,1 \pm 0,3$ и $4,0 \pm 0,3$ г/л соответственно (таблица 2 и график 1).

Динамика показателей фибриногена в каждой из групп наблюдения была близка по своим основным характеристикам на всем протяжении наблюдений. Достоверные межгрупповые различия в каждой точке исследования отсутствовали.

Изменение уровня фибриногена при различных режимах последующей антитромботической терапии

Изменение содержания фибриногена в каждой из подгрупп с различной последующей АТТ было сходно с изменениями в группах в целом. Аналогично в каждой из подгрупп наблюдается достоверно выраженное снижение концентрации фибриногена к 3 часу ($p < 0,001$). К 5 суткам во всех подгруппах происходит восстановление уровня фибриногена с превышением его исходных значений; максимальный уровень отмечен у больных IIB подгруппы. Во всех подгруппах, кроме IB, концентрация фибриногена к 5 суткам была достоверно выше исходной ($p < 0,01$). К 10 суткам уровень фибриногена сохранялся во всех группах повышенным, а к 20 суткам начинал снижаться до содержания, близкого к исходному. При межгрупповом анализе динамики в уровне фибриногена каких-либо сущес-

Таблица 1

Распределение больных по ТЛТ и последующей АТТ (n)

Группы	ТЛТ СК			АТТ	
	1,5 млн. ЕД	750 тыс. ЕД	Аспирин	Аспирин +гепарин кап.	Аспирин +гепарин п/к
I группа	56	-	16	20	20
IA подгруппа	16	-	16	-	-
IB подгруппа	20	-	-	20	-
IC подгруппа	20	-	-	-	20
II группа	-	61	17	20	24
IIA подгруппа	-	17	17	-	-
IIB подгруппа	-	20	-	20	-
IIC подгруппа	-	24	-	-	24

Таблица 2

Изменение показателей фибриногена при различных режимах ТЛТ

Группа	До ТЛТ (г/л)	После ТЛТ (г/л)	5 сутки (г/л)	10 сутки (г/л)	20 сутки (г/л)
I группа	$3,8 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,3$
II группа	$3,7 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3$
Достоверность различий	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

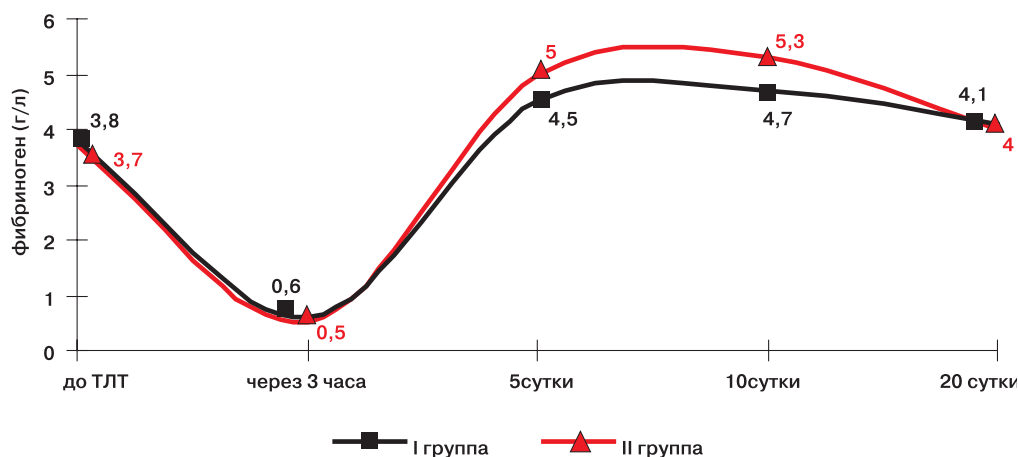


Рис 1 Изменение фибриногена при различных режимах ТЛТ.

твенных различий не обнаружено (таблица 3 и график 2).

Таким образом, содержание фибриногена, независимо от дозы вводимой СК и последующей АТТ, имеет четкую динамику, оно повышается к 5 суткам и прогрессивно увеличивается к 10, создавая угрозу увеличения свертывающего потенциала крови и возможного возникновения повторного ОИМ.

Изменения АЧТВ при различных режимах ТЛТ

АЧТВ — высоко стандартизированная коагуляционная проба, чувствительная только к плазменным факторам свертывания крови. При применении СК на данный показатель влияют продукты деградации фибрина, последующая гепаринотерапия.

Через 3 часа после введения СК в обеих группах под воздействием продуктов деградации

фибрина и фибриногена наблюдается достоверное удлинение АЧТВ по сравнению с исходным ($p < 0,001$). В I группе показатели АЧТВ к 3 часу составили $83,3 \pm 17,0$ сек, а во II — $75,0 \pm 12,0$ сек. К 5 суткам наблюдения в обеих группах АЧТВ прогрессивно снижалось, но во II группе оставалось все же выше по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$). К 10 суткам происходит снижение АЧТВ до исходных величин в обеих группах, сохраняясь на этом уровне и на 20 день наблюдения.

При сравнении показателей АЧТВ между I и II группами достоверных различий во все периоды наблюдения не получено, что нашло отражение на таблице 4 и графике 3.

Изменение АЧТВ при различных режимах последующей антитромботической терапии

Анализ показателей АЧТВ в подгруппах с различными вариантами АТТ в процессе ди-

Таблица 3

Изменение уровня фибриногена при различных режимах АТТ (г/л)

Подгруппа	До ТЛТ	После ТЛТ	5 сутки	10 сутки	20 сутки
IA	$3,8 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,8$	$4,4 \pm 0,9$	$4,1 \pm 0,7$
IB	$3,9 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,3$	$4,3 \pm 1,0$	$4,8 \pm 0,9$	$4,4 \pm 0,5$
IC	$3,7 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,8$	$3,9 \pm 0,5$
IIA	$3,5 \pm 0,6$	$0,4 \pm 0,1$	$5,0 \pm 1,4$	$5,7 \pm 1,0$	$3,7 \pm 0,8$
IIB	$3,8 \pm 0,5$	$0,4 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,6$
IIC	$3,8 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,8$	$5,0 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,5$
Достоверность различий	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

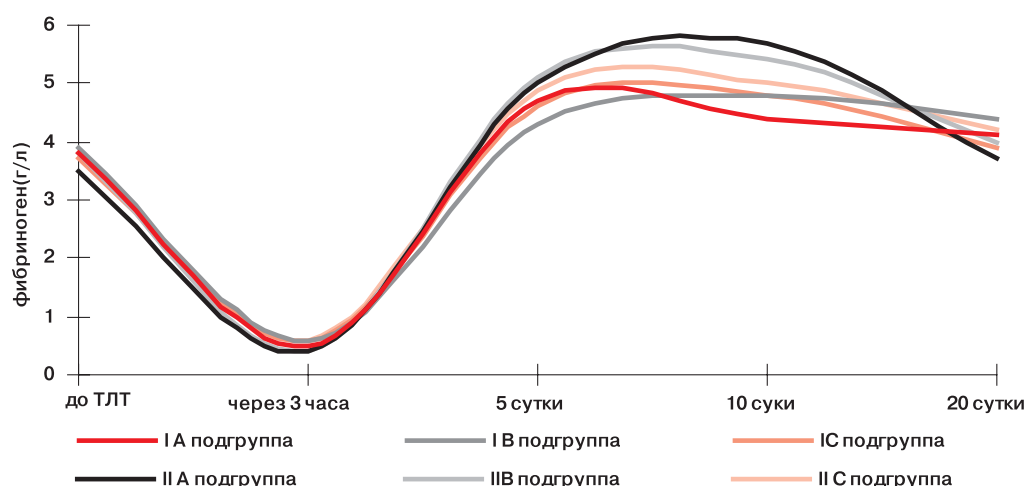


Рис. 2 Изменение содержания фибриногена при различных режимах последующей АТТ до начала ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки.

наимического наблюдения обнаружил, что на 5 сутки в каждой из подгрупп АЧТВ значительно удлинялось относительно исходных величин ($p < 0,01$). Наиболее четко это прослеживалось у больных ИС и ИВ подгрупп, где использовался гепарин п/к и в/в капельно, соответственно ($p < 0,05$). К 10 суткам достоверных изменений АЧТВ относительно начальных данных уже не

наблюдалось, как не было различий на 20 сутки, исключение составила подгруппа IB, где было зафиксировано достоверное удлинение АЧТВ до $39,6 \pm 3,8$ ($p < 0,001$).

Сравнивая между собой результаты динамики показателей АЧТВ у больных всех шести подгрупп в каждом временном срезе, были установлены достоверные отличия в изучаемом показателе толь-

Таблица 4

Изменение показателей АЧТВ при различных режимах ТЛТ (сек)

Группа	до ТЛТ	после ТЛТ	5 сутки	10 сутки	20 сутки
I группа	$34,1 \pm 1,3$	$83,3 \pm 17,0$	$36,5 \pm 3,6$	$34,3 \pm 1,6$	$35,1 \pm 1,9$
II группа	$34,8 \pm 1,9$	$75,0 \pm 12,0$	$41,2 \pm 4,5$	$35,5 \pm 2,0$	$35,7 \pm 1,8$
Достоверность различий	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

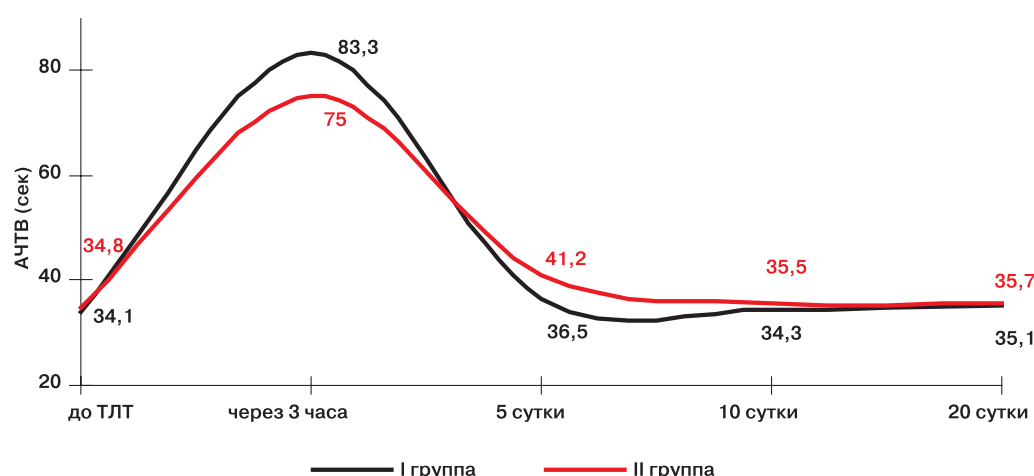


Рис. 3 Изменение АЧТВ при различных режимах ТЛТ.

Таблица 5

Изменение показателей АЧТВ при различных режимах последующей АТТ (сек)

Подгруппа	до ТЛТ	после ТЛТ	5 сутки	10 сутки	20 сутки
IA	33,8±1,9	57,2±7,0	33,7±2,8	33,1±1,9	33,7±3,1
IB	33,7±2,0	117,5±38,7	33,2±2,7	35,1±2,6	39,6±3,8
IC	34,6±3,0	74,2±27,7	40,6±8,1	34,5±3,2	32,7±2,8
IIA	34,3±1,9	65,6±7,6	34,8±2,8	31,8±2,1	34,1±3,4
IIB	35,7±2,7	104,2±31,8	40,4±4,3	37,7±3,7	38,5±3,6
IIC	34,4±3,9	58,3±10,7	45,8±10,5	36,3±3,8	34,2±2,6
Достоверность различий	Нет	p<0,05	Нет	Нет	Нет

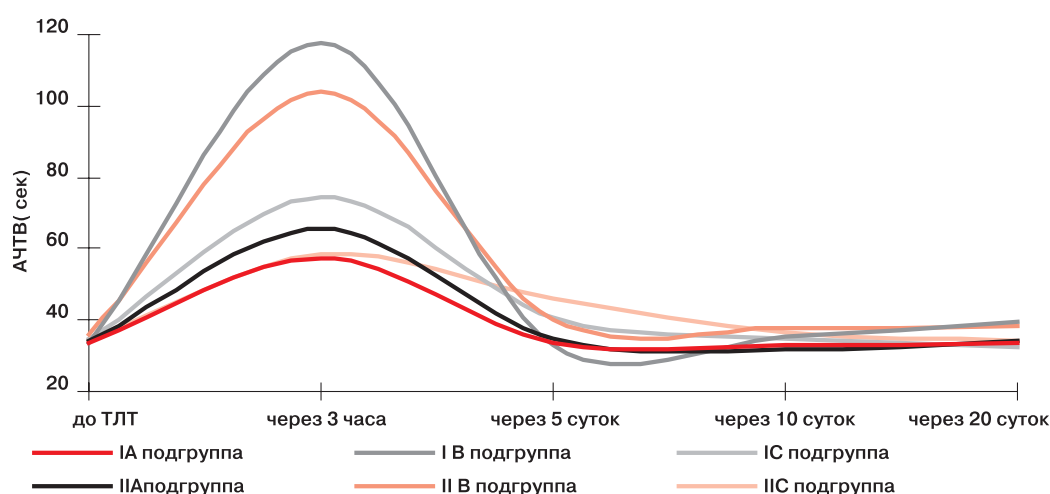


Рис. 4 Изменение показателей АЧТВ при различных режимах последующей АТТ.

ко на уровне 3 часа после введения СК ($p<0,05$), причем наиболее продолжительное АЧТВ имело место в двух подгруппах – IB ($117,5\pm38,7$ сек) и во IIB ($104,2\pm31,8$ сек), что было связано с терапией гепарином в/в капельно. В остальных временных интервалах исследования различий в показателях АЧТВ между подгруппами не наблюдалось (таблица 5 и график 4).

Изменения XIIa-зависимого фибринолиза при различных режимах ТЛТ

Внутренняя активация плазминогена осуществляется комплексом XIIa – фактора с калликреином. Тест XIIa-зависимого фибринолиза определяет эуглобулиновый лизис после искусственной активации фактора XII каолином, косвенно отражая количество плазминогена в сыворотке.

Через 3 часа после введения СК в каждой из исследуемых групп произошло укорочение

времени XIIa-зависимого лизиса: в I группе – $3,8\pm0,6$ мин, а во II – $2,3\pm0,7$ мин, что связано с резкой активацией плазминогена СК. Эти показатели имеют достоверные различия с исходными значениями в каждой из групп ($p<0,001$). К 5 суткам, происходит удлинение времени XIIa-зависимого фибринолиза, оно составляет $10,8\pm0,7$ мин. в I группе и $10,4\pm0,5$ мин. во II, и также имеет достоверную разницу с исходными данными в каждой группе ($p<0,001$). Заторможенность фибринолиза сохраняется на 10 и 20 суток, различие с первоначальными данными достоверно.

При сравнении показателей двух групп до ТЛТ, на 5, 10, 20 суток, значимые различия между группами обнаружены через 3 часа после ТЛТ. Укорочение лизиса сгустка более существенно во II группе, где применялась меньшая доза СК ($p<0,01$) (таблица 6 и график 5).

Таблица 6

Изменение показателей ХIIа-зависимого фибринолиза при различных режимах ТЛТ до начала ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки (мин)

Группа	До ТЛТ	После ТЛТ	5 сутки	10 сутки	20 сутки
I группа	8,4±0,5	3,8±0,6	10,8±0,7	10,9±0,6	10,0±0,7
II группа	8,4±0,4	2,3±0,7	10,4±0,5	11,3±0,6	10,5±0,5
Достоверность различий	Нет	p < 0,01	Нет	Нет	Нет

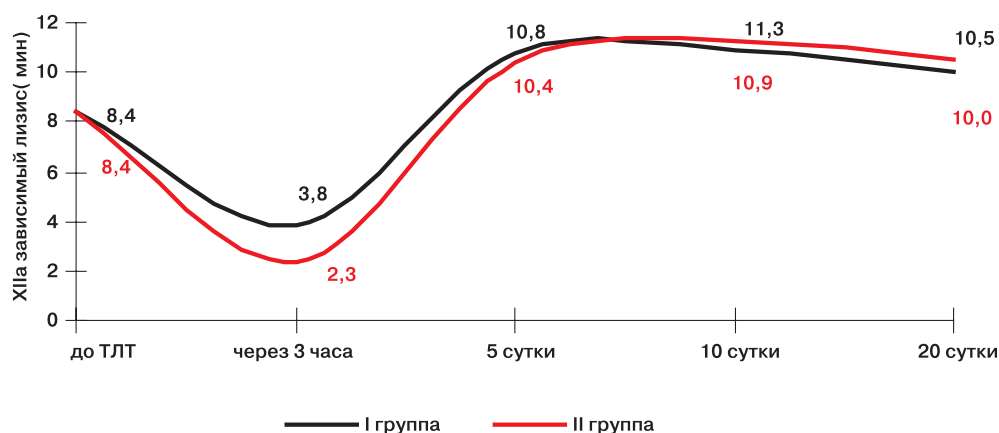


Рис. 5 Изменение показателей ХIIа-зависимого фибринолиза при различных режимах ТЛТ до начала ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки.

При исследовании ХIIа-зависимого фибринолиза в группах с разными режимами ТЛТ, его изменения сходны. Достоверные отличия получены лишь в момент максимального действия СК, когда лизис более ускорен в группе, где СК назначали в сниженных дозировках.

Изменения ХIIа-зависимого фибринолиза при различных режимах последующей анти-тромботической терапии

В каждой из подгрупп к 3 часу терапии происходит резкое укорочение лизиса, достоверное по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$ во всех подгруппах), к 5 суткам во всех подгруппах наступает замедление ХIIа-зависимого лизиса, что связано с уменьшением плазминогена на фоне лечения. Такое различие достоверно во всех подгруппах ($p < 0,01$). Заторможенность фибринолиза сохраняется на 10 и 20 сутки; удлинение лизиса сгустка достоверно на 20 сутки во всех подгруппах ($p < 0,05$).

Таблица 7

Изменение показателей ХIIа-зависимого фибринолиза при различных режимах последующей АТТ до начала ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки (мин)

Подгруппа	До ТЛТ	После ТЛТ	5 сутки	10 сутки	20 сутки
IA	8,6±1,1	5,0±0,6	11,3±1,2	10,9±1,5	9,8±1,5
IB	7,9±1,1	3,6±1,3	10,9±1,4	10,9±1,5	9,9±1,4
IC	8,6±0,8	3,2±1,2	10,4±1,1	11,0±1,0	10,1±1,0
IIA	8,4±0,6	1,5±1,1	11,1±1,2	11,5±0,8	10,2±1,0
IIB	8,3±0,7	2,3±1,2	10,0±0,9	11,6±0,7	10,8±0,6
IIC	8,5±0,8	2,9±1,4	10,4±0,9	11,0±1,3	10,2±0,8
Достоверность различий	Нет	p < 0,05	Нет	Нет	Нет

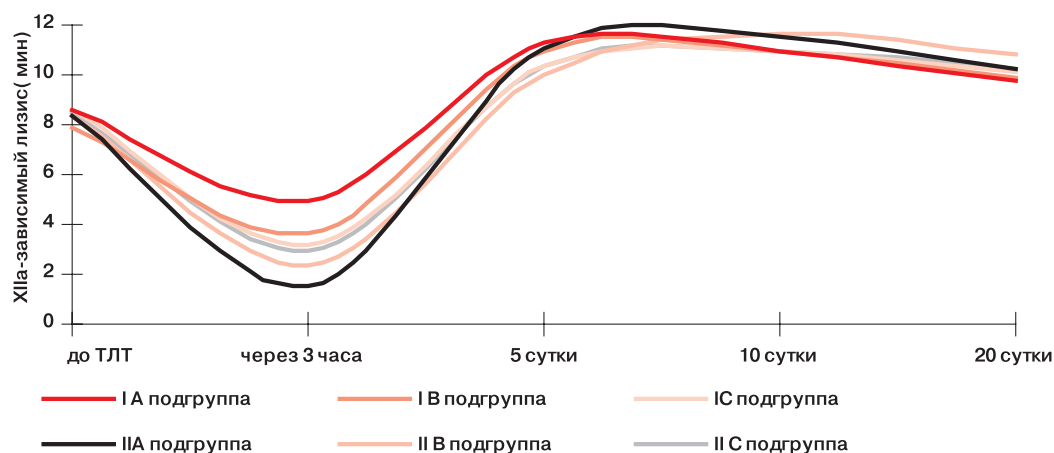


Рис. 6 Изменение показателей XIIa-зависимого фибринолиза при различных режимах последующей АТТ до начала ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки.

При сравнении подгрупп между собой во всех точках исследования имеет место достоверное различие между подгруппами только через 3 часа после проведенной терапии ($p < 0,05$), но изменения показателя фибринолиза в подгруппах с одинаковой последующей АТТ сходны (таблица 7 и график 6).

Результаты настоящего исследования показывают, что сниженные дозы СК вызывают изменения коагуляционного гемостаза и фибринолиза, схожие с воздействием стандартных

доз. Учитывая сходное влияние на параметры коагуляционного гемостаза и фибринолиза сниженных и стандартных доз СК, применение сниженных доз препарата оправдано в лечении ОИМ.

Убедительная разница в изменениях этих показателей при различной АТТ после проведения ТЛТ не обнаружена. Отсутствие преимуществ какого-либо вида АТТ после проведения тромболитизиса СК при ОИМ оправдывает назначение только аспирина после введения СК.

Литература

1. Rentrop KP. Restoration of antegrade flow in acute myocardial infarction: the first 15 years. JACC 1995; 25(Sup7): 15-25.
2. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction. JACC 1996; 28: 1328-428.
3. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда. Сердце 2002; 1(1): 9-12.
4. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development and directions for the future. Circulation 1994; 89: 432-49.
5. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва «Спорт и культура» 1999; 464 с.
6. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. Lancet 2003; 361: 847-58.
7. World Health Organization. The WHO Model List of Essential Medicines. 14th edition (March 2005) http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf.
8. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardio (GISSI). Effectiveness of Intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1: 397-401.
9. ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 1787 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349-60.
10. The ISAM study group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): mortality, morbidity and infarct size at 21 days. N Engl J Med 1986; 314: 1465-71.
11. Fibrinolytic therapy trialists' (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-22.
12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антитромботические препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Часть III. Кардиология 1996; 3: 82-94.
13. Крыжановский В.А. Тромболитизис при инфаркте миокарда. Кардиология 2001; 6: 67-79.
14. Parmley WW. Cost-effectiveness of reperfusion strategies. Am Heart J 1999; 138: S142-52.
15. Hermentin P, Cuesta-Linker T, Weisse J, et al. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations. Eur Heart J 2005; 26: 933-40.
16. Аверков О.В., Явелов И.С. Новое в антитромботическом лечении острых коронарных синдромов (по материалам XIX конгресса Европейского кардиологического общества. Стокгольм, 24-28 августа 1997г.). Кардиология 1998; 4: 62-73.
17. Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента

- ST (рабочая группа Европейского общества кардиологов по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST, F.Van de Werf (председатель)). РФК 2005; 2: 62-95.
18. Гнездилова Н.Ю. Сопоставление эффективности и последствий различных методов тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда. Н.Ю. Гнездилова, Т.В. Хлевчук, И.Н. Бокарев. VII Национальная конференция. Новое в изучении патогенеза, диагностике, профилактике и лечении патологии гемостаза. Под ред. проф. И.Н. Бокарева и проф. В.А. Макарова. Москва 2002; 43-4.
 19. Марков В.А. ЭКГ-критерии реперфузии миокарда при внутривенном быстром введении нативной стрептокиназы у больных инфарктом миокарда. В.А. Марков, И.В. Максимов, В.И. Варваренко. Актуальные вопросы кардиологии. Томск «Издательство ТГУ» 1994; Вып. 8: 85-9.
 20. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. JACC 1992; 19: 671-7.
 21. ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349-60.
 22. White HD, Yusuf S. Issues regarding the use of heparin following streptokinase therapy. Thrombosis Thrombolysis 1995; 2: 5-10.
 23. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of patient with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110: 588-636.
 24. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.

Поступила 21/03-2006

К вопросу применения аспирина для профилактики тромбоэмболических осложнений при сердечно-сосудистой патологии: оптимизация дозы и пути преодоления побочных эффектов.

А.Н. Бритов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Aspirin for thromboembolic complication prevention in cardiovascular disease: dose optimization and adverse effect minimization.

A.N. Britov

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Обзор посвящен применению ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиологии. Эпидемиологические исследования последних десятилетий показали важную роль тромбоза как фактора, провоцирующего обострение коронарной болезни сердца, ишемического инсульта, заболеваний периферических сосудов. В этой связи в лечении указанных заболеваний и во вторичной профилактике сосудистой окклюзии важнейшее значение приобретают методы антитромботической и антитромбоцитарной терапии. Многочисленные исследования показали, что ежедневный прием аспирина в дозе 75-325 мг/сут. снижает риск инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на ~ 25%. Приведены результаты наиболее авторитетных исследований, посвященных обоснованию применения АСК, дается сравнение с другими антитромбоцитарными методами терапии. Особое внимание уделяется безопасности лечения АСК. Описывается относительно новый препарат Кардиомагнил®, который представляет собой комбинацию АСК с невсасываемым антацидом — гидроокисью магния. Такая комбинация позволяет свести до минимума возможность осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, в т.ч. кровотечения и перфорации.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, тромбоэмболии, лечение, профилактика, ацетилсалициловая кислота.

The review is devoted to acetylsalicylic acid (ASC) use in cardiology. Recent epidemiologic surveys demonstrated the important role of thrombosis as a factor provoking exacerbation of coronary heart disease, ischemic stroke, peripheral artery disease. Therefore, antithrombotic and antiplatelet therapy becomes most important in treating these diseases and in secondary prevention of vascular occlusion. Numerous studies proved that ASC therapy (75-325 mg/d) decreases risk of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular mortality by approximately 25%. The review also contains the results of most reliable ACS trials, and comparison of ACS therapy with other antiplatelet regimens. An emphasis is put on ASC therapy safety. A relatively new medication, Cardiomagnyl, is described — a combination of ASC and non-absorbing antacid, Mg hydrate. This combination minimizes the risk of gastro-intestinal complications, including hemorrhage and perforation.

Key words: Cardiovascular pathology, thromboembolism, treatment, prevention, acetylsalicylic acid.

© Бритов А.Н., 2006
Тел./факс: (495) 621-0093
e-mail: ritov@professor.ru

Эпидемиологические исследования последних десятилетий показали важную роль тромбоза как фактора, провоцирующего обострение коронарной болезни сердца (КБС), ишемического инсульта (ИИ), заболеваний периферических сосудов (ЗПС). Во многих случаях наблюдается определенная ассоциация тромбоза с другими традиционными факторами риска (ФР): артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и связанными с ними органическими нарушениями. Во Фремингемском исследовании было показано, что увеличение новых случаев сердечно-сосудистых событий, в т.ч. смертельных, четко связано с увеличением массы левого желудочка сердца [1]. Больные с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) мозга в анамнезе, которые рассматриваются как одни из частых осложнений АГ, склонны не только к повторным инсультам, но и к инфаркту миокарда (ИМ) и другим клиническим проявлениям КБС. В этом плане обсуждается гипотеза считать АГ протромботическим состоянием [2]. Учащение ИИ и КБС наблюдается у больных с симптоматическими или бессимптомными ЗПС [3].

В этой связи в лечении указанных заболеваний и во вторичной профилактике сосудистой окклюзии важнейшее значение приобретают методы антитромботической и антитромбоцитарной терапии.

Поскольку в последнее время отмечается отчетливая взаимосвязь процесса тромбообразования с внутрисосудистым воспалением, поражающим в первую очередь так называемые нестабильные (уязвимые) атеросклеротические бляшки, внимание исследователей и клиницистов сосредоточилось на препарате, обладающем одновременно противовоспалительным и антитромбоцитарным действием — ацетилсалициловой кислоте (АСК) или аспирине [4,5].

История использования АСК измеряется тысячелетиями. Еще Гиппократ за 400 лет до новой эры для лечения боли и лихорадки прописывал пациентам кору и листья ивы, богатые салицином — веществом близким к АСК. В XIX веке немецкий химик Felix Hoffmann смог получить лекарственную форму АСК, которая завоевала всемирную известность под названием аспирин. Потребовалось еще более 100 лет, для того, чтобы американский практикующий врач Lawrence Craven в 1948г опубликовал результаты наблюдений за 400 мужчинами, которым аспирин с успехом назначали для предупреждения повторных сердечных атак; в дальнейшем он рекомендовал аспирин для предупреждения ИИ [6].

В 70-х годах XX века стало понятно, что профилактическое действие АСК основано на ингибировании продукции простагландинов, в первую очередь тромбоксана A_2 (TXA_2), продуцируемых тромбоцитами, которые при этом в значительной степени теряют свои агрегационные и адгезивные свойства [7]. Кроме того, подавляется и другая функция TXA_2 — мощного вазоконстриктора [8,9].

АСК, как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, ингибирует фермент циклооксигеназу-1 (ЦО-1) тромбоцитов путем необратимого связывания ее ацетилового остатка с активным центром фермента. Путем ацетилирования одной из аминокислот (Ser530) АСК блокирует метаболизм арахидоновой кислоты, необходимой для образования TX [10].

АСК обеспечивает потерю тромбоцитами способности к агрегации на протяжении всей продолжительности их жизни, которая составляет 7-10 дней. По продолжительности эффекта АСК превосходит другие антиагрегантные препараты. Полагают, что уровень активных тромбоцитов, составляющий ~ 20%, достаточен для поддержания нормального гемостаза. ЦО практически повсюду в организме человека встречается в форме ЦО-1, участвуя в обычных физиологических процессах. Тромбоциты в основном имеют ЦО-1, однако они содержат и ЦО-2, которую в меньшей степени ингибирует АСК.

Как ингибитор ЦО-1 АСК уменьшает синтез простагландинов, из которых не только TXA_2 , но и простациклин 2 (PGI_2) играют существенную роль в патогенезе тромбоэмболий, хотя их функции противоположны [5-8]. Поскольку PGI_2 , образуемый эндотелиальными клетками подавляет агрегацию тромбоцитов и оказывает вазодилатирующий эффект, замедление его синтеза является нежелательным. Однако, АСК, особенно в больших дозах, необратимо тормозит активность ЦО в эндотелиальных клетках. АСК проявляет свою активность преимущественно в системе портального кровотока, после чего она инактивируется в печени. В эндотелии постоянно вырабатываются новые молекулы фермента. Поэтому при назначении малых доз АСК риск эндотелиальной дисфункции минимален.

Существуют и другие механизмы действия АСК, которые выгодно отличают ее от других антиагрегантных препаратов [5,7,11]. АСК влияет на образование фибрина и фибринолиз, на синтез витамина К, высвобождение тканевого активатора плазминогена (ТАП), подавление разобщения окислительного фосфорилирования, истощение запасов аденозинтрифосфата (АТФ), увеличение продукции экстрацеллюлярного аденозина, угнетение экспрессии и активности оксида азота-синтазы (NO-синтазы), подавление и/или стимуляция активности различных митоген-активированных протеинкиназ. Высокие дозы АСК могут проявлять преимущественно профибринолитический эффект [12]. Воздействие на образование фибриногена и фибринолиз тоже в определенной степени связано с антитромботическим действием АСК.

У пациентов с КБС, особенно при остром ИМ повышен уровень ТАП [13]. Длительное применение малых доз АСК снижает активность тромбообразования, уменьшая количество субстрата. Пациенты

с поражениями коронарных сосудов часто имеют заметно повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов. АСК не только способствует нормализации уровней «маркеров воспаления», но у лиц с наиболее высоким содержанием СРБ снижает количество ИМ. Очевидно, АСК препятствует активации генов, кодирующих транскрипцию факторов, которые участвуют в процессах воспаления [11,12].

Для нормального функционирования сердца и сосудов имеет значение образование NO. АСК может замедлять синтез NO, что происходит, например, при воспалении [12]. Экспериментальные исследования предполагают, что АСК и ее метаболит салициловая кислота обладают антиокислительными свойствами и могут обеспечивать защиту от активных форм кислорода, включая кислородные радикалы. АСК — один из наиболее активных дезактиваторов ОН-радикалов [9-12]. С антиокислительным эффектом связано повышенное образование эндогенного белка ферритина, одной из функций которого является защита клетки от повреждающего воздействия окислительных и воспалительных процессов [11,12]. Продемонстрировано, что 24-часовая инкубация культуры эндотелиальных клеток с перекисью водорода заметно снижает их жизнеспособность. Однако предварительная инкубация с аспирином (от 3 до 30 $\mu\text{mol/L}$) защищает эндотелиальные клетки от повреждающего действия перекиси водорода и увеличивает их жизнеспособность до 95% от таковой для контрольных клеток [14]. Этот эффект специфический и не свойственен другим нестероидным противовоспалительным лекарством, таким как салициловая кислота или индометацин, которые не снижали токсичности перекиси водорода. Индуцированная аспирином эндотелиальная защита прекращала действие в присутствии NO-скавенджера РТЮ (NO-ловушки — Rucyl-4,4,5,5-tetramethylimidazoline-3-oxide-1-oxyl) (30 $\mu\text{mol/L}$) и ингибитора растворимой гуанилил циклазы ODQ (1H-[1,2,4] oxadiazolo-[4,3-a]quinoxalin-1-one) (1 $\mu\text{mol/L}$). Более того, антагонист N-монометилацетамида-L-аргинина (L-NMMA) (25 $\mu\text{mol/L}$) приводил к полному торможению способности аспирина к цитопротекции. Соответственно аспирин повышал активность NO-синтазы и внутриклеточного накопления циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в эндотелии. В присутствии аспирина остается неуязвимой экспрессия белка NO-синтазой. Таким образом, подтверждаются данные о том, что NO-синтаза является местом приложения активности аспирина, а также что система NO/цГМФ принимает на себя основную функцию в реализации цитопротективного действия аспирина [14].

Многочисленные исследования показали, что ежедневный прием аспирина в дозе 75-325 мг/сут. снижает риск ИМ, ИИ и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на ~ 25% [6].

В 80-х годах прошлого века на международном и национальном уровнях аспирин был рекомендован для ведения больных клинически выраженной КБС, заболеваниями мозговых и периферических артерий, грозящих окклюзией в связи с атеросклерозом, а также при мерцательной аритмии (МА), опасной нередкой возможностью тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [6]. В 2002г был опубликован мета-анализ исследований относительно профилактического применения АСК [15]. Целью мета-анализа было оценить эффект антитромбоцитарной терапии больных с высоким риском сосудистой окклюзии. Авторы рассматривали только рандомизированные трайлы (287 исследований), результаты которых были получены после сентября 1997г. Сравнивались антитромбоцитарные терапевтические режимы с группами контроля (135 тыс. пациентов) или один антитромбоцитарный режим vs другого (77 тыс.) у больных с высоким риском ТЭО, например, с острым или предшествующим сосудистым заболеванием, или иным предрасполагающим к тромбозу состоянием. Главным оценочным критерием или так называемыми конечными точками служили серьезные сосудистые поражения, такие как фатальный или нефатальный ИМ, инсульт или внезапная сосудистая смерть (ВСС).

Главным результатом этого мета-анализа следует считать то, что среди пациентов, которым была назначена антитромбоцитарная терапия, серьезные сосудистые поражения сократились примерно на четверть, нефатальный ИМ на треть, нефатальный инсульт на четверть, а сосудистая смертность снизилась на одну шестую. Причем это происходило без видимого увеличения нежелательных эффектов, приводящих к смерти от других причин. Абсолютное снижение риска серьезных сосудистых поражений составило 36 ± 5 на 1 тыс. леченных в течение двух лет после перенесенного ИМ; 38 ± 5 на 1 тыс. больных острым ИМ, леченных в течение 1 месяца; 36 ± 6 на 1 тыс. леченных в течение двух лет после перенесенного ИИ или ТИА; 9 ± 3 на 1 тыс. леченных в течение 3 недель после перенесенного по поводу острого инсульта; и 22 ± 3 на 1 тыс. леченных в течение двух лет в связи с другим высоким риском тромбоза. Особенно значимые различия были у больных стабильной стенокардией ($p=0,0005$), ЗПС ($p=0,004$) или МА ($p=0,01$).

В каждой из этих категорий высокого риска абсолютная выгода от применения антитромбоцитарной терапии существенно перевешивала абсолютный риск ее главного побочного эффекта — экстракраниальных кровотечений. Самым широко применяемым средством антитромбоцитарного лечения был аспирин в дозе 75-150 мг/сут., более высокие дозы имели ту же эффективность. Эффективность меньших доз оказалась менее определенной [15].

Конкурент аспирина клопидогрель уменьшал серьезные сосудистые поражения на 10%, а его ана-

лог тиклопедин — на 12% эффективнее по сравнению с АСК. У больных с очень высоким риском коронарной окклюзии добавление к терапии аспирином в/в введения антагониста гликопротеина (ГП) IIb/IIIa дополнительно предупредило 20 ± 4 на 1 тыс. ($p < 0,0001$) новые сосудистые тромбозы, однако это явилось причиной 23 на 1 тыс. серьезных, иногда смертельных экстракраниальных кровотечений. Таким образом, добавление второго лекарства к аспирину в некоторых случаях может привести к дополнительному эффекту, но все эти комбинированные подходы еще недостаточно изучены [15].

В последние годы спектр показаний для назначения АСК расширяется, хотя до сих пор остается без ответа вопрос об ее оптимальных дозах как в плане эффективности, так и безопасности. К сожалению АСК может вызвать образование язв и эрозий в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут осложниться кровотечением. Меньше внимания привлекают симптомы дисфункции различных отделов ЖКТ, даже от применения кишечнорастворимых форм АСК. Самый частый и на первый взгляд «безобидный» побочный эффект АСК — диспепсия; именно по этой причине большинство больных прекращают прием препарата.

Появление новых лекарственных форм АСК имеет большое практическое значение. Будут рассмотрены преимущества Кардиомагнила® (Никомед, Дания) — препарата, представляющего сочетание АСК с гидроокисью магния.

Известно, что обычная таблетка АСК быстро всасывается из желудка и из проксимальных отделов тонкого кишечника. Значимые концентрации в плазме достигаются через 15–20 минут. К этому времени достаточно всего 75–160 мг АСК для полного подавления агрегации тромбоцитов. После разжевывания лекарственных препаратов АСК для перорального приема максимальный дезагрегантный эффект развивается в течение 30 минут. На скорость этого процесса может влиять более быстрое или более медленное опорожнение желудка. Важно, что одновременный с АСК прием антацидов не влияет на скорость абсорбции препарата. Это следует учитывать в острых случаях, но не при длительном использовании препарата.

Время полужизни АСК в плазме составляет 2 часа, а в форменных элементах крови — 15–30 минут. Но при адекватной терапевтической дозе этого времени вполне достаточно для клинически значимого подавления агрегации тромбоцитов, что означает практически полное (80–90%) торможение синтеза ТХ. Такого эффекта, как правило, не удается достичь при низких дозах АСК (20–50 мг/сут.) до истечения 5 дней терапии. Небольшая доза, например, в 40 мг/сут. АСК требует хотя бы 48 часов для развития достаточного антиагрегационного эффекта.

Наиболее крупным, рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием, вклю-

ченным в мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration, является исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) [16]. В нем приняли участие 17 187 больных из 16 стран, период наблюдения составил 35 дней. Целью исследования было сравнение эффективности терапии АСК 160 мг/сут., стрептокиназой 1,5 млн.ед/час и их комбинации. Больные, которым не назначали ни АСК, ни стрептокиназу составили контрольную группу. Лечение АСК, начатое у больных с подозрением на острый ИМ, снизило смертность на 23%, в т.ч. частоту развития нефатального повторного ИМ на ~ 50%, ИИ на 46% (без увеличения риска геморрагического инсульта). При этом влияние АСК на смертность оказалось сопоставимым с эффективностью стрептокиназы: смертность в течение 35 дней наблюдения снижалась по сравнению с контрольной группой на 25% и 23% соответственно. Наибольшей эффективностью в острой стадии ИМ обладала АСК в комбинации с тромболитиками — до 45%. Если комбинированная терапия была начата в первые 6 часов после развития ИМ, смертность уменьшалась на 53% [16].

Таким образом, убедительно показано, что назначение АСК в острой стадии ИМ позволяет достоверно увеличить выживаемость этих больных уже через месяц лечения, предупреждая развитие 38 случаев фатального или нефатального острого сердечно-сосудистого события на каждую 1 тыс. наблюдений. Наблюдение за 6213 участниками, изначально включенными в исследование ISIS-2, показало, что увеличение выживаемости, достигнутое в первые месяцы, сохраняется и в дальнейшем, по крайней мере в течение 10 лет [17]. При этом риск острого коронарного синдрома (ОКС) снижается через 3 месяца на 64%, а через год — на 48%. В остром периоде ИМ для быстрого достижения антитромботического эффекта терапию следует начинать с более высоких доз (160–500 мг/сут.) [6,16,17].

Место АСК в комплексной терапии острого ИМ распространимо и на пациентов, перенесших операции на коронарных артериях (КА). Польза от назначения АСК этой категории больных является несомненной. Дело в том, что хирургические вмешательства неизбежно связаны с той или иной степенью повреждения эндотелия и, как следствие, с активацией тромбоцитов. АСК подавляет активацию тромбоцитов, препятствуя развитию раннего стенозирования, рестенозирования КА, шунта или стента. По данным мета-анализа у больных после коронарной ангиопластики назначение АСК сопровождается 53% снижением риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ($p < 0,0001$) [15].

Терапию АСК предпочтительно начинать накануне хирургического вмешательства или в urgentных случаях сразу после него. При более позднем начале лечения АСК как и антикоагулянты не гарантировала и возможность окклюзии венозных шунтов.

Оптимальной дозой для длительного приема после оперативных вмешательств авторы мета-анализа считают 100-160 мг/сут. [15]. Бесспорно, у таких больных антиагрегантная и /или антикоагулянтная терапия должны проводиться комплексно; нельзя не отметить, что АСК входит в любой из таких комплексов [18].

Известно, что у пациентов с нестабильной стенокардией (НС), особенно если это результат нестабильности (уязвимости) атеросклеротической бляшки, тромбоциты находятся в активированном состоянии и регулярно высвобождают вазоактивные медиаторы. Именно поэтому эффект АСК у данной категории пациентов выражен даже в большей степени, чем у пациентов со стабильной стенокардией (СС). Поэтому АСК является препаратом первой линии в лечении больных НС, т.к. снижает частоту развития сердечно-сосудистых смертей и ИМ. Назначение АСК этой категории пациентов с ИБС сопровождается высокодостоверным ($p < 0,0001$) уменьшением риска серьезных ССО на 46% (мета-анализ Antithrombotic Trialist's Collaboration) [14]. В мета-анализ включены результаты 12 рандомизированных исследований, в которых принимали участие > 5 тыс. пациентов с НС. Эффективность АСК в лечении больных НС была доказана в ряде проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований. В исследовании «Veteran Administration», целью которого являлось изучение влияния терапии АСК в дозе 324 мг/сут. на частоту смерти и развития ИМ у больных НС и в котором участвовали 1266 мужчин (период наблюдения — 6 лет), обнаружили снижение риска ИМ и ВСС на 51% [19]. При этом отсутствовали различия с группой плацебо по частоте кровотечений. Следует отметить, что профилактический (до развития клиники ОКС) прием АСК, снижает частоту развития ИМ и смертность у больных НС, а также уменьшает тяжесть клинических проявлений ОКС. В 1990г были опубликованы результаты Шведского исследования RISC (Research on Instability in Coronary artery disease) [20], в котором у 796 больных нестабильной КБС оценивали эффективность АСК в дозе 75 мг/сут. в сравнении с плацебо. Через 3 и 12 месяцев риск развития ИМ и смерти уменьшался в 2,5-3 раза. Однако необходимо отметить, что в этом исследовании различия в летальности по сравнению с группой больных, получавших плацебо, стали проявляться не сразу, а только с третьего дня приема препарата. Это связали с низкой начальной дозой АСК. Поэтому в первые дни после развития клиники НС или ИМ рекомендовано назначать АСК в дозе 325 мг/сут. с последующим переходом на дозу 75-150 мг/сут. Это правило следует, по-видимому, распространять и на всех больных с ИМ в анамнезе.

Согласно результатам 7 рандомизированных исследований, в которых принимали участие ~3 тыс. пациентов, назначение АСК больным СС сопровождается высоко достоверным ($p = 0,00004$)

33% снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий: ИМ + ИИ + сердечно-сосудистая смертность [15].

В шведском, рандомизированном, двойном слепом и плацебо-контролируемом исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) с участием 2035 больных (977 женщин) СС, период наблюдения составил в среднем 50 месяцев. Все больные принимали β -адреноблокатор соталол в средней дозе 160 мг/сут., АСК назначали в дозе 75 мг/сут. В группе АСК по сравнению с плацебо отмечено достоверное уменьшение частоты ИМ и ВСС на 34%; кроме того, снизилась частота сосудистой смерти, инсультов и общая смертность на 22-32% [21].

Перечисленные исследования, построенные по принципам доказательной медицины, указывают на возможность длительного приема АСК при СС и даже НС в минимальной дозе 75 мг/сут. В то же время больные острым ИМ должны получать большие дозы — 150-325 мг/сут., причем в течение первых 3-6 месяцев в комбинации с другими антиагрегантами, антикоагулянтами и/или тромболитиками.

Говоря о возможности комбинирования АСК с другими лекарствами, призванными уменьшить риск серьезных органических поражений при атеросклерозе, нельзя не сказать особо о комбинации аспирина и статинов. На сегодня убедительно показано, что статины помимо способности снижать синтез холестерина путем ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарин коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), обладают рядом так называемых плейотропных эффектов, одним из которых является способность снижать активность тромбоцитов [22,23]. В 2004г опубликован мета-анализ двух крупных, рандомизированных исследований: LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) — 9014 [24], CARE (Cholesterol And Recurrent Events) — 4159 больных [25] и трех сравнительных исследований с использованием ангиографических данных: REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) — 885 [26], PLAC-I (Pravastatin limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries I) — 408 [27], PLAC-II (Pravastatin, Lipid, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries) — 151 [28] для выяснения преимуществ комбинации правастатина (ПС) и аспирина в профилактике преждевременной сердечно-сосудистой смертности [29]. Авторами проанализированы результаты 73900 пациенто-лет наблюдения. Показано, что снижение относительного риска (ОР) фатального и нефатального ИМ составило 31% для комбинации ПС + АСК по сравнению с одной АСК и 26% — для ПС + АСК по сравнению с одним ПС; для ИИ снижение составляло 29% и 31% соответственно. Для интегральной конечной точки — коронарная смерть, нефатальный ИМ, аортокоронарное шунтирование или ангиопластика, ИИ, снижение ОР составило 24% и 13%, соответственно. Это можно считать весьма убедительным доводом в пользу

преимущества комбинированного подхода к лечению и вторичной профилактике органических поражений и преждевременной смерти, связанных с атеросклерозом и тромбозом.

Применение АСК для первичной и вторичной профилактики инсульта заслуживает отдельного обсуждения. Эпидемиологические данные о высокой распространенности инсульта и сопровождающей его значительной инвалидизации больных обуславливают большую не только медико-социальную, но и экономическую значимость его профилактики. На основании результатов исследования ESPS-2 (European Stroke Prevention Study-2) были подсчитаны затраты на профилактику инсульта по сравнению с расходами на лечение. Было показано, что применение АСК у 1 пациента в течение 2 лет дает экономию ~1000 долл. США [30,31]. В целом данные о первичной профилактике инсульта не обнадеживают. Достоверное снижение случаев инсульта у женщин на 17% отмечено в исследовании WHS (Women Heart Study) [32], когда применяли низкую дозу АСК — 50 мг/сут. В исследовании HOT (Hypertension optimal treatment), где применяли аспирин по 75 мг/сут. наряду антигипертензивной терапией до достижения целевых уровней артериального давления (АД), ни у мужчин, ни у женщин не было различий по числу инсультов в группах аспирина и плацебо, хотя в отношении ИМ положительное влияние лечения аспирином было отмечено на 42% у мужчин ($p < 0,001$) и на 19% у женщин (недостаточно) [33]. В исследовании PPP (Primary Prevention Project), в котором использовали дозы АСК 100 мг/сут. также с целью первичной профилактики, наблюдали, хотя и недостаточное снижение новых случаев ИМ и инсультов на 31% и 33% соответственно [34].

В отношении применения АСК при уже состоявшемся инсульте можно привести результаты двух крупных исследований. В одном из них доза АСК составляла 50 мг/сут. [30,31], в другом плацебо-контролируемом исследовании CAST (Chinese acute stroke trial) [35] доза аспирина — 160 мг/сут. В европейском исследовании были рандомизированы 6602 пациента с инсультом или ТИА в анамнезе в один из четырех терапевтических режимов: АСК (50 мг/сут.); дипиридамол 400 мг/сут.; АСК + дипиридамол; плацебо. Оказалось, что значимое на 18% снижение новых случаев инсульта отмечено в группе АСК. В исследовании CAST в группы АСК или плацебо были рандомизированы 21106 пациентов с острым ИИ. Уже через 4 недели выяснилось, что случаи смерти или повторного инсульта в группе АСК были на 10% реже; различия статистически значимы.

АСК как компонент первичной профилактики использовалась в двух исследованиях, где вмешательству подвергались врачи [36,37]. В обоих исследованиях была отмечена тенденция к недостаточно-

му росту числа инсультов по сравнению с контролем (22% и 17% соответственно). Применялись достаточно высокие дозы аспирина 160 и 500 мг/сут. Можно предположить, что это могло привести к геморрагическим инсультам.

В 4 из 7 исследований, включенных в мета-анализ [15], проследили влияние терапии АСК на риск развития различных типов инсультов. Оказалось, что риск развития ИИ снизился на 6,9 на 1 тыс., а геморрагического — увеличился, но только на 1,9 на 1 тыс., что в сумме дало снижение риска инсультов в целом на 5,4 на каждую 1 тыс. леченных пациентов. Больные, которые на момент развития у них инсульта в течение некоторого времени уже принимали АСК, имели больше шансов на выживание в ~ 2 раза. По данным мета-анализа среди 18270 больных из более чем 20 многоцентровых, рандомизированных исследований, средняя длительность наблюдения в которых составляла 29 месяцев, терапия АСК способствовала профилактике 36 серьезных ССС, в т.ч. 26 случаев инсульта ($p < 0,0001$). Назначение АСК 1 тыс. больным с инсультами и/или ТИА в анамнезе позволило предотвратить 6 случаев ИМ ($p < 0,0009$).

Хотя оптимальные дозы АСК для лечения цереброваскулярных заболеваний окончательно не определены, на основании анализа доказательных, рандомизированных исследований предлагается применение небольших доз АСК 50-160 мг/сут. Исключение составляют больные с МА, у которых риск ТЭО один из самых высоких, а оптимальной дозой АСК можно считать 325 мг/сут. [6].

МА является основной причиной ТЭО и одной из основных причин ИИ у пожилых лиц. Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространенная форма нарушений ритма сердца у взрослых. У лиц > 60 лет она развивается в 2-4% случаев и отмечена практически у каждого шестого человека > 75 лет. Однако вне зависимости от возраста МА является причиной примерно одного из каждых 7 инсультов. У лиц > 80 лет это отношение увеличивается до одного из каждых 4 инсультов. Наиболее распространенной причиной ФП служит КБС.

Изданное «Национальной Ассоциацией по Инсультам» (National Stroke Association) методическое руководство рекомендует прием АСК в качестве первичной профилактики инсультов пациентам >65 лет с ФП и при отсутствии других ФР. Для пациентов в возрасте 65-75 лет с ФП АСК рассматривается как альтернатива варфарину, при условии отсутствия других ФР [38]. Результаты [15] суммируют данные лечения АСК или плацебо 2770 пациентов с МА (4 рандомизированных исследования). Назначение этой категории пациентов АСК снижает риск серьезных ССС (нефатальный ИМ + нефатальный инсульт + смертность от сердечно-сосудистых причин) на 24%. Впрочем, наиболее эффективной следует считать комбинированную терапию АСК + варфарин [39].

Что касается больных с поражением сонных артерий (СА), то вопрос о пользе назначения АСК этой категории пациентов нуждается в дальнейшем изучении. В мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration [15] авторам удалось включить данные лишь 6 рандомизированных исследований, в которых участвовали 676 пациентов (5 исследований по эффективности АСК после оперативных вмешательств на СА и одно — у пациентов с бессимптомным стенозом СА). Выявленное снижение на 19% риска серьезных ССО (чаще всего инсульта) на фоне применения АСК было недостоверным по сравнению с плацебо (на 22%).

Как известно, трансплантации сердечных клапанов, особенно митрального, повышают вероятность образования тромбов в полостях сердца и ТЭО. Поэтому пациенты, подвергающиеся такому оперативному вмешательству, должны получать терапию антикоагулянтами и антиагрегантами до конца жизни. Совместное применение АСК и антикоагулянтов позволяет уменьшить частоту развития осложнений. Американские рекомендации по ведению больных пороками сердца предлагают терапию АСК практически всем больным, а добавление варфарина больным, имеющим дополнительные ФР, главные из которых МА и операции на клапанах [40]. В мета-анализе Antithrombotic Trialists' Collaboration, в который были включены результаты 7 исследований, охватывающих ~ 1600 пациентов, снижение риска у больных после операций на клапанах сердца на фоне применения АСК составило 45%.

Авторы этого мета-анализа отдельно оценили результаты лечения больных с облитерирующими ЗПС, в котором объединены данные 9214 пациентов из 42 рандомизированных исследований. Снижение риска серьезных ССС (нефатальный инсульт, нефатальный ИМ или смерть от сердечно-сосудистых причин) на фоне приема АСК составило 23% ($p=0,004$), при этом у больных с перемежающейся хромотой и у больных, перенесших хирургические операции на сосудах нижних конечностей, эффект терапии АСК достоверно не различался. Попытки применить новый ингибитор синтеза ТХ пикотамида не привели к ожидаемому успеху (эффект не отличался от плацебо) [41].

В 2000г в Lancet были опубликованы результаты крупного, многоцентрового исследования PEP-Study (Pulmonary Embolism Prevention) [42], посвященного профилактике венозных тромбозов, в котором изучалось влияние АСК на частоту возникновения тромбозов глубоких вен и тромбоэмболий легочных артерий (ТЭЛА) у 13356 пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу перелома бедра. Перед операцией и после нее в течение 35 дней, дополнительно к другим профилактическим средствам, таким как гепарин в п/к инъекциях больные получали 81 мг/сут. АСК в виде таблеток, покрытых растворимой в кишечнике оболочкой,

или плацебо. Прием АСК привел к уменьшению частоты развития ТЭЛА на 43% ($p=0,002$), симптоматических тромбозов глубоких вен — на 29% ($p=0,03$). ТЭЛА или тромбозы глубоких вен в группе АСК возникали у 105 из 6 679 пациентов (1,6%), а в группе плацебо — у 165 из 6 677 пациентов (2,5%), что соответствовало абсолютному снижению на $9\pm 2\%$ на каждую 1 тыс. случаев и пропорциональному снижению на 36% — 95% доверительный интервал (ДИ) = 19-50%; ($p=0,0003$). Прием АСК предотвращал 4 ± 1 смертельных ТЭЛА на каждую 1 тыс. больных (18 vs 43 смертельных случаев); т.е. снижение на 58%, (95% ДИ = 27%-76%; $p=0,002$).

СД-2 является клиническим состоянием, ассоциированным с особенно высоким риском развития сердечно-сосудистых поражений. Поскольку СД-2 так же, как и большинство сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается повышенной активностью тромбоцитов, увеличением сыровоточного уровня ТХА₂, более быстрым развитием атеросклероза, повышением уровня факторов воспаления (СРБ, факторы некроза опухоли-альфа, другие цитокины) и, соответственно, повышением частоты развития ТЭО, именно больные СД-2 должны получать терапию АСК в ряду других терапевтических мероприятий. Возможность сравнительно легко оценить эффективность терапии позволяет такое осложнение СД-2, как диабетическая ретинопатия. В мета-анализ [15] были включены результаты наблюдений за 4961 больным из 9 исследований, в т.ч. данные исследования ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy) [43,44], в котором участвовали 3711 больных СД-2 (в основном без ИМ и инсульта в анамнезе). Больным назначали 650 мг/сут. АСК или плацебо. У лиц, лечившихся АСК, сосудистые поражения сетчатки наблюдались лишь в 7-8%, что составляло примерно 1/4 от групп плацебо. При этом отсутствовали указания на увеличение числа геморрагических поражений сетчатки или стекловидного тела. В крупном исследовании US Physicians' Health Study оценивалась эффективность применения аспирина в дозе 325 мг/сут. через день в качестве первичной профилактики у мужчин-врачей в США. Отмечено снижение частоты возникновения ИМ на 44% у пациентов в общей группе, которым назначали аспирин, и на 61% — у больных СД-2 [45]. 10,1% пациентов с СД, принявших участие в этом исследовании и получавших плацебо, перенесли ИМ; тогда как среди лечившихся АСК ИМ развился только в 4% случаев. Доказана эффективность применения АСК в качестве меры вторичной профилактики. В упомянутом исследовании ETDRS у больных СД, которым назначали аспирин, частота возникновения ИМ снизилась на 28% [42]. Сходные результаты были получены в другом исследовании, где участвовали 2368 пациентов с СД-2 и коронарной патологией и 8586 пациентов с коронарными нарушениями без СД-2. В конце периода наблюде-

ния (1,5 года) пациенты с СД-2 имели существенно более выраженный эффект от приема АСК; в группе СД-2, прием АСК позволил предотвратить 5 сердечно-сосудистых смертей на каждую 1 тыс. леченных больных, а в группе без СД-2 этот показатель составил лишь 2,1. В целом уровень общей смертности был равен 18,4% и 26,2% соответственно [46].

По-видимому, при ведении больных артериальной гипертензией (АГ) АСК должна рассматриваться в большинстве случаев как неотъемлемая часть комбинированной терапии. В исследовании HOT с участием 18790 пациентов с уровнем диастолического артериального давления 100–110 мм рт. ст., при назначении аспирина наряду с антигипертензивной терапией риск возникновения ССЗ снизился дополнительно на 15%, в т.ч. ИМ — на 36% [47]. Указный успех, по мнению авторов, был бы невозможен без достижения целевых уровней АД при назначении только антигипертензивной терапии.

В настоящее время большинством международных рекомендаций признана целесообразной профилактическая доза АСК — 75–150 мг/сут., при высоком риске ТЭО — 325 мг/сут., как обладающие наилучшим соотношением эффективности/безопасность. Несмотря на то, что в некоторых рандомизированных исследованиях проведены сравнения эффективности АСК в дозах < 75 и ≥ 75 мг/сут., и эти сравнения не выявили достоверных различий между результатами двух режимов назначения АСК, эффективность АСК в дозах < 75 мг/сут. гораздо менее изучена, чем эффективность АСК в дозе ≥ 75 мг/сут. Поэтому вопрос о том, являются ли дозы АСК < 75 мг/сут. также эффективны, как и дозы АСК ≥ 75 мг/сут. остается открытым. В то же время назначение высоких доз АСК (> 500 мг) не выявило особых преимуществ по сравнению с меньшими [5,6,15,36,39,42]. По данным мета-анализа снижение риска ССО на фоне применения АСК в дозе 500–1500 мг/сут. составило 19%, в дозе 160–325 мг/сут. — 26% и в дозе 75–150 мг/сут. — 32% [15]. Одновременно на фоне применения доз < 75 мг/сут. АСК отмечен меньший эффект — снижение риска на 13% (p=0,05). Результаты ряда других аналитических работ также подтвердили, что минимальная эффективная доза АСК при многих заболеваниях, являющихся показаниями к ее применению, составляет 75 мг/сут., причем ее повышение обычно не увеличивает эффективность [5,42].

Показательным примером эффективности малых доз АСК может служить исследование «Dutch» TIA (Dutch Transient ischemic Attacks) [48], в котором по данным, полученным из 60 больниц Голландии, был сопоставлен эффект АСК в дозах 30 и 300 мг/сут. у 3131 больного, перенесшего ТИА или нетяжелый ИИ. Статистически достоверных различий частоты сосудистой смерти, инсульта или ИМ между группами не обнаружено.

АСК блокирует лишь один путь активации тромбоцитов — связанный с ингибированием ЦО. В последние годы появились новые пероральные препараты, тормозящие аденозиндифосфат (АДФ)-зависимую активацию ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов — тиклопидины [49].

Роль тиклопидина при вторичной профилактике ИМ была изучена в исследовании STAMI (Ticlopidine vs aspirin after myocardial infarction) — двойном слепом, многоцентровом исследовании, включавшем 1470 больных острым ИМ, лечившихся в остром периоде с помощью тромболитической терапии (ТЛТ). 736 больных после выписки из стационара продолжали получать АСК (160 мг/сут.), 734 больных — тиклопидин (500 мг/сут.). Исследование продолжалось 6 месяцев, конечными точками служили ИМ, инсульт, стенокардия с документированной ишемией миокарда, сердечно-сосудистая смерть, смерть от всех причин. Частота всех учитываемых событий в обеих подгруппах составила 8%, т.е. эффективность АСК и тиклопидина после перенесенного ИМ не отличалась [50].

Сравнительное изучение эффективности АСК и клопидогреля проведено в международном, двойном слепом исследовании CAPRIE (Clopidogrel vs aspirin in Patients at risk of ischaemic events). В это исследование были включены 19185 больных с атеросклерозом, перенесших ИИ или ИМ, или имеющие клинически выраженный атеросклероз периферических артерий. В течение 1–3 лет пациенты получали клопидогрель 75 мг/сут. или АСК 325 мг/сут. В группе больных, применявших клопидогрель, ОР ИИ, ИМ или сосудистой смерти оказался несколько ниже, ежегодно указанные события развивались у 5,32% пациентов, принимавших клопидогрель, у 5,83% больных, лечившихся АСК. На фоне терапии клопидогрелем достоверно чаще появлялась кожная сыпь, развивалась диарея, на фоне терапии АСК — чаще встречались жалобы со стороны ЖКТ. В целом, оба препарата хорошо переносились, частота их отмены из-за развития побочных эффектов была одинаковой и не превышала 10% [51].

Результаты исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) и CHARIZMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance) [53] показали, что комбинация клопидогреля и АСК имеет преимущества у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в частности у больных с ОКС без подъемов сегмента ST по сравнению с монотерапией АСК на фоне введения гепарина. В исследовании CHARIZMA больные на базовой терапии аспирином (75–162 мг/сут.) были рандомизированы на группы: клопидогрель 75 мг/сут. (n=7802) или плацебо (n=7801). Больные относились к категории высокого риска: у 78% были выраженные симптомы КБС (37,45%) или цереброваскулярной болезни (27,7%), у 18,2% — ЗПС. В 42%

случаев имели место СД и в 33,% — ожирение. Оказалось, что по первичным конечным точкам (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт) между группами клопидогрель + аспирин и плацебо + аспирин различий не было ($OR=0,93$; $p=0,22$). По вторичным конечным точкам различия были статистически значимыми, но не выраженными — 16,7% vs 17,9% ($OR=0,92$, $p=0,04$) [53].

Большинство клинических исследований свидетельствуют, что комбинация АСК + дипиридамол не превосходит по профилактике сосудистых катастроф монотерапию АСК. Некоторое преимущество этой комбинации продемонстрировано только у пациентов, ранее перенесших ИИ или ТИА.

Побочные эффекты

Аспирин может иметь индивидуальную непереносимость, что приводит к нежелательным осложнениям — аспириновая бронхиальная астма, анемия и агранулоцитоз. Существуют опасения относительно неблагоприятного тератогенного действия, поэтому АСК не назначают женщинам в первом триместре беременности. Однако наиболее частыми осложнениями являются поражения проксимальных отделов ЖКТ. Самые тяжелые из них — это образование острых язв и/или эрозий желудка и 12-перстной кишки с возможностью кровотечения и перфорации. По данным мета-анализа побочных эффектов при лечении нестероидными противовоспалительными средствами аспирин занимает некую промежуточную позицию, уступая первенство по частоте осложнений индометацину, ибупрофену и некоторым другим препаратам [54]. Однако эта проблема достаточно серьезна и для АСК. Мета-анализ 24 рандомизированных, контролируемых исследований с участием ~ 66 тыс. больных показал, что гастроинтестинальные геморрагии встречаются у 2,47% кардиологических больных, леченных АСК и только у 1,42% получавших плацебо: OR 1,68 (95% ДИ 1,51-1,88) [55].

Испанские исследователи [56] проанализировали 2105 случаев острого кровотечения или перфорации у больных, поступивших в мадридские больницы за пять лет и сравнили их с 11500 контрольных случаев. В первой группе 287 человек (13,6%) длительно принимали аспирин, а во второй группе — 837 (7,3%); OR тяжелых желудочно-кишечных осложнений оказался равным 2,0 (1,7-2,3). Примечательно, что для лиц, лечившихся кишечнорастворимыми формами лекарства, OR составил 2,3 (1,6-3,2), а для лиц, принимавших обычный аспирин, — 1,9 (1,6-2,3); различия недостоверны. Зависимости от дозы лекарства в диапазоне 75-300 мг/сут. различий также не выявлено. Авторы отмечают, что наиболее опасным в плане указанных осложнений является период первых двух месяцев лечения ($OR=4,5$; 2,9-7,1). Таким образом, это исследование убедительно показало, что прием

препаратов АСК в низкой дозе (75 мг/сут.) и таблеток со специальным кишечнорастворимым покрытием не гарантирует от опасных желудочно-кишечных осложнений. Более того, есть данные другого мета-анализа, показывающие, что применение таблеток аспирина в низких дозах и с кишечнорастворимой оболочкой даже увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений примерно втрое [57].

Следует иметь ввиду, что помимо риска кровотечений, который повышен при язвенной болезни в анамнезе, у пожилых больных, при одновременном приеме других ulcerогенных препаратов (резерпин, кортикостероиды) частой клинической проблемой при назначении АСК являются такие побочные эффекты со стороны ЖКТ, как эрозивный гастродуоденит и диспепсические симптомы. Эти симптомы в настоящее время принято трактовать как проявление гастро-эзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Проявлениями ГЭРБ являются кардиалгии, тахикардия, нарушения внутрисердечной, в т.ч. атриовентрикулярной проводимости, одышка, потливость, чувство жара или озноба, эмоциональная лабильность, головокружение, головная боль, которые, по сути, свидетельствуют о вегетативной дисфункции в ответ на регургитацию желудочного содержимого в пищевод. Загрудинная локализация боли при ГЭРБ может привести к диагностическим ошибкам. У многих больных ГЭРБ сочетается с КБС, и тогда боли у таких больных могут быть истинно коронарного и псевдокоронарного генеза. Характер, а подчас и локализация болей, при этих заболеваниях имеют весьма большое сходство, а нередко ГЭРБ провоцирует приступ стенокардии.

Хотя применение АСК может спровоцировать ГЭРБ, обнадеживают данные о том, что такая терапия уменьшает вероятность заболевания аденокарциномой пищевода. В эпидемиологическом исследовании ирландских онкологов показано, что использование аспирина и других противовоспалительных средств ассоциировалось с уменьшением риска болезни, известной как «пищевод Баррета» (доброкачественная гиперплазия нижнего сегмента слизистой пищевода), а также аденокарциномы пищевода. Для указанных заболеваний OR в связи с лечением АСК составлял 0,53 (0,95% ДИ 0,31-0,90) и 0,57 (0,95% ДИ 0,36-0,93) [58].

Что касается терапии со стороны расстройств ЖКТ, индуцированных АСК, то их можно эффективно лечить теми же препаратами, что и язвенную болезнь, и ГЭРБ. Как правило, рубцевание язвы происходит быстрее после отмены АСК, при этом условия сроки рубцевания аналогичны срокам рубцевания при язвенной болезни — на 4-8 неделе лечения. Значительно труднее добиться рубцевания язвы и клинического улучшения при продолжении приема самого ulcerогенного фактора, в данном случае АСК. Клинические проявления ГЭРБ, впрочем как

и язвенной болезни, можно значительно ослабить с помощью антацидов, блокаторов H_2 гистаминовых рецепторов или блокаторов протонной помпы. Для рубцевания язвы необходима комплексная терапия, включающая средства против *H. pylori*.

Создание новых подходов к терапии и профилактике АСК-обусловленных поражений проксимальных отделов ЖКТ — важная задача клиницистов и фармацевтов. В этом плане вызывает интерес препарат Кардиомагнил®, который представляет собой комбинацию АСК в наиболее эффективных и безопасных дозах — 75 или 150 мг/сут. с невсасываемым антацидом — гидроокисью магния.

Цель антисекреторной терапии — уменьшить повреждающее действие кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода. Антацидные препараты нейтрализуют соляную кислоту, инактивируют пепсины, адсорбируют желчные кислоты и лизолецитин, стимулируют секрецию бикарбонатов, оказывают цитопротективное действие, улучшают эзофагеальное очищение и облегчают работу желудка, что способствует повышению тонуса нижнего эзофагеального сфинктера. Для лечения ГЭРБ, в т.ч. вызванного приемом АСК, лучше использовать жидкие невсасываемые алюминий и магний, содержащие антациды. Принимать их следует через 1,5–2 ч после еды и на ночь. Невсасываемые антациды являются одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения заболеваний желудка, в т.ч. язвенной болезни. Свой положительный эффект они реализуют, адсорбируя главным образом соляную кислоту, в результате чего пепсин становится неактивным. Гидроокись магния, входящая в состав Кардиомаг-

нила® является быстродействующим антацидом, в отличие, например, от гидроокиси алюминия. При этом гидроокись магния не влияет на всасываемость АСК. Поэтому широкое использование в практике препарата Кардиомагнил®, обладающего отличным соотношением стоимость/эффективность, позволит повысить переносимость АСК у многих пациентов.

Ранее широко использовались блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов: циметидин (I поколение), ранитидин (II поколение), фамотидин (III поколение), низатидин (аксид) (IV поколение) и роксатидин (V поколение). Эти средства эффективно снижают базальную, ночную, стимулированную пищей и лекарственными препаратами, секрецию соляной кислоты в желудке, тормозят секрецию пепсина.

В настоящее время препаратами первого ряда в лечении ГЭРБ, язвенной болезни и эрозивного гастрита являются ингибиторы протонной помпы (фермента H^+ , K^+ -АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и являющегося последним этапом в процессе синтеза соляной кислоты). Накапливаясь в секреторных канальцах париетальной клетки, ингибиторы протонной помпы конвертируются в сульфонамидные производные и, связываясь посредством ковалентной связи с молекулами цистеина H^+ , K^+ -АТФазы, необратимо блокируют фермент и синтез HCl , вне зависимости от природы стимулирующего фактора, в т.ч. у больных, леченых АСК. Понимая это обстоятельство, следует помнить, что в большинстве случаев Кардиомагнил® обеспечивает оптимальное соотношение стоимость/эффективность.

Литература

- Levy D, Garrison R, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Eng J Med* 1990; 322: 1561–6.
- Lip GYH, Blann AD. Does hypertension confer a prothrombotic state? *Circulation* 2000; 101: 218–20.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Eng J Med* 1992; 329: 381–6.
- Ridker PM. The pathogenesis of atherosclerosis and acute thrombosis: relevance to strategies of cardiovascular prevention. In: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH, eds. *Prevention of Myocardial Infarction*. N-Y, Oxford University Press, 1996: 32–54.
- Wong ND, Ridker PM. Thrombosis, inflammation, and infection. In: *Preventive cardiology. A Practical Approach*, 2nd edition, Wong ND, Black HR, Gardin JM, eds. McGraw-Hill Co. Inc., 2005; 321–37.
- Dalen JE, Aspirin to Prevent Heart Attack and Stroke: What's the Right Dose? *Am J Med* 2006; 119(3): 198–202.
- Metha J, Metha P. Platelet function studies in heart disease. VI. Enhanced platelet aggregate formation activity in congestive heart failure. *Circulation* 1979; 60: 497–503.
- Patrono C. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72: 1177–84.
- Heavy DJ. Aspirin causes short-lived inhibition of bradykinin-stimulated prostacyclin production in man. *Nature* 1985; 318: 186–8.
- Davie AP, Love MP, McMurray JV. Even low dose aspirin inhibits arachidonic acid-induced vasodilatation in heart failure. *Clin Pharm Ther* 2000; 67: 530–7.
- Cleland JGF. Anticoagulant and antiplatelet agents. In: Poole-Wilson P, Collucci WS, Massie BM et al. (eds.): *Heart Failure*, 1st ed. London, Churchill Livingstone, 1997; 759–73.
- Cleland JGF. Aspirin. In: D.L. Mann. *Heart Failure*, 2004, Elsevier Inc.; 660–9.
- Jansson J-H, Nilsson TK, Jonson O. Von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulphate predict cardiovascular death in 10-year follow-up of survivors of acute myocardial infarction. *Heart* 1998; 80: 334–7.
- Grosser N, Schröder H. Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1345–8.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration Group. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2i: 349–60.
- Chadow HL, Feit A, Rafii S. Ischemic heart disease. In: "Hypertension" ed/ by S. Oparil & M.A. Weber; W.B. Saunders Co., 2000, pp 539–46.

18. Rasoul S, Ottervager JP, de Boer M-J, et al. A comparison of dual vs. triple antiplatelet therapy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results of the ELISA-2 trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 1401-7.
19. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veteran Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
20. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1988; 336: 827-30.
21. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahanmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
22. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins — implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
23. Kearney D, Fitzgerald D. The antithrombotic effects of statins. *JACC* 1999; 33: 1305-7.
24. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and deaths with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
25. Sacs FM, Pfefer MA, Moye LA, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events trial investigator. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-19.
26. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, et al. Effect of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderate elevated serum cholesterol levels: the regression Growth Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
27. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, et al. Pravastatin limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *JACC* 1995; 26: 1133-9.
28. Crouse Jr, Bytton RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipid, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-9.
29. Hennekens CH, Sacks FM, Tonkin A, et al. Additive benefits of pravastatin and aspirin to decrease risks of cardiovascular disease. Randomized and observational comparisons of secondary prevention trials and their meta-analyses. *Arch Intern Med* 2004; 164: 40-4.
30. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European stroke prevention study-2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
31. Urbano LA, Bogousslavsky J. Antiplatelet drugs in ischemic stroke prevention: from monotherapy to combined treatment. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(Suppl 1):74-80.
32. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
33. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low doses of aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1988; 351: 1755-62.
34. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
35. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-9.
36. Steering Committee of the physicians' Health Study Group. Final report of the aspirin component of the on going physicians' health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
37. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-6.
38. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-20.
39. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
40. The ACC/AHA Task Force for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. *JACC* 1998; 32(5): 1486-580 & ACC/AHA Task Force Practice Guidelines 2000.
41. Balsano F, Viola F, ADEP Group. Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease. A double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1993; 87: 1563-9.
42. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: pulmonary embolism prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295-302. [Medline].
43. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study. *JAMA* 1992; 268: 1292-300.
44. Chew EY, Klein ML, Murphy RP, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 525.
45. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes (Technical review). *Diabet Care* 1997; 20: 1767-71.
46. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
47. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
48. The Dutch TIA Study Group. The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke. *Stroke* 1988; 19(4): 512-7.
49. Behan MWH, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgraduate Medical J* 2004; 80: 155-64.
50. Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E, et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. *JACC* 2001; 37(5): 1259-65.
51. CAPRIE Study Group. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Final results *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-39.
52. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706-17.
53. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
54. Henry D, Lim LLY, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual NSAIDs. Results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996; 312: 1563-6.
55. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *Brit Med J* 2000; 321: 1183-7.
56. Abajo F J, Rodriguez L A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations *BMC. Clin Pharmacol* 2001; 1: 1-9.
57. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413-6.
58. Anderson LA, Johnston BT, Watson RGP, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Esophageal Inflammation-Metaplasia-Adenocarcinoma Sequence. *Cancer Research* 2006; 66: 4975-82.

Получили 07/07-2006

Препараты ω 3-полиненасыщенных жирных кислот как средство профилактики сердечно-сосудистых осложнений

К.А. Талицкий, Ю.А. Карпов

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

ω 3-polyunsaturated fatty acid medications in cardiovascular event prevention

К.А. Talitsky, Yu.A. Karpov

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о существовании обратной зависимости между содержанием ω 3-полиненасыщенных жирных кислот (ω 3-ПНЖК) в рационе и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Увеличение потребления ω 3-ПНЖК за счет модификации диеты или применения содержащих их препаратов снижает смертность у больных ССЗ. Клиническая эффективность препарата ω 3-ПНЖК Омакор® была доказана в крупнейшем, проспективном исследовании при изучении влияния ω 3-ПНЖК на прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) – GISSI-Prevenzione. 11323 больных с недавним (<3 месяцев) анамнезом инфаркта миокарда (ИМ) на фоне современной терапии, рандомизированно получали 1 г/сут. концентрата ω 3-ПНЖК, либо 300 мг/сут. витамина Е (α -токоферола), либо сочетание ω 3-ПНЖК и витамина Е, либо плацебо (контрольная группа). Период наблюдения в среднем составил $44 \pm 5,4$ месяца. Только у больных, принимавших Омакор®, к концу исследования снизились: общая смертность на 21%, сердечно-сосудистая смертность на 30% и риск внезапной смерти (ВС) на 44% по сравнению с группой плацебо. Положительное влияние терапии ω 3-ПНЖК проявилось довольно быстро: снижение общей смертности в группах ω 3-ПНЖК становилось статистически значимым уже через 3 месяца наблюдения, а через 4 месяца наблюдения риск ВС достоверно уменьшился на 53%. ω 3-ПНЖК оказывают плеiotропное позитивное воздействие на организм, наибольшее клиническое значение имеет их способность снижать частоту ВС у больных после перенесенного ИМ.

Ключевые слова: ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты; инфаркт миокарда; внезапная смерть; сердечно-сосудистые осложнения; первичная и вторичная профилактика.

Multiple population studies have demonstrated an inverse relationship between dietary content of ω 3-polyunsaturated fatty acids (ω 3-PUFA) and cardiovascular disease (CVD) risk. Increased consumption of ω 3-PUFA, due to diet modification or supplement intake, was associated with decreased mortality in CVD patients. Clinical effectiveness of ω 3-PUFA medication, Omacor®, was demonstrated in the largest, prospective trial on ω 3-PUFA and prognosis in coronary heart disease (CHD) – GISSI-Prevenzione. In total, 11323 patients diagnosed with myocardial infarction (MI) in less than 3 previous months and receiving modern therapy, were randomized to 1 g/d of concentrated ω 3-PUFA, or 300 mg/d of vitamin E (α -tocopherol), or ω 3-PUFA and vitamin E combination, or placebo (control group). Mean follow-up period lasted for $44 \pm 5,4$ months. By the end of the study, only in participants receiving Omacor®, total mortality decreased by 21%, cardiovascular mortality – by 30%, and sudden death (SD) risk – by 44%, comparing to placebo group. Benefits of ω 3-PUFA treatment manifested relatively early: total mortality decrease was statistically significant after 3 months, and after 4 months SD risk significantly reduced by 53%. ω 3-PUFA demonstrated positive pleiotropic action, with post-IM SD rate decrease as the most important clinical effect.

Key words: ω 3-polyunsaturated fatty acids; myocardial infarction; sudden death; cardiovascular events; primary and secondary prevention.

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 414-72-77, 414-68-46
e-mail: karpov.cardio@mtu-net.ru

ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты (ω 3-ПНЖК) — естественный компонент пищи. Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о существовании обратной зависимости между содержанием ω 3-ПНЖК в рационе и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Недавно было показано, что увеличение потребления ω 3-ПНЖК за счет модификации диеты или применения пищевых добавок значимо снижает смертность у больных ССЗ. В данном обзоре рассмотрены основные перспективы применения ω 3-ПНЖК в кардиологии.

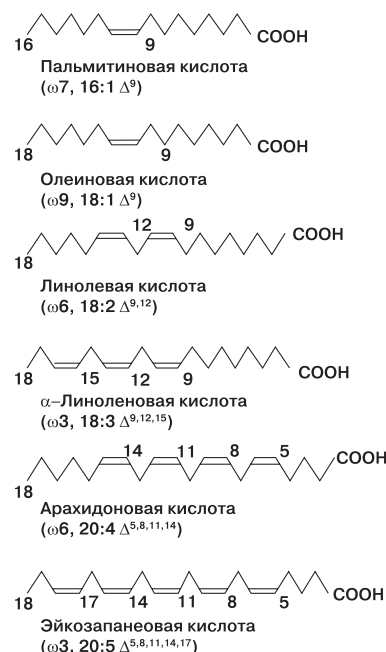
ПНЖК: структура, функция, патофизиология

Ненасыщенные жирные кислоты (ЖК), в отличие от насыщенных, содержат одну или несколько двойных углерод-углеродных (С-С) связей в своем углеводородном радикале, что определяет конформационные особенности их молекул и более низкую температуру плавления, чем у насыщенных ЖК. Ненасыщенные ЖК входят в состав клеточных мембран и играют важную роль в поддержании их текучести. Это свойство клеточных мембран необходимо для обеспечения трансмембранного транспорта, нормальной работы мембранных рецепторов и ферментов. Ряд ПНЖК, т.е. ненасыщенных ЖК, содержащих две и более двойных С-С связи в своей молекуле, являются предшественниками эйкозаноидов — простагландинов (PG), тромбоксанов (TX), лейкотриенов (LT). Номенклатура ПНЖК основана на определении положения двойных связей в углеводородном радикале. Двоеточие разделяет число атомов углерода и количество двойных связей, цифра при Δ показывает удаление двойной связи от карбоксильного остатка (т.е. первого атома углерода), а цифра при ω указывает на положение двойной связи относительно «дистального» конца углеводородного радикала (т.е., последнего атома углерода, расположенного с противоположной стороны от карбоксильного остатка). Например, арахидоновая кислота имеет номенклатуру « ω 3, 20:4, Δ -5,8,11,14». Наиболее физиологически значимые ненасыщенные ЖК представлены на рисунке 1.

Часть ненасыщенных ЖК могут синтезироваться в клетке из насыщенных, однако в связи с отсутствием в организме ферментов, способных формировать двойные связи дальше 9-го атома углерода от карбоксильного остатка (Δ 9), некоторые ПНЖК являются незаменимыми компонентами пищи. К числу незаменимых относятся линолевая (ω 6 18:2 Δ 9,12), α -линоленовая (ω 3 18:3 Δ 9,12,15) и арахидоновая кислоты. «Незаменимые» ЖК подвергаются в организме дальнейшим превращениям, например, эйкозопентаеновая (ЭПК) и докозгексаеновая (ДГК) кислоты могут образовываться из α -линоленовой кислоты, а арахидоновая — из линолевой. При этом расположение двойных связей дистальнее

Δ 9 остается неизменным, в связи с чем становится возможным классифицировать ПНЖК на ω 3- и ω 6-семейства, которые отличаются как по происхождению, так и по своему влиянию на организм.

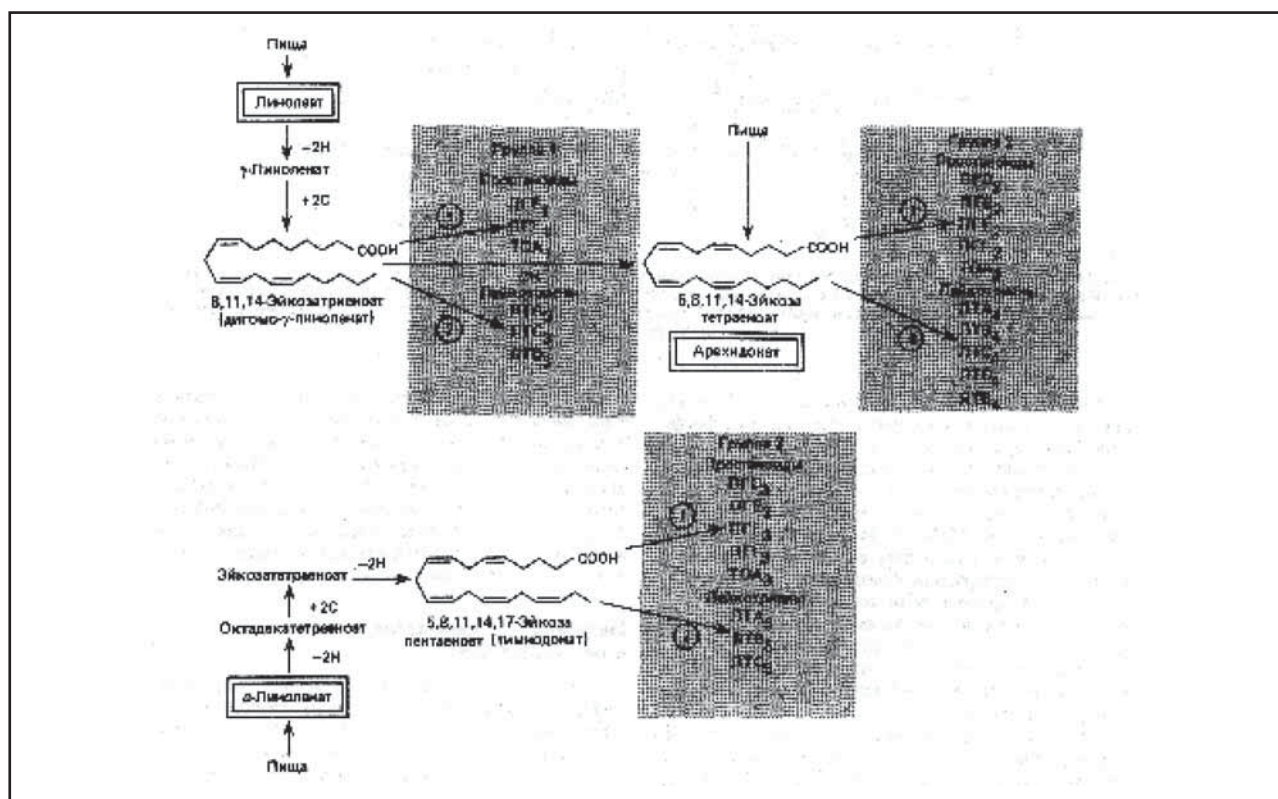
Арахидоновая кислота и ЭПК конкурируют друг с другом за ферменты синтеза эйкозаноидов — циклооксигеназу и липоксигеназу, в тромбоцитах и лейкоцитах. Известно, что PGF_3 и TXA_3 , образующиеся из ЭПК (ω 3), являются более слабыми вазоконстрикторами, медиаторами воспаления и индукторами агрегации тромбоцитов, чем PGF_2 и TXA_2 , синтезирующиеся из арахидоновой кислоты (ω 6). В то же время, PGI_3 (метаболит ЭПК) — столь же мощный вазодилатор и антиагрегант, как и простагландин PGI_2 (метаболит арахидоновой кислоты). Таким образом, спектр биологических эффектов эйкозаноидов, образующихся из ω 3-ПНЖК, характеризуется преобладанием противовоспалительного, антиагрегационного и вазодилатирующего действия, в отличие от эйкозаноидов, синтезирующихся в классическом каскаде арахидоновой кислоты (рисунок 2). ДГК уменьшает сродство рецептора $\text{TXA}_2/\text{PGH}_2$ тромбоцитов к своим лигандам. Соотношение концентраций ω 6- и ω 3-ПНЖК (отношение ω 6/ ω 3) в рационе независимо коррелирует с риском ишемической болезни сердца (ИБС) и атеротромботических осложнений.



Примечание: нумерация атомов углерода начинается с карбоксильного конца (COOH); числа при ω указывают на удаление двойной связи от концевой метильной группы углеводородного радикала жирной кислоты; ЖК, отмеченные звездочкой (*), являются незаменимыми.

Рис. 1 Структуры некоторых ненасыщенных ЖК.

α -линоленовая кислота содержится в овощах (преимущественно в листьях) и фруктах, хлебе из непросеянной муки, грецких орехах, некоторых



Примечание: 1 — циклооксигеназный путь, 2 — липоксигеназный путь; ПГ — простагландин, ТО — тромбоксан; цифры около сокращенного названия эйкозаноида указывают на число двойных связей в молекуле.

Рис. 2 Группы эйкозаноидов и пути их биосинтеза.

растительных маслах (соевом, льняном, рапсовом). Главным источником ЭПК и ДГК служит рыба, а ω 6-ПНЖК — зерновые культуры и большинство растительных масел. Переход первобытных людей от собирательства к земледелию привел к росту потребления зерновых и, соответственно, увеличению содержания ω 6-ПНЖК в рационе. Отношение ω 6/ ω 3 в рационе у аборигенов, занятых собирательством и охотой, чья диета близка к диете первобытного человека, составляет 1:1-4:1. Соотношение ω 6- и ω 3-ПНЖК в рационе европейца колеблется от 15:1 до 20:1, что, наряду с высоким потреблением насыщенных жиров, считают причиной высокой атерогенности западной диеты.

ПНЖК, здоровое питание и первичная профилактика ССЗ

Связь между потреблением ω 3-ПНЖК и снижением ССЗ и смертности впервые была отмечена у эскимосов Гренландии. Несмотря на высокое содержание холестерина (ХС) в рационе, смертность от инфаркта миокарда (ИМ) у эскимосов была в 10 раз меньше, чем у датчан; распространенность атеросклероза брюшной аорты, коронарных и сонных артерий была также значительно ниже. Объяснение состоит в том, что диета эскимосов богата

ω 3-ПНЖК из-за высокого потребления рыбы [2]. Отношение ω 6/ ω 3 в диете эскимосов составило 0,36 (5:14), а в диете датчан 3,33 (10:3).

Низкая частота ССЗ и смертности наблюдаются также в Японии; традиционная японская диета богата рыбой и углеводами, содержит много ω 3-ПНЖК и мало насыщенных жиров. В странах Южной Европы, где широко распространена богатая ω 3-ПНЖК «средиземноморская» диета с большим содержанием таких источников ω 3-ПНЖК, как рыба, зеленый салат, хлеб из муки грубого помола, грецкие орехи, частота распространения ССЗ заметно меньше, чем в странах Северной Европы.

Известно, что даже небольшое содержание рыбы в рационе (в среднем, 30 г в день), по сравнению с полным ее отсутствием, ассоциируется с более низким (на 50% за 20 лет) уровнем смертности от ИБС [3]. Аналогичные результаты были получены в крупном обсервационном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) и исследовании Seven Countries Study [31]. У лиц, употреблявших рыбу 1-2 раза в неделю, уровни заболеваемости и смертности от ИБС были достоверно ниже, чем у тех, кто не ел рыбы вовсе; наиболее сильные обратные корреляции наблюдали при употреблении жирных сортов рыбы. Снижение риска было независимым от традиционных факторов коронарного

риска. По данным проспективных наблюдений, смертность от ИБС снижалась в основном за счет уменьшения числа случаев внезапной смерти (ВС), при этом уменьшение риска остановки сердца коррелировало с содержанием ω 3-ПНЖК в мембранах эритроцитов. Потребление 5,5 г ω 3-ПНЖК в месяц, что соответствует двум порциям жирной рыбы в неделю, ассоциировалось со снижением риска ВС на 50% [4]. Аналогичный результат был получен в исследовании US Physicians Health Study: уменьшение риска ВС у мужчин без анамнеза ССЗ достигало 52% при употреблении рыбы хотя бы раз в неделю по сравнению с употреблением не чаще 1 раза в месяц, и было прямо пропорционально уровню ω 3-ПНЖК в крови [5].

Протективный эффект ω 3-ПНЖК проявляется как у мужчин, так и у женщин. В исследовании Chicago Western Electric Study у мужчин, съедавших не менее 35 г рыбы в день, по сравнению с теми, кто не ел рыбы, риск смерти от ИБС был ниже на 38%, а риск смертельного ИМ — на 67% [6]. В исследовании Nurses Health Study у женщин, употреблявших рыбу от 1-3 раз в месяц до 5 раз в неделю и более, риск смерти от ИБС был снижен на 21-34% по сравнению с женщинами, употреблявшими рыбу реже 1 раза в месяц; снижение риска было прямо пропорционально частоте употребления рыбы [7].

Употребление рыбы снижает риск не только ИБС, но и инсульта. В исследовании Zutphen Study у мужчин, съедавших 20 г и более рыбы в сутки, риск инсульта был на 51% ниже по сравнению с теми, чье суточное потребление рыбы не превышало указанной величины [8]. В крупнейшем эпидемиологическом исследовании США NHANES у женщин белой расы, употреблявших рыбу чаще 1 раза в неделю, риск инсульта был снижен в 2 раза.

Рыба является главным источником ЭПК и ДГК, которые, традиционно не считаются незаменимыми, поскольку могут синтезироваться в организме из α -линоленовой кислоты. В исследовании Health Professionals Study увеличение потребления α -линоленовой кислоты на 1% ассоциировалось с уменьшением риска ИМ на 59% [9]. α -линоленовая кислота в больших количествах содержится в зеленых овощах, соевом и рапсовом маслах. Тем не менее, недавно было обнаружено, что уровень конверсии α -линоленовой кислоты в ЭПК и ДГК у взрослых достаточно низок — 8% и 0,1-9% соответственно [10]. Между тем, наиболее физиологически активными считают именно ЭПК и ДГК, которые, в частности, конкурируют с ω 6-ПНЖК за ферменты синтеза эйкозаноидов и замещают ω 6-ПНЖК в составе фосфолипидов клеточных мембран. Косвенно это подтверждают противоречивые результаты других испытаний с увеличенным потреблением α -линоленовой кислоты. В Норвежском исследовании по первичной профилактике ИБС 13 тыс. мужчин 50-59 лет в течение 1 года рандомизированно получали 5,5 г/сут. α -линоленовой кислоты

(10 мл льняного масла) либо 10 мл/сут. подсолнечного масла, бедного ω 3-ПНЖК [11]. В исследовании MARGARIN (Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention Study) 282 участника с многочисленными ФР ИБС в течение 2 лет употребляли в пищу маргарин, богатый либо α -линоленовой, либо линолевой кислотой [12]. Достоверных различий по частоте конечных точек между исследуемыми группами не обнаружено. Впечатляющий результат сравнения «средиземноморской» диеты, где ω 3-ПНЖК представлены в основном α -линоленовой кислотой, со стандартной западноевропейской диетой во вторичной профилактике коронарных событий в исследовании Lyon Heart Study [14], вероятно, связан с целым комплексом диетических факторов, а не только с разным потреблением α -линоленовой кислоты: 1,5 г/сут. в «средиземноморской» и 0,5 г/сут. в «западной» диете. «Средиземноморская» диета характеризуется более высоким потреблением рыбы и кур (источников ЭПК и ДГК) по сравнению с западной.

Таким образом, ЭПК и ДГК являются важным компонентом диеты; именно их содержание в рационе в первую очередь связывают с положительным влиянием ω 3-ПНЖК на частоту сердечно-сосудистых событий.

ω 3-ПНЖК во вторичной профилактике коронарных событий

Первым клиническим испытанием, посвященным исследованию свойств ω 3-ПНЖК во вторичной профилактике ССЗ, было рандомизированное, контролируемое исследование (РКИ) DART (Diet And Reinfarction Trial) с участием 2 тыс. пациентов с ИМ в анамнезе. В группе больных, получивших рекомендации увеличить потребление рыбы до 200-400 г в неделю: 2-3 порции рыбы в неделю, что соответствует дополнительным 500-800 мг ω 3-ПНЖК в день, либо принимать рыбий жир в капсулах — 900 мг/сут. смеси ЭПК и ДГК, через 2 года наблюдения смертность от всех причин была ниже на 29%, а сердечно-сосудистая смертность — на 33% по сравнению с больными контрольной группы. При этом обычная для западных стран норма дневного потребления ЭПК и ДГК составляет 100-200 мг. Наименее сильно уменьшалась частота фатальных ИМ, что заставило исследователей предположить, что ω 3-ПНЖК могут способствовать защите миокарда от ишемического повреждения [13].

В Лионском исследовании (Lyon Diet Heart Study) 605 пациентов, перенесших ИМ, были рандомизированы в группы «средиземноморской» диеты, богатой ω 3-ПНЖК (особенно α -линоленовой кислотой) или стандартной диеты, рекомендованной для постинфарктных больных. Через 27 месяцев в группе «средиземноморской» диеты общая смертность была ниже на 70%, а сердечно-сосудистая

смертность — на 76%, чем в контрольной группе [14]. Несмотря на важный практический вывод о пользе «средиземноморской» диеты у больных ИБС после ИМ, данная работа не позволяет судить о вкладе собственно повышенного потребления ω 3-ПНЖК в наблюдаемый эффект. «Средиземноморская» диета отличается от западной не только количеством поступающих в организм ω 3-ПНЖК, но и меньшим содержанием ХС и насыщенных жиров, большим содержанием мононенасыщенных ЖК, а также увеличенным потреблением овощей и фруктов.

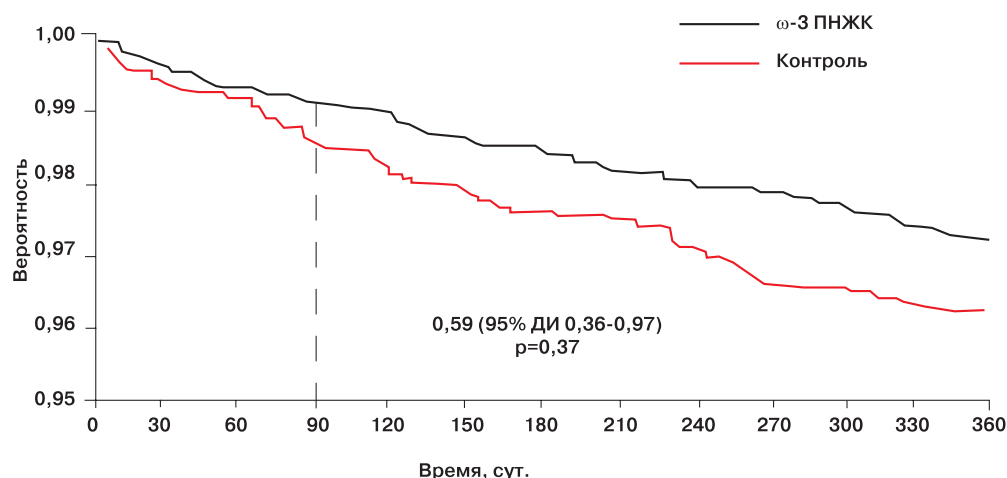
Увеличить содержание ω 3-ПНЖК в рационе можно не только за счет модификации диеты, но и с помощью дополнительного назначения препаратов ω 3-ПНЖК. Такой путь позволяет гарантированно добиться желаемого уровня потребления ω 3-ПНЖК и избавляет пациента от необходимости следовать строгой диете, особенно при желании значительно увеличить поступление ω 3-ПНЖК в организм. Наиболее изученным препаратом ω 3-ПНЖК является Омакор® (Солвей Фарма, Германия). Он представляет собой высокоочищенный концентрат ω 3-ПНЖК; 1 г препарата (1 капсула) содержит 900 мг ω 3-ПНЖК, из которых 46% приходится на ЭПК, а 38% — на ДГК. Такое количество ЭПК и ДГК содержится, например, в 5 г стандартного рыбьего жира, 130 г тихоокеанской сельди, 600 г камбалы, 720 г дальневосточного краба, 1 кг тихоокеанской и 2 кг атлантической трески [31].

Клиническая эффективность концентрата ω 3-ПНЖК Омакора® была доказана в крупнейшем проспективном исследовании, призванном изучить влияние ω 3-ПНЖК на прогноз у больных ИБС, — GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico Prevenzione)

[15]. 11323 больных с недавним (< 3 месяцев) анамнезом ИМ, рандомизированно получали 1 г/сут. концентрата ω 3-ПНЖК, либо 300 мг/сут. витамина Е (α -токоферола), либо сочетание ω 3-ПНЖК и витамина Е, либо плацебо (контрольная группа). Всем больным было рекомендовано придерживаться «средиземноморской» диеты. Период наблюдения в среднем составил $44 \pm 5,4$ месяца. При назначении ω 3-ПНЖК вероятность достижения конечной точки была на 16% ниже, чем в группе плацебо. Частота нефатальных ИМ и инсультов между группами достоверно не различалась. Витамин Е не повлиял на частоту достижения первичной конечной точки (общая смертность, нефатальные ИМ и инсульты) и не давал дополнительных преимуществ при совместном назначении с ω 3-ПНЖК.

Снижение риска ВС под влиянием концентрата ω 3-ПНЖК на 60% было обусловлено влиянием препарата на частоту ВС. Положительное влияние терапии ω 3-ПНЖК проявлялось довольно быстро: снижение общей смертности в группах ω 3-ПНЖК становилось статистически значимым уже через 3 месяца наблюдения, а через 4 месяца риск ВС достоверно уменьшался на 53% (рисунок 3).

У больных, принимавших ω 3-ПНЖК, к концу исследования общая смертность снизилась на 21%, сердечно-сосудистой смертности — на 30% и риск ВС — на 44% по сравнению с больными, использующими плацебо (рисунок 4). Таким образом, лечение 1 тыс. постинфарктных больных в течение 1 года концентратом ω 3-ПНЖК в дозе 1 г/сут. позволит сохранить жизнь 6 больным. Этот эффект сопоставим с действием таких признанных средств вторичной профилактики, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и статины. Поэтому в рекомендациях Аме-



Примечание: различия между группами становились достоверными уже через 3 месяца от начала терапии; ДИ — доверительный интервал

Рис. 3 Снижение смертности у больных, получавших высокоочищенные ω 3-ПНЖК в дозе 1 г/сут. в исследовании GISSI-Prevenzione.

риканской ассоциации сердца (АНА) по лечению ИМ с подъемами ST повышенное потребление ω 3-ПНЖК рекомендовано все больным после ИМ.

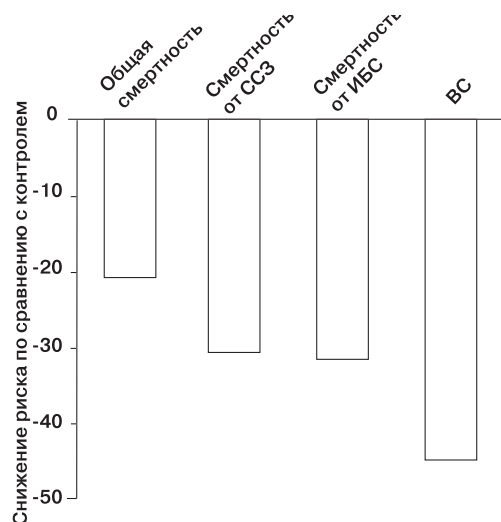


Рис. 4 Уменьшение различных видов смертности у больных, получавших концентрат ω 3-ПНЖК (1 г/сут.), по сравнению с больными, получавшими плацебо, в исследовании GISSI-Prevenzione.

Переносимость Омакора® была отличной, побочными эффектами служили тошнота (1,4%) и диспепсические расстройства (4,9%), что явилось причиной прекращения приема препарата в 3,8% случаев. Эти цифры соответствуют частоте возникновения сухого кашля на фоне приема ИАПФ.

ω 3-ПНЖК могут быть полезны как средства вторичной профилактики после вмешательств на коронарных артериях (КА). В РКИ Shunt Occlusion Trial [16] у 610 пациентов, которым выполнялись операции коронарного шунтирования (КШ), назначение концентрата рыбьего жира в дозе 4 г/сут. достоверно снизило частоту окклюзий венозных шунтов с 33% до 27%. Вероятность окклюзий была обратно пропорциональна уровню ω 3-ПНЖК в крови больных. По-видимому, этот эффект обусловлен антиатеросклеротическими и антитромботическими свойствами ω 3-ПНЖК, реализующимися в пределах сосудистой стенки, и не связан с гиполипидемическим действием ω 3-ПНЖК, поскольку проходимость шунтов не коррелировала со снижением уровня триглицеридов (ТГ) крови, а уровень общего ХС (ОХС) в ходе лечения не менялся. В мета-анализе [17] дополнительный прием препаратов ω 3-ПНЖК ассоциировался с меньшей частотой рестенозов после коронарной ангиопластики на 13%, хотя более поздние исследования не подтвердили этого предположения.

Антиаритмические эффекты ω 3-ПНЖК

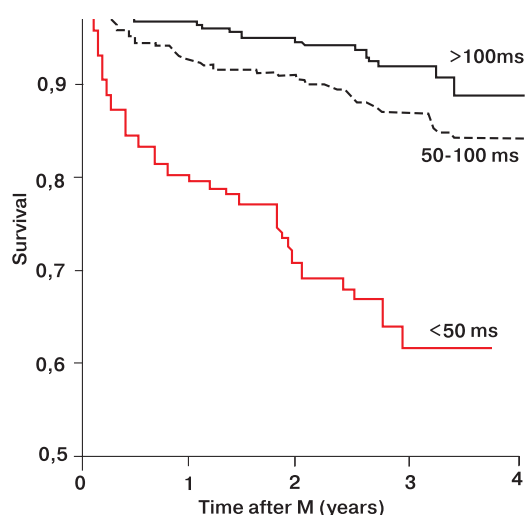
Влияние ω 3-ПНЖК на общую и сердечно-сосудистую смертность в первую очередь связано с их

способностью снижать частоту ВС. Большинство исследователей объясняет это прямым стабилизирующим действием ω 3-ПНЖК на миокард. В работах, выполненных на крысах и собаках, добавление в рацион ω 3-ПНЖК повышало порог фибрилляции желудочков (ФЖ) и снижало риск желудочковых нарушений ритма (ЖНР) при экспериментальной ишемии миокарда. Собакам индуцировали ИМ путем перевязки передней нисходящей КА, а затем моделировали хроническую ишемию миокарда с помощью перемежающейся экстравазальной компрессии огибающей КА. Внутривенное введение ЭПК, ДГК или α -линоленовой кислоты этим собакам предотвращало у них возникновение ФЖ во время тредмилл-теста [18]. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах продемонстрирована способность ЭПК и ДГК угнетать быстрый входящий натриевый ток (эффект был схожим с действием лидокаина), а также предотвращать перегрузку кардиомиоцитов кальцием за счет модулирования активности медленных кальциевых каналов L-типа и активации Са-АТФазы саркоплазматического ретикула. ω 3-ПНЖК также снижают чувствительность миокарда к β -адренергической стимуляции и модулируют активность I_f -каналов, с чем могут быть связаны такие их эффекты, как снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и увеличение вариабельности сердечного ритма (ВСР) [19,20].

В клиническом исследовании на фоне приема ω 3-ПНЖК в дозе 4,3 г/сут. у постинфарктных больных возрастала ВСР [21]. Известно, что низкая ВСР, на что указывает, в частности, снижение интегрального показателя стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов (R-R SDNN) < 50 мс, у больных, перенесших ИМ, является независимым предиктором плохого прогноза, в т.ч. ВС (рисунок 5) [22]. Учитывая продемонстрированное в исследовании GISSI-Prevenzione снижение риска ВС, увеличение показателей ВСР может свидетельствовать о повышении антиаритмической устойчивости миокарда.

Прием концентрата ω 3-ПНЖК (Омакор®) в дозе 2 г/сут., начатый, по меньшей мере, за 5 дней до операции КШ, достоверно снижал частоту возникновения мерцательной аритмии (МА) в послеоперационном периоде. МА была зарегистрирована у 33,3% больных в группе плацебо и у 15,2% в группе Омакора®; влияние на смертность или частоту других послеоперационных осложнений отсутствовало [23]. У больных с желудочковой экстрасистолой (ЖЭС) (не < 2000 ЖЭС в сутки по данным холтеровского мониторирования) назначение ω 3-ПНЖК продемонстрировало антиаритмический эффект [24]. На фоне приема концентрата ω 3-ПНЖК (0,9 г ЭПК + 1,5 г ДГК) у 44% больных количество ЖЭС уменьшилось на $\geq 70\%$; в контрольной группе, получавшей подсолнечное масло, — только у 15% больных. С другой стороны, назначение 1,8 г/сут.

ω 3-ПНЖК 200 больным с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) и эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и/или ФЖ в анамнезе увеличивало частоту срабатывания устройства [25]. Тем не менее, больные с ИКД представляют собой крайне специфическую группу, поэтому при решении вопроса о назначении ω 3-ПНЖК больным без ИКД следует ориентироваться на результаты крупных наблюдений, таких как DART и GISSI-Prevenzione, однозначно продемонстрировавших снижение риска внезапной аритмической смерти, в т.ч. у больных высокого риска. Видимо, ω 3-ПНЖК не следует рассматривать в качестве нового антиаритмического препарата, но, подобно статинам как средство первичной и вторичной профилактики с доказанной эффективностью.



Примечание: низкая величина показателя SDNN является независимым предиктором плохого прогноза [22].

Рис. 5 Связь ВСР и общей смертности у больных, перенесших ИМ.

ω 3-ПНЖК и атеросклероз

Хорошо известно влияние ω 3-ПНЖК на липидный спектр (ЛС) крови. На фоне приема ω 3-ПНЖК (по сравнению с плацебо) наблюдается снижение уровня ТГ в среднем на 25-30%, что сопровождается повышением содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 5-10%, преимущественно за счет слабоатерогенных легких фракций, и повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) на 1-3%. Гипотриглицеридемическое действие ω 3-ПНЖК является дозозависимым, эффективные дозы составляют 3-5 г/сут., что может быть достигнуто только при использовании концентратов ω 3-ПНЖК или препаратов рыбьего жира. Особенно эффективно уменьшается постпрандиальная гипертриглицеридемия (ГТГ), для этого достаточно доз 2 г/сут. Выраженность гиполипидемического действия ЭПК и ДГК, по-видимому, одинакова.

Эффективность Омакора® в терапии гипертриглицеридемии (ГТГ) была показана в ряде плацебо-контролируемых исследований. У больных с тяжелой ГТГ (ТГ ~ 10 ммоль/л) через 4 месяца терапии Омакором® в дозе 4 г/сут. уровень ТГ снизился на 45-50%, ХС ЛВП вырос на 18%, а исходно сниженное содержание ЛНП увеличилось на 32%, однако осталось в пределах нормы (2,8 ммоль/л). Концентрация ОХС снизилась за счет уменьшения содержания липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Эффективность дозы Омакора® 2 г/сут. в отношении ГТГ была в половину меньше, чем дозы 4 мг/сут., уровень ХС ЛНП достоверно не повышался, а влияние на ХС ЛВП было одинаковым [27]. Лечение хорошо переносилось на протяжении всего исследования (6-10 месяцев), из побочных эффектов иногда наблюдали отрыжку.

Таким образом, препараты ω 3-ПНЖК являются эффективным средством лечения ГТГ. В связи с хорошей переносимостью и отсутствием значимых побочных эффектов ω 3-ПНЖК перспективны для совместного применения с другими гиполипидемическими средствами, например статинами. Необходимость подобной комбинации может возникнуть при тяжелых комбинированных гиперлипидемиях (ГЛП), когда применение статинов даже в высоких дозах не позволяет достичь целевого уровня ТГ. Высокоэффективная в таких случаях комбинация статинов с фибратами или никотиновой кислотой сопряжена с повышенным риском миопатии и поражения печени. В таких случаях сочетание статинов с ω 3-ПНЖК зачастую может стать средством выбора. Пациентам с ГЛП IIb, получающим симвастатин в дозе 10-40 мг/сут. и имеющим уровень ТГ крови > 2,3 ммоль/л, назначали Омакор® в дозе 4 г/сут. либо плацебо. Применение Омакора® в течение 24 недель, в отличие от плацебо, позволило снизить содержание ТГ на 28,5%, а ХС ЛОНП — на 47,1%. Достигнутый эффект был стабильным в течение еще 24 недель открытого наблюдения. Переносимость терапии была отличной. У больных сахарным диабетом (СД) прием Омакора® не ухудшал контроль гликемии и не влиял на уровень гликированного гемоглобина [28].

В настоящее время в Японии продолжается крупномасштабное (> 18 тыс. участников, из них > 12 тыс. — женщины) испытание комбинированной терапии статинами и ЭПК у больных с сочетанной ГЛП в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [29].

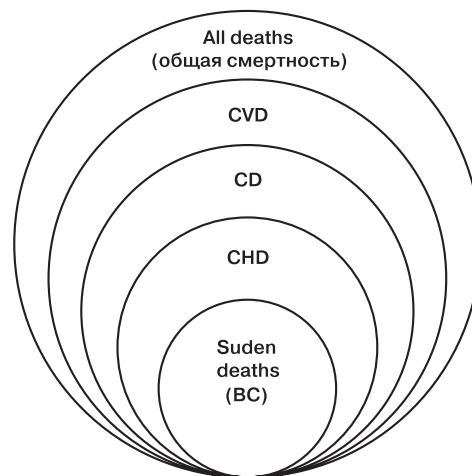
Несмотря на то, что для получения гиполипидемического эффекта необходимо применение сравнительно высоких доз ω 3-ПНЖК, их кардиопротективный эффект реализуется уже при приеме в дозе 1 г/сут, как было показано в исследовании GISSI-Prevenzione. В такой дозе ω 3-ПНЖК не оказывают значимого гиполипидемического действия [15].

Снижение содержания ТГ на фоне терапии ω 3-ПНЖК связывают как с увеличением скорости

превращения ЛОНП в липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) и ЛНП, так и с прямым торможением синтеза ТГ, возможно за счет усиления β -окисления ЖК. У экспериментальных животных обнаружили меньшую выраженность коронарного атеросклероза по сравнению с контролем на фоне добавления к рациону ω 3-ПНЖК, хотя результаты клинических работ противоречивы. В одном исследовании с ангиографическим контролем применение ω 3-ПНЖК в дозе 1,5-3 г/сут. по сравнению с плацебо ассоциировалось с достоверным уменьшением прогрессирования коронарного атеросклероза [30]; в других работах какого-либо влияния ω 3-ПНЖК на прогрессирование атеросклероза КА и сонных артерий продемонстрировать не удалось. В многочисленных клинико-экспериментальных работах было показано, что ω 3-ПНЖК улучшают реологические свойства крови, устраняют эндотелиальную дисфункцию, подавляют продукцию воспалительных цитокинов, удлиняют время кровотечения, повышают чувствительность тканей к инсулину [31]. Небольшой антигипертензивный эффект ω 3-ПНЖК — снижение артериального давления (АД) на 5,5/3,5 мм рт.ст. на фоне приема ω 3-ПНЖК в дозе > 3 г/сут., по-видимому, связан с улучшением функции эндотелия и зависит от исходного уровня АД. Влияние ω 3-ПНЖК на свертываемость крови проявляется при их назначении в высоких дозах (4-5 г/сут.) и, прежде всего, связано с угнетением агрегации тромбоцитов, что приводит к небольшому, клинически незначимому увеличению времени кровотечения. Сообщается также о снижении уровней фактора Виллебранда и тромбомодулина, повышении фибринолитической активности крови на фоне терапии высокими дозами ω 3-ПНЖК.

Заключение

ω 3-ПНЖК оказывают плеiotропное позитивное воздействие на организм. Однако наибольшее клиническое значение имеет их способность снижать частоту ВС как в общей популяции, так и у кардиологических больных высокого риска. ВС составляет значительную часть неблагоприятных исходов ССЗ (рисунок 6). ω 3-ПНЖК могут рассматриваться как эффективное, безопасное и доступное средство первичной профилактики ВС. Будучи естественными и, подобно витаминам, незаменимыми компонентами пищи, ω 3-ПНЖК практически лишены побочных эффектов даже при приеме в высоких дозах. Увеличение потребления ω 3-ПНЖК — эффективный способ дополнительно снизить общий сердечно-сосудистый риск. Американская ассоциация сердца и Европейское кардиологическое общество в своих согласительных документах по профилактике ССЗ рекомендуют увеличение потребления рыбы для широкого круга населения.



Примечание: CVD — сердечно-сосудистая смертность; CD — смертность от заболеваний сердца; CHD — смертность от ИБС; BC составляет значительную часть общей и сердечно-сосудистой смертности, вопросы ее первичной профилактики в широкой популяции разработаны относительно слабо.

Рис. 6 Структура смертности населения развитых стран на примере популяции участников исследования GISSI-Prevenzione [15].

Концентраты ω 3-ПНЖК сочетают доказанную эффективность с удобством применения, поскольку для достижения необходимого уровня потребления ω 3-ПНЖК, особенно для вторичной профилактики, нередко требуется значительное изменение привычной диеты.

Гиполипидемическое действие ω 3-ПНЖК также представляет большой интерес. В клинической практике в тех случаях, когда ГТГ не корректируется назначением статинов и изменением диеты, врач зачастую не добавляет второй гиполипидемический препарат (фибраты, никотиновая кислота) из-за опасности серьезных побочных эффектов, неудобства применения (секвестранты желчных кислот) или высокой стоимости (Эзетимиб®). Между тем, при содержании ТГ > 1,5 ммоль/л его повышение на 1 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 4% у мужчин и 38% у женщин [28]. Препараты ω 3-ПНЖК предоставляют возможность эффективного снижения уровня ТГ практически без побочных эффектов. В продолжающемся исследовании AFFORD (The Atorvastatin in Factorial combination with Omega 3 fatty acids in cardiovascular Risk Reduction in patients with type 2 Diabetes) влияние терапии Омакором® 2 г/сут. и комбинации Омакора® с аторвастатином на ЛС у 1 тыс. больных СД в течение 1 года; пациенты групп сравнения получают плацебо либо аторвастатин [1].

Интерес к полученным данным о положительном влиянии ω 3-ПНЖК на течение ИБС в постинфарктном периоде оказалось настолько большим, что за последнее время было инициировано

несколько крупномасштабных клинических исследований с применением Омакора® у больных СД, пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [1]. В исследовании GISSI-HF (GISSI-Insufficienza cardiaca) изучается влияние применения Омакора® vs розувастатина и плацебо на клиническое течение и отдаленные исходы у 8 тыс. больных с ХСН. В исследовании ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) предполагают взять под длительное наблюдение 10 тыс. лиц > 40 лет, страдающих СД без клинических проявлений, и оценить влияние Омакора® и Аспирина на риск ССО. В исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention Trial) на протяжении 5 лет оценивается влияние Омакора® и инсулина гларгина на риск развития ССО у 10 тыс.

больных с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД. Исследование OCEAN (Omacor in Carotid EndArterectomy intervention) призвано оценить эффективность Омакора® 2 г/сут. в течение, как минимум, 7 дней по сравнению с плацебо у больных, которым планируется выполнение каротидной эндартерэктомии. В исследовании Risk and Prevention 15 тыс. лиц с высоким риском ССЗ рандомизированы в группы Омакора® и плацебо; продолжительность наблюдения — 5 лет.

Практическое приложение имеющихся результатов экспериментальных и клинических исследований ω3-ПНЖК даст клиницистам эффективный инструмент для воздействия на сердечно-сосудистый риск, позволив уменьшить число преждевременных смертей у самых разных категорий кардиологических больных, а также в популяции в целом.

Литература

1. Карпов Ю.А. Профилактика осложнений после перенесенного инфаркта миокарда: роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Сердце 2005; 5: 264-6.
2. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in Northwestern Greenland. Am J Clin Nutr 1980; 33: 2657-61.
3. Kromhout D, Bosschier EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. NEJM 1985; 312: 1205-9.
4. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long chain n3- polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. JAMA 1995; 274(17): 1363-7.
5. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al. Blood levels of long chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med 2002; 346(15): 1113-8.
6. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336(15): 1046-53.
7. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA 2002; 287(14): 1815-21.
8. Keli SO, Feskens EJ, Kromhout D. Fish consumption and risk of stroke: the Zutphen Study. Stroke 1994; 25: 328-32.
9. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort study in the United States. BMJ 1996; 313(7049): 84-90.
10. Williams CM, Burdge G. Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources. Proc Nutr Soc 2006; 65(1): 42-50.
11. Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J, et al. A controlled trial of the effect of linolenic acid on the incidence of coronary artery disease. The Norwegian vegetable oil experiment of 1965-66. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1968; 105(Suppl): 1-20.
12. Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, et al. Effect of increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) Study. Am J Clin Nutr 2002; 75(2): 221-7.
13. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet 1989; 2(8666): 757-61.
14. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99(6): 779-85.
15. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 2002; 105(16): 1897-903.
16. Eritland J, Arnesen H, Gronseth K, et al. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass grafts patency. Am J Cardiol 1996; 77(1): 31-6.
17. Gapinski JP, VanRuiswyk JN, Heudebert GR, Schectman GS. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty: a meta-analysis. Arch Intern Med 1993; 153(13): 1595-601.
18. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced sudden cardiac death by pure n-3 polyunsaturated fatty acids. Lipids 1997; 32(11): 1161-8.
19. Leaf A, Xiao YF, Kang JX, Billman GE. Membrane Effects of the n-3 Fish Oil Fatty Acids, which Prevent Fatal Ventricular Arrhythmias. J Membr Biol 2005; 206(2): 129-39.
20. Xiao YF, Sigg DS, Leaf A. The Antiarrhythmic Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Modulation of Cardiac Ion Channels as a Potential Mechanism. J Membr Biol 2005; 206(2): 141-54.
21. Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomized controlled trial. BMJ 1996; 312(7032): 677-8.
22. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59(4): 256-62.
23. Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. JACC 2005; 45: 1723-8.
24. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. Am J Cardiol 1995; 76(12): 974-7.
25. Raitt M, Connor WE, Morris C, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized, controlled trial. JAMA 2005; 293(23): 2884-91.
26. Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clin Nutr 1997; 65(5 Suppl): 1645S-54.
27. Harris WS. Nonpharmacological management of hypertriglyceridemia: focus on fish oils. Clin Cardiol 1999; 22(Suppl II): II40-3.

28. Bhatnagar D, Mackness MI, Durrington P, et al. Treatment of mixed hyperlipidemia using a combination of omega-3 fatty acids and HMG CoA reductase inhibitor. Eur Heart J 2001; 3(Suppl D): D53-9.
29. Yokoyama M, Origasa H; JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Am Heart J 2003; 146(4): 613-20.
30. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1999; 130(7): 554-62.
31. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation 2002; 106(21): 2747-57.

Получили 08/08-2006

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подходы к их коррекции в начале XXI века (по материалам регистра REACH)

Е.П. Панченко

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РК НПК Росздрава. Москва, Россия

Cardiovascular risk factors and their control in early XXI century (REACH registry data)

Е.Р. Panchenko

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

Атеротромбоз как термин, указывающий на связь между развитием атеросклероза и тромбообразованием, появился в конце XX века, когда стало очевидно, что возникновение, рост и разрыв атеросклеротической бляшки теснейшим образом связаны с активацией тромбоцитов, каскадом коагуляции и системой фибринолиза. Классическим морфологическим проявлением атеротромбоза является атеросклеротическая бляшка с поврежденной поверхностью, «прикрытой» тромботическими массами, обнаруживаемая морфологами при острых сосудистых катастрофах.

Клинические проявления атеротромбоза в виде разнообразных форм ишемической болезни сердца и мозга, перемежающейся хромоты, абдоминальной жабы являются самой частой причиной смерти населения планеты. В последние десятилетия результаты крупных, рандомизированных исследований и их мета-анализы убедительно продемонстрировали преимущества антитромботической терапии в отношении исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Известно, что тромболитическая терапия, уменьшает смертность от инфаркта миокарда (ИМ) и улучшает исходы больных ишемическим инсультом (ИИ). Гепарины, антагонисты Ха-фактора свертывания крови, непрямые антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты улучшают прогноз больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Все вышеперечисленные препараты рекомендованы национальными научными обществами врачей разных стран для лечения и вторичной профилактики клинической симптоматики атеротромбоза.

Не умаляя значимости рандомизированных, контролируемых исследований, результаты которых

являются доказательной базой при выработке рекомендаций, очевидны их недостатки, заключающиеся, прежде всего, в необходимости строго следовать критериям включения больных и ограниченных протоколом периода наблюдения. С другой стороны, организация медицинских регистров позволяет оценить частоту заболевания, выяснить насколько часто врачи и пациенты следуют рекомендациям в реальной жизни и уточнить частоту последствий заболевания на практике. В начале нынешнего столетия были опубликованы результаты международных регистров, посвященных ОКС, которые позволили оценить реально проводимую терапию у этих больных, а также динамику исходов заболевания на фоне назначенного лечения [1-4].

В январе 2006г были опубликованы первые результаты международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), посвященные оценке классических сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) у больных со «стабильными» проявлениями атеротромбоза и реально проводимой терапии, улучшающей, с точки зрения доказательной медицины, прогноз этой категории пациентов. В отличие от Фремингемского исследования, для регистра REACH характерен широкий охват регионов, включая страны Северной и Латинской Америки, Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Азии и Австралии. Всего в регистр REACH были включены ~ 68 тыс. человек из 44 стран [5].

В регистр REACH вошли больные ≥ 45 лет, имеющие, по меньшей мере, одно из трех «стабильных» проявлений атеротромбоза: ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярную болезнь (ЦВБ),

© Панченко Е.П., 2006
Тел.: (495) 414-63-04

атеросклероз периферических артерий (АПА). Кроме того, в регистр включали пациентов, имеющих не <3 из ниже перечисленных ФР: возраст ≥ 65 лет для мужчин и ≥ 70 лет для женщин, курение >15 сигарет в день, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия (ГХС), диабетическую нефропатию, артериальную гипертонию (АГ), лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$, бессимптомные стенозы сонных артерий $> 70\%$ или наличие $\geq$ одной атеросклеротической бляшки в сонных артериях.

За период с декабря 2003г по август 2004г в регистре оказались 67888 больных, соответствующих критериям включения. ИБС была у 40258, 18843 пациента страдали ЦВБ, 8273 больных имели АПА, всего больных с клиническими симптомами атеротромбоза — 55499. Наличие > 3 перечисленных выше ФР послужило основанием для включения в регистр 12389 человек. Врачи из Российской Федерации также участвовали в составлении регистра и включили в него 999 больных. Данные по российским больным в настоящее время анализируются и в дальнейшем будут опубликованы.

Средний возраст пациентов составил 68,1 лет, мужчин было 63,7%. Среди классических, модифицируемых ФР, наиболее частыми были АГ (81,8%), ГХС (72,4%) и СД (44,3%). Избыточная масса тела (МТ) отмечена у 20,4%, а критериям ожирения соответствовали 26,6% больных, включенных в регистр.

Частота СД у лиц с ФР оказалась существенно выше, чем у больных с симптомами атеротромбоза — 74,9% и 37,5%, соответственно. Наименьшая частота СД отмечена в Австралии (25%) и странах Восточной Европы (25,7%), наибольшая — в странах Ближнего Востока (49,1%). Кроме этого для стран Восточной Европы была характерна самая высокая частота АГ (85,2%). В странах Северной Америки и Ближнего Востока отмечено превышение 80% барьера в наличии сочетания двух ФР — АГ и ГХС.

Интересными оказались данные о реальном уровне артериального давления (АД), глюкозы крови и содержании ХС у пациентов, включенных в регистр. Величина АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. во время первого визита отмечалась у половины больных, включенных в регистр. У больных, имевших к моменту включения диагноз АГ, это составило 54,9%, но и у лиц без анамнестических указаний на наличие АГ повышение АД отмечено в 27,6% случаев.

У больных без СД гипергликемия натощак (глюкоза крови $\geq 6,99$ ммоль/л) была обнаружена в 4,9% случаев, в то время как нарушение гликемии натощак ($6,99 >$ глюкоза крови $\geq 5,55$ ммоль/л) встречалось значительно чаще — 36,5%.

Уровень ХС $> 5,18$ ммоль/л имел место у 72,4%, включенных в регистр, анализ по регионам показал, что наибольшее количество больных с ГХС проживает в странах Восточной Европы (64,4%), а наименьшее (24,4%) в Австралии.

Характеристика больных по бассейнам поражения оказалась следующей: проявления атеротромбоза в одном сосудистом бассейне имели 65,9% больных. Наиболее частой оказалась ИБС — 44,6%, ЦВБ — 16,7%, изолированный АПА всего в 4,7% случаев. Сочетание поражения двух и более сосудистых бассейнов отмечалось у 15,9% больных.

Избыточную МТ при индексе МТ (ИМТ) = $25 - < 30$ имели 39,8%, ожирение 46,6% больных, включенных в регистр. Среди больных с клиническими симптомами ожирение чаще было распространено в Австралии (55,6%), Северной Америке (51,5%) и Западной Европе (50,3%), минимальная распространенность ожирения отмечена в Японии и Азии — 8,8% и 17,9%, соответственно.

Доля лиц, выкуривающих > 5 сигарет в день, во всей популяции составила 15,3%, однако в странах Восточной Европы и Японии курящих оказалось больше, особенно в группе с ФР, в Восточной Европе — 14,1% и 23,1% соответственно, в Японии 14,7% и 26,3% соответственно.

На заседании Американского Колледжа Кардиологов (АКК) в марте 2006г были доложены первые результаты, касающиеся 12-месячного наблюдения за пациентами, включенными в регистр.

При анализе всей популяции частота основных событий в группах мужчин и женщин оказалась следующей: сердечно-сосудистая смерть (ССС) — 1,6/1,1%; ИМ — 1,2/1%; ИИ — 1,6/1,6%; суммарная частота всех 3 конечных точек за год составила 3,9/3,6%. Обращает на себя внимание, что при «лидирующем» положении мужчин в отношении развития ИМ и СССР, частота ИИ оказалась одинаковой в обеих группах.

Настораживающими оказались данные о распространенности основных сердечно-сосудистых эпизодов в зависимости от возраста больных. Частота СССР, как и следовало ожидать, оказалась наибольшей в группе пожилых пациентов и в возрастных группах 45-60 / 61-70 / 71-80 / >80 лет составила 1,1 / 1,2% / 1,5% / 2,3% соответственно. Аналогичная тенденция была обнаружена при анализе частоты ИМ за год, которая оказалась наибольшей у лиц > 80 лет (1,4%); ИИ оказался «моложе», наибольшая его распространенности — 1,9% была отмечена в группе лиц 45-60 лет при одинаковой частоте распространения 1,5% в остальных возрастных группах.

Как и следовало ожидать, сумма всех событий (ССС+ИМ+ИИ) в течение первого года оказалась выше в группе больных с симптомами заболеваний по сравнению с группой с ФР и составила 3,9% и 1,7% соответственно. Анализ основных событий в зависимости от бассейна поражения, выявил следующие тенденции: наибольшее число ИИ (3,6%) случилось у больных с ЦВБ, а в группах ИБС и АПА 1,4% и 1,7% соответственно. Наибольшее число ИМ в течение года развилось у больных ИБС (1,5%), однако в группе АПА часто-

та ИМ оказалась почти такой же (1,3%), а у больных ЦВБ — 1%.

Сумма всех эпизодов в течение 1 года напрямую связана с распространенностью атеротромботического поражения и в группах ФР, поражения одного, двух- и трех бассейнов составив: 1,5%; 3,4%; 5,7% и 7,1% соответственно. «Лидирующими» по частоте ССС, ИМ и ИИ оказались страны Восточной Европы и Ближнего Востока.

Большой интерес представляют данные о реальном приеме лекарственных препаратов пациентами, включенными в регистр. Анализ всей популяции обнаружил следующую частоту приема медикаментов: статины — 69,4%, аспирина — 67,4%, β -адреноблокаторы (БАБ) — 48,9%, ингибиторы ангиотензин-превращающего эффекта (ИАПФ) — 48,2%, диуретики — 44%, антагонисты кальция (АК) — 37,2%, блокаторы рецепторов к ангиотензину II — 25,4%, нитраты — 24,9%, нестероидные противовоспалительные средства — 11,7%. Среди 31424 пациентов, страдающих СД, 85,9% принимали один и более антидиабетических средств, чаще всего ими оказывались препараты сульфаниламочины (42,7%) и бигуаниды (40%). Среди 8273 пациентов с АПА 28,7% лечились медикаментами, улучшающими микроциркуляцию и периферический кровоток (цилостазол, трентал, буфломедил, нафтидрофурил).

Наиболее распространенными оказались антигипертензивные средства, режим приема которых, по меньшей мере одного из них, у больных ИБС, ЦВБ и АПА составила 97,4%, 94,1% и 92,4% соответственно.

Среди антиагрегантов наиболее часто используется аспирин, его принимали 85,6% больных ИБС, 81,8% больных ЦВБ, 81,7% пациентов с АПА и 53,9% больных из группы ФР. Комбинацию двух антиагрегантов использовали 16,6% пациентов с ИБС и ЦВБ, 14,9% больных с АПА и 2,1% больных, имеющих только ФР.

Регистр позволил оценить географические особенности проводимой терапии. В Японии распространенность статинов была наименьшей и составила всего 44,6%. На выбор лекарственных препаратов влияла специальность врача, например кардиологи чаще, чем врачи других специальностей, назначали аспирин и статины.

Первые результаты анализа регистра показали, что далеко не все больные с проявлениями атеротромбоза получают необходимые им статины и антитромбоцитарные препараты. Кроме того, в случае назначения необходимых, с точки зрения доказательной медицины, препаратов, далеко не у всех больных, можно достичь целевых значений глюкозы, ХС и АД. Многие больные, особенно в странах Северной Америки, имеют повышенную МТ и ожирение, а также не считают для себя возможным оставить привычку курения.

Данные регистра продемонстрировали, что у каждого шестого больного поражается не менее двух сосудистых бассейнов, что указывает на системность поражения атеротромбозом и требует более агрессивного лечения.

В марте 2006г на заседании АКК Cannon Cr, et al. доложили результаты специального анализа включенных в регистр больных ИБС в зависимости от имевшей место в прошлом реваскуляризации миокарда. Оказалось, что среди 40450 больных ИБС 34% перенесли аортокоронарное шунтирование (АКШ), 32% чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), а 34% больных лечились консервативно.

Больные, перенесшие АКШ, были старше, среди них было больше мужчин, и чаще имели СД, чем среди пациентов, перенесших ЧКВ. Возраст мужской пол, СД в группах АКШ и ЧКВ составили: 69,54/ 66,26 лет, 76,88/ 72,36 % и 41,78/ 34,66% соответственно.

Анализ подгрупп больных ИБС показал, что пациенты, перенесшие реваскуляризацию миокарда, оказались более приверженными лечению, чем пациенты, получавшие лекарственную терапию. Частота приема статинов в группах АКШ, ЧКВ и консервативного лечения составила 82%; 81,9% и 64,9% соответственно; БАБ — 64,5; 65,6 и 55,4% соответственно. Большинство (91,4%) больных, перенесших ЧКВ, принимало два антитромбоцитарных препарата, у пациентов, лечившихся консервативно, эта цифра составила 79,5%, а у перенесших АКШ — 86,2%.

По сравнению с антитромбоцитарными препаратами антагонисты витамина К (АВК) больные ИБС принимали существенно реже; обычно это были больные, перенесшие АКШ (16,87%) и относящиеся к группе медикаментозной терапии (13,21%). Частота приема АВК после ЧКВ составила всего 9,95%.

Как и следовало ожидать, среди больных ИБС самыми распространенными ФР оказались АГ, ГХС и СД. Частота АГ оказалась одинаковой в группах АКШ, ЧКВ и консервативного лечения, составив 99%. Больные из группы консервативной терапии чаще использовали в качестве антигипертензивного средства ИАПФ, АК и реже БАБ по сравнению с пациентами, перенесшими реваскуляризацию миокарда.

Наличие ЧКВ или АКШ в анамнезе влияло на приверженность больных ИБС лечению ГХС, 82,8% больных после АКШ и 81,5% больных, перенесших ЧКВ, принимали препараты, снижающие ХС. Среди пациентов, лечившихся консервативно, частота приема препаратов, снижающих уровень ХС, была существенно меньше и составляла 66,4%. Среди липид-снижающих препаратов у всех больных ИБС предпочтение отдавалось статинам.

В лечении СД также были выявлены некоторые отличия, преимущественно лечили СД больные, пе-

ренесших АКШ (41,78%) и в группе медикаментозного лечения (38,12%); пациенты после ЧКВ – в 34,66% случаев. У больных после АКШ для терапии СД чаще использовали инсулин (33,48%) по сравнению с пациентами, перенесшими ЧКВ (26,79%) и лечившимися консервативно (26,83%). Больным после АКШ по сравнению с «консервативной» группой чаще назначали тиазолидионы (18,26% vs 13,08%).

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что больные ИБС, перенесшие АКШ или ЧКВ в наибольшей степени привержены медикаментозной терапии в соответствии с существующими рекомендациями.

Заклячая анализ первых публикаций и выступлений, касающихся регистра REACH, сле-

дует подчеркнуть, что вновь получены данные о том, что атеротромбоз является генерализованным заболеванием, поражающим все сосудистые бассейны. Отчетливо обозначилась проблема недостаточного лечения больных с проявлениями атеротромбоза: 15-18% больных с клиникой атеротромбоза не получают антитромбоцитарные препараты, из них 24% больных ИБС, 43% пациентов с ЦВЗ и 36% больных с АПА не используют статины. Все вышеперечисленное указывает на недостаточную информированность населения и врачей в отношении риска, связанного с атеротромбозом и диктует необходимость объединения усилий специалистов, занимающихся сосудистой патологией.

Литература

1. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results from CEUSADE QUALITY Improvement Initiative. JAMA 2004; 292: 2096-104.
2. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am J Cardiol 2002; 90: 358-63.
3. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, et al. The European Network for Acute Coronary Treatment (ENACT) study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2000; 21: 1440-9.
4. Eagle KA, Kline-Rogers E, Googman SG, et al. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. Am J Med 2004; 117: 73-81.
5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295: 180-9.

Поступила 31/07-2006

Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин)

Р.Г. Оганов, Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Statinotherapy – the paradigm of prevention and treatment of atherosclerotic pathology (focus on atorvastatin)

R.G. Oganov, D.M. Aronov, M.G. Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В статье обсуждаются перспективы применения статинов в целях вторичной профилактики, отмечается их высокая эффективность за счет выраженной гиполипидемической активности и множественности плеiotропных эффектов.

Цель. Изучить гиполипидемическую активность и безопасность генерика аторвастатина (Липтонорма®) в сравнении с оригинальным препаратом аторвастатина – Липримаром®.

Материал и методы. 30 больных ИБС и гиперхолестеринемией (ГХС) рандомизированно получали в течение 12 недель оригинальный аторвастатин и его генерик. У пациентов определяли содержание липидов крови, печеночных ферментов и креатинфосфокиназы.

Результаты. Уровни общего холестерина (ОХС) в группах Липтонорма® и Липримара® снизились с $7,7 \pm 1,25$ ммоль/л до $4,4 \pm 0,8$ ммоль/л и с $6,9 \pm 1,3$ до $4,6 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно; ХС липопротеидов низкой плотности – с $5,4 \pm 1,4$ до $2,7 \pm 0,7$ и с $4,7 \pm 1,3$ ммоль/л до $2,7 \pm 0,7$ ммоль/л соответственно; триглицеридов с $1,7 \pm 0,7$ ммоль/л до $1,2 \pm 0,3$ ммоль/л и с $1,9 \pm 1,0$ до $1,2 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно. Содержание ХС липопротеидов высокой плотности увеличилось в обеих группах с $1,03 \pm 0,25$ до $1,13 \pm 0,21$ и с $1,32 \pm 0,31$ до $1,37 \pm 0,28$ ммоль/л соответственно. Динамика липидных показателей к концу исследования была высоко достоверной и сопоставимой в обеих группах. Ферментные показатели крови к концу исследования практически не изменились.

Заключение. Генерик аторвастатина Липтонорм® оказывает аналогичное влияние на липидные показатели крови в сравнении с оригинальным аторвастатином.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, аторвастатин, плеiotропные эффекты.

The authors discuss statinotherapy perspectives for secondary prevention, emphasizing statins' effectiveness due to their high hypolipidemic activity and multiple pleiotropic effects.

Aim. To study hypolipidemic activity and safety of generic atorvastatin (Liptonorm®), in comparison to original atorvastatin, Liprimar®.

Material and methods. Thirty patients with coronary heart disease (CHD) and hypercholesterolemia (HCH) were randomized to 12-week original or generic atorvastatin treatment. Blood lipids, hepatic enzymes, and kreatine phosphokinase levels were measured.

Results. Total cholesterol (TCH) levels in Liptonorm® and Liprimar® groups reduced from $7,7 \pm 1,25$ to $4,4 \pm 0,8$ mmol/l and from $6,9 \pm 1,3$ to $4,6 \pm 0,7$ mmol/l, respectively; low-density lipoprotein CH levels reduced from $5,4 \pm 1,4$ to $2,7 \pm 0,7$ mmol/l and from $4,7 \pm 1,3$ to $2,7 \pm 0,7$ mmol/l, respectively; triglycerides' levels reduced from $1,7 \pm 0,7$ to $1,2 \pm 0,3$ mmol/l and from $1,9 \pm 1,0$ to $1,2 \pm 0,4$ mmol/l, respectively. High-density lipoprotein CH levels increased from $1,03 \pm 0,25$ to $1,13 \pm 0,21$ mmol/l and from $1,32 \pm 0,31$ to $1,37 \pm 0,28$ mmol/l, respectively. Lipid profile dynamics throughout the study was significant and similar in both groups; enzyme levels remained virtually unchanged.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 623-59-17

e-mail: : oganov@online.ru

Conclusion. Atorvastatin generic Liptonorm® demonstrated blood lipid effects similar to those for original atorvastatin.

Key words: Coronary heart disease, secondary prevention, atorvastatin, pleiotropic effects.

Введение

Недавно появилось сообщение о том, что статины благоприятно влияют на ранних стадиях рассеянного склероза [1]. Казалось бы, какая может быть связь между таким тяжелым и недостаточно изученным неврологическим заболеванием как рассеянный склероз и одним из средств группы гиполипидемических препаратов.

Тем не менее, она существует и не только с этим заболеванием.

Многообразие терапевтических эффектов статинов

Влияние на некардиальную патологию

Статины высокоэффективны при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях. Но они могут быть полезными при ряде несердечно-сосудистых заболеваний (неССЗ), например: в профилактике остеопороза и переломов костей у пожилых [2,3]; деменции сосудистого и несосудистого характера [5,14]; сахарного диабета [6,7]; при некоторых иммунных заболеваниях [8-10]; при избыточном насыщении желчи холестерином (ХС) — ведущем факторе желчно-каменной болезни [11].

Влияние на неатеросклеротическую кардиальную патологию

Статины оказывают кардио-, ангиопротективный эффект не только при атеросклерозе и ишемической болезни сердца (ИБС), но и при целом ряде патологических состояний сердечно-сосудистой системы (ССС) неатеросклеротической природы. Они обладают антигипертензивным эффектом [12], способны вызывать регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [13], предупреждают злокачественные аритмии у больных с имплантированным дефибриллятором [4], предотвращают кальциноз аортального кольца [15-17]; есть сведения, что они влияют на ангиогенез, пока на уровне стимуляции капилляров.

Эти эффекты были неожиданными; они в буквальном смысле выявлены случайно. Часть из них была обнаружена в специально организованных исследованиях. Ряд из этих эффектов выявлен при ретроспективном анализе больших клинических работ, и для окончательного их признания нужны новые проспективные

исследования, например, изучение влияния на деменцию при болезни Альцгеймера.

Влияние на дисфункцию эндотелия, атеро-, тромбогенез

Существует целый ряд собственно антиатеро- и антитромбогенных эффектов, которые связаны как со снижением уровня холестерина, так и с прямым, тоже неожиданным, действием статинов на отдельные механизмы развития атеро- и тромбогенеза. К ним относятся способность повышать устойчивость к перекисному окислению липидов [18], стабилизировать нестабильные («уязвимые») бляшки [19-21], предотвращать постпрандиальную гипер- (ГЛП) и дислипидемию (ДЛП) [22-24], а также подавлять асептическое воспаление атероматозной бляшки и прилегающей интимы артерий [16,25-30]. Влияние статинов на сосудистый эндотелий — краеугольный камень в воздействии на атеросклероз и ИБС. Эти свойства статинов проявляются быстро — буквально через 1-2 недели от начала лечения, задолго до гиполипидемического эффекта. Воздействие статинов на эндотелиальную функцию разнообразно (таблица 1): — предохранение (или восстановление) барьерной функции эндотелия, что означает предотвращение инициации атеромы; комплекс воздействий на свертывающие, противосвертывающие механизмы, ведущие к предотвращению тромбообразования; особенно важно, восстановление дилатационной функции артерии через стимуляцию экспрессии NO-синтазы с образованием достаточного количества оксида азота (NO) в стенке [31-34].

Влияние на уровень липидов крови

Как бы разнообразны не были плеiotропные свойства статинов, главная их сила в противодействии атеросклерозу сосудов — их гиполипидемическая активность, т.е. способность снижать содержание атерогенных липидов и липопротеинов: общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ).

В снижении уровня ХС ЛНП статинам нет равных. Под их влиянием происходит достаточно выраженное уменьшение холестеринемии, способное довести ее до современных це-

Таблица 1

Систематизация плеiotропных эффектов статинов [35]

Эффекты	Механизм	
	Липидный	Нелипидный
Влияние на эндотелий:		
Сохранение/восстановление барьерной функции	-	+
Дилатационный ($\uparrow$ синтеза NOS $\Rightarrow \uparrow$ NO $\Rightarrow \uparrow$ вазодилатация)	+	+
Антиишемический (миокард)	+	+
Антитромботический	+	+
$\downarrow$ агрегации		
$\downarrow$ тромбогенности		
$\uparrow$ фибринолиза		
Антипролиферативный на ГМК	-	+
Противовоспалительный	-	+
Антиаритмический	?	+
Регресс ГЛЖ	-	+
Тенденция к снижению онкогенности	+	+
Предотвращение болезни Альцгеймера и сосудистых изменений	+	+
Иммунодепрессивный	-	+
Предотвращение остеопороза, переломов костей	-	+
Снижение насыщения желчи ХС, растворение холестериновых камней	+	-

Примечание: ГМК – гладкомышечные клетки.

левых уровней: $<2,5$ ммоль/л при вторичной профилактике ИБС; $<3,0$ ммоль/л для целей первичной профилактики.

Разные генерации статинов снижают ХС ЛНП от 25% (первая генерация статинов) до 52%, 55%, (последняя – аторвастатин и розувастатин), соответственно [36] (таблица 2). Чем выше гипохолестеринемическая активность статинов, тем значительнее их клиническая эффективность. Статины обладают умеренной гипотриглицеридемической способностью, уступающей фибратам, никотиновой кислоте в больших дозах в виде современных таблеток с медленным высвобождением препарата.

Статины увеличивают (умеренно – в пределах до 10%) концентрацию ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Целесообразно рассматривать статины как липид-нормализующие или липид-корректирующие препараты. С учетом их доказанного антиатерогенного эффекта согласно результатам повторной коронароангиографии (КАГ), внутрикоронарного ультразвукового исследования (УЗИ), динамики толщины интимы-медии артерий при повторном доплеровском исследовании правильнее их называть антиатеросклеротическими средствами [37].

Таблица 2

Снижение уровня ЛНП под влиянием различных статинов [36]

Статины	Доза/сут.	Процент снижения
Ловастатин	40 мг	25%
Флувастатин	40 мг	29%
Правастатин	40 мг	28%
Симвастатин	80 мг	46%
Симвастатин	40 мг	38%
Аторвастатин	80 мг	52%
Аторвастатин	40 мг	47%
Розувастатин	40 мг	55%

В хронологической последовательности проявления эффектов статинов существует определенная этапность:

Первый этап терапевтического каскада статинов можно назвать триумфом плеiotропии. Сроки проявления эффектов – от 1 дня до 4 месяцев и более. В эти сроки действие статинов связано с улучшением функции эндотелия: восстановлением вазодилатирующего потенциала артерий; подавлением воспаления в атероматозной бляшке; усилением антитромбогенного потенциала (локального и системного); стабилизацией нестабильной атеромы.

Все перечисленное достоверно уменьшает сумму суррогатных клинических конечных точек — смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), частота срочных госпитализаций и др.; клинически улучшает течение коронарной болезни сердца (КБС), увеличивая перфузию миокарда, уменьшая его ишемию и др.

На втором этапе терапевтического действия статинов происходят значимые морфофункциональные изменения в коронарных (КА) и других артериях. Сроки проявления этих эффектов ≥ 2 года. За это время благодаря антиатерогенному влиянию статинов происходит предотвращение прогрессирования старых бляшек и появления новых, частичное уменьшение (регресс) объема старых бляшек. Это достоверно снижает клиническую частоту «суррогатных» конечных точек, уменьшает потребность в госпитализации, в операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) и инвазивных вмешательствах на КА.

Наиболее важен третий этап терапевтического каскада статинов, когда в результате продолжительного лечения статинами достигаются главные цели вторичной профилактики: кумуляция эффектов предыдущих уровней терапевтического каскада; достоверное снижение кардиальной и общей смертности; уменьшение обострений болезни и потребности в оперативных вмешательствах; особо благоприятные эффекты в группах высокого риска — у пожилых и с сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет (СД), мозговой атеросклероз, недостаточность кровообращения (НК), периферический атеросклероз и др. В таблице 3 представлены результаты применения статинов в наиболее крупных, проспективных, международных исследованиях. Для проявления эффектов требуется от 4 лет и более [35]; при назначении аторвастатина указанный срок менее продолжительный. Исследование ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm), в котором > 10 тыс. больных артериальной гипертонией (АГ) получали аторвастатин (10 мг/сут.) или плацебо с целью первичной профилактики осложнений АГ, было закончено досрочно через 3,3 года вместо 5 лет, ввиду достаточно эффективного преимущества (по числу конечных точек) у больных, лечившихся аторвастатином [38]. В исследовании GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) под наблюдением находились 1600 больных ИБС с

умеренной гиперхолестеринемией (ГХС); уже через 3 года произошло выраженное снижение общей смертности, числа фатальных ИМ и нефатальных инсультов.

Что касается исследования MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), посвященного острому коронарному синдрому (ОКС), то уже через 16 недель у больных, принимавших максимальную дозу аторвастатина (80 мг/сут.), было обнаружено достоверное снижение на 16% комбинированных «суррогатных» точек, фатального и нефатального инсульта [41].

При ОКС сравнивали тактику лечения с относительно умеренным и энергичным или по-западному — «агрессивным» снижением уровня ХС ЛНП. Такую тактику осуществляли с помощью максимальных доз правастатина (40 мг/сут.) и аторвастатина (80 мг/сут.). Действительно, при большем снижении уровня ОХС у больных, лечившихся аторвастатином, произошло достоверно большее уменьшение частоты «конечных» точек [45].

На четвертом этапе клинических эффектов статинов можно неожиданно обнаружить положительные влияния на некардиальную патологию — снижение частоты возникновения новых случаев СД и смертности от СД 2 типа (СД-2), уменьшение числа инсультов, частоты сосудистых и несосудистых (болезнь Альцгеймера) деменций, предотвращение у пожилых пациентов остеопороза и в связи с этим уменьшение случаев перелома костей, уменьшение насыщения желчи ХС с предотвращением камнеобразования в желчном пузыре, иммуносупрессивные свойства и др.

Высокая эффективность и популярность аторвастатина стимулирует производителей к выпуску генерических препаратов. Объектом исследования в настоящей работе явился один из подобных препаратов — Липтонорм® (Фармстандарт ООО, Россия).

Сравнительное исследование гиполипидемической активности и безопасности генерика аторвастатина, Липтонорма®, по отношению к оригинальному аторвастатину

В ГНИЦ ПМ выполнено исследование по сравнительной гиполипидемической активности генерика аторвастатина — Липтонорма®. Следует отметить, что он является первым и

Таблица 3

Сводные данные по результатам наиболее крупных исследований по первичной и вторичной профилактике КБС с помощью статинов

Число больных (n)	Название исследования, статин, длительность лечения	Снижение риска
I. Первичная профилактика		
6495	WOSCOPS ¹ [66], правастатин, 5 лет	Общая смертность – 22% Коронарная смерть – 33% Коронарные инциденты (все случаи) – 34%
6605	AFCAPS/ТехCAPS ² [67], ловастатин, 5,2 года	Первый “крупный” коронарный инцидент – 37% Фатальный и нефатальный ИМ – 40% Потребность в реваскуляризации – 33%
1035	ASCOT-LLA [38] аторвастатин, 3,3 года	Все сердечно-сосудистые события – 21% Смерть от ИБС и нефатальных ИМ – 36% Число коронарных событий – 41% Фатальный и нефатальный инсульт – 36%
II. Вторичная профилактика		
4444	Исследование 4S ³ [43] симвастатин, 5,4 года	Общая смертность – 30% Коронарная смерть – 42% «Крупные» коронарные инциденты – 34%
4159	CARE ⁴ [61], правастатин, 5 лет	Фатальная КБС или нефатальный ИМ – 24%. Все случаи ИМ – 25%. Потребность в реваскуляризации – 27%
9014	LIPID ⁵ [40], правастатин, 5 лет	Коронарная смерть – 24% Общая смертность – 23% Фатальный и нефатальный ИМ – 29% Потребность в АКШ – 24%
20536	Heart Protection Study [42], симвастатин, 6 лет	Общая смертность – 12% Все сердечно-сосудистые инциденты – 24%. Инсульт – 27%
3086	MIRACL [41], аторвастатин, 4 месяца	Смерть, нефатальный ИМ и другие кардиальные инциденты – 16% Фатальный и нефатальный инсульт – 50% Прогрессирующая стенокардия с госпитализацией – 26%
1600	GREACE [44], аторвастатин, 3 года	Общая смертность – 43% Нефатальный инсульт – 47% Нефатальный ИМ – 57%
4162	PROVE IT ⁶ [45], аторвастатин, 3 года	Все сердечно-сосудистые события – 35%

Примечание: ¹ West Of Scotland Coronary Prevention Study; ² Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ³ Scandinavian Simvastatin Survival Study; ⁴ Cholesterol And Recurrent Events; ⁵ Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; ⁶ Pravastatin Or Atorvastatin Evaluation Infarction Therapy.

единственным аторвастатином отечественного производства. Проблемная лаборатория по разработке, изучению, внедрению, производству и маркетингу новых лекарственных средств РАМН в 2004г предварительно выполнила фармакокинетическое исследование препарата и установила его биоэквивалентность оригинальному аторвастатину (рисунок 1).

Материал и методы

Проведенное исследование было сравнительным, рандомизированным, в параллельных группах у 30 боль-

ных ИБС с ГХС (ХС ЛНП > 3 ммоль/л) и другими факторами риска (ФР), средний возраст больных 64,1 ± 7,2 года. При изучении в сравниваемых группах ФР атеросклероза и ИБС выяснилось, что на одного больного приходилось в среднем 3,4 ФР.

Схема исследования представлена на рисунке 2. После предварительного периода сроком 4 недели больные были рандомизированы на 2 группы, получающие 10 мг/сут. Липтонорма® – I группа (n=15) или Липримара® – II группа (n=15). Через 6 недель производили контрольное обследование больных с изучением переносимости лечения и динамики липидного профиля (ЛП) крови. При недостижении больным целевого уровня ХС ЛНП ≤ 2,6 ммоль/л доза препарата увеличивалась до 20 мг/сут. на следующие 6 недель.

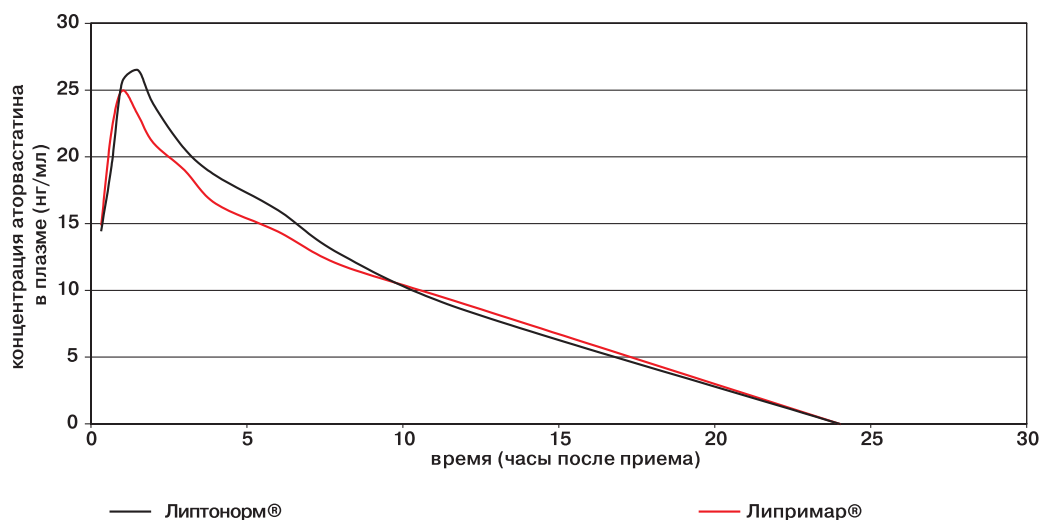


Рис. 1 Сравнительная фармакокинетика Липтонорма® и Липримара®.

В таблицах 4а,б представлены исходные характеристики больных сравниваемых групп; по основным из них больные не различались, так же, как проводимое лекарственное лечение.

В таблице 4в представлены исходные данные ЛП; содержание ОХС, ХС ЛНП, ТГ у пациентов двух групп статистически не различалось. ХС ЛВП оказался достоверно выше в группе принимавших Липримар® ($p < 0,02$). Этот факт оказывает некоторое влияние на результаты лечения (см. обсуждение).

Динамика основных показателей ЛП крови в процессе лечения представлена в таблице 5.

Результаты

Под влиянием обоих препаратов у больных происходило значительное и вполне сопоставимое по группам снижение уровней атерогенных липидов и липопротеинов; концентрация ОХС снизилась в группе Липтонорма® на 38,1%, в группе Липримара® на 32,2%: разли-

чия в уровне снижения между группами незначимы ($p > 0,1$). Исходно содержание ХС ЛНП было достаточно высоким — $5,2 \pm 14$ ммоль/л в I группе и $4,8 \pm 1,3$ во II. Поражает снижение уровня этих показателей под влиянием всего лишь 16,1 мг препаратов (<25% от максимальной дозы). ХС ЛНП снизился на $48,3 \pm 12,3\%$ в I и на $40,8 \pm 16,1\%$ во II группе ($p_{1,2} > 0,1$). Концентрация ТГ в обеих группах исходно была немного выше верхней границы целевых значений. Тем не менее, за период лечения произошло достаточно выраженное и сопоставимое по группам больных уменьшение содержания ТГ крови: на $22,7 \pm 26,7\%$ в I и на $17,7 \pm 46,4\%$ во II группе (межгрупповое значение $p > 0,8$).

Таким образом, под влиянием лечения в обеих группах произошло высокодостоверное

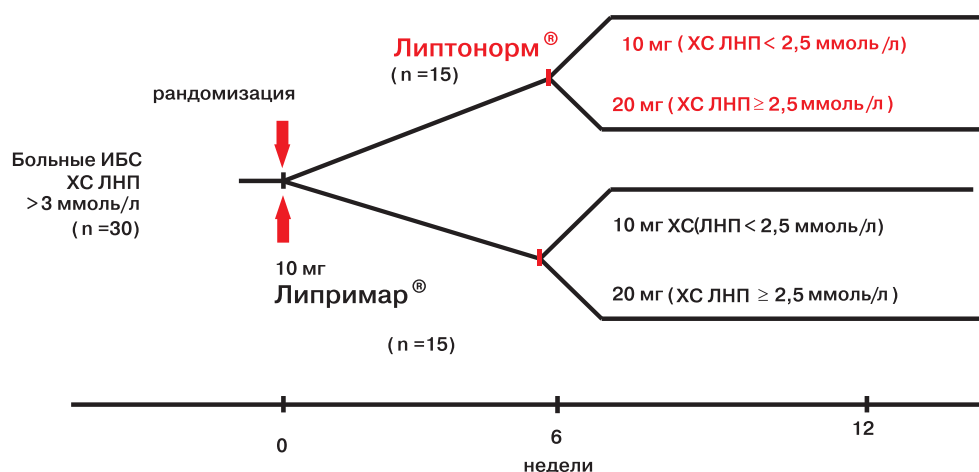


Рис. 2 Схема протокола исследования.

Таблица 4а

Сопутствующие заболевания у больных, включенных в исследование

	Липтонорм® (n=15)		Липримар® (n=15)		p>
	n	%	n	%	
Возраст (лет)	64,1±6,9	-	65,2±6,9	-	0,05
ИБС	15	100,00	14	93,33	0,31
АГ	11	73,33	13	86,67	0,36
ИМ	8	53,33	6	40,00	0,46
СД	1	6,67	5	33,33	0,068
ХОБЛ	1	6,67	4	26,67	0,14
Болезни ЖКТ	9	60,00	4	26,67	0,065

Примечание: ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 4б

Фоновая терапия

Бета-блокаторы	11	73,33	12	80,00	0,67
Антагонисты кальция	3	20,00	3	20,00	1,00
Нитраты	5	33,33	5	33,33	1,00
Аспирин	12	80,00	10	66,67	0,41

Таблица 4в

Исходные данные ЛП у пациентов, включенных в исследование

Параметры (ммоль/л)	Липтонорм® (n=15)	Липримар® (n=15)	p
ОХС	7,1±1,5	6,9±1,3	0,69
ТГ	1,7±0,7	1,9±0,9	0,82
ХС ЛНП	5,3±1,4	4,8±1,3	0,33
ХС ЛВП	1,05±0,25	1,30±0,31	0,021

Таблица 5

Влияние Липтонорма® и Липримара® на ЛП крови

Липиды (ммоль/л)	1 Липтонорм®		2 Липримар®		p ₁₋₂	
	исходно	После 16 недель терапии	исходно	После 16 недель терапии	исходно	После 12 недель терапии
ОХС	7,2±1,5	4,4±0,8*	6,9±1,3	4,6±0,7#	0,53	0,51
ХС ЛНП	5,4±1,4	2,7±0,7#	4,7±1,3	2,7±0,7	0,17	0,71
ТГ	1,7±0,7	1,2±0,3***	1,9±1,0	1,2±0,4**	0,78	0,87
ХС ЛВП	1,03±0,25	1,13±0,21***	1,32±0,31	1,37±0,28	0,01	0,081

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,012; *** - p<0,002; # - p<0,001.

и одинаковое снижение уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ.

Напомним, что в группе Липримара® содержание ХС ЛВП у больных оказался выше нижней границы нормы и было также достоверно выше, чем содержание его у больных I группы. Несмотря на сопоставимый прирост

концентрации этого липида в крови больных обеих групп, у пациентов II группы конечные значения показателя оказались достоверно выше (p<0,02); так же, как в исходном состоянии. Кроме того, следует учесть, что в процентном отношении прирост ХС ЛВП (Δ%) в группе Липтонорма® имел тенденцию быть выше, чем

в группе Липримара® – $12,0 \pm 11,3$ vs $4,9 \pm 5,9$ ($p=0,08$).

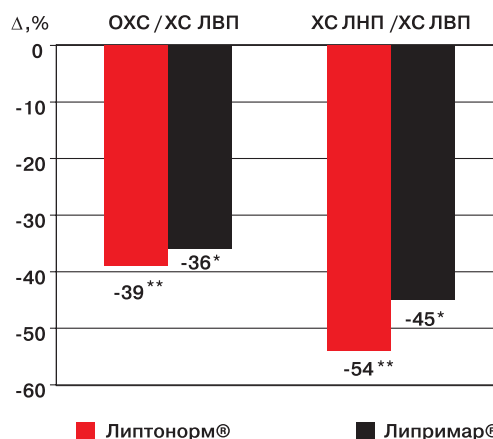
В оценке эффективности гиполипидемических средств особенно важно достижение целевых значений ЛП крови под влиянием лечения. По этому показателю оба сравниваемых препарата аторвастатина показали одинаково хороший результат. Достижение целевого уровня ОХС $\leq 5,2$ ммоль/л произошло у 85,71% vs 85,71% соответственно, в I и II группах, ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л – у 64,29% и 50,00% соответственно, ТГ $\leq 1,6$ ммоль/л – у 78,6% и 71,5% соответственно. Разница между эффектами обоих препаратов по этим признакам была недостоверна.

Следует подчеркнуть, что согласно протоколу исследования больным не назначали максимальные дозы препаратов (80 мг/сут). Средняя доза обоих препаратов была равна 16,1 мг/сут. С учетом реально использованной дозы аторвастатина результат, безусловно, следует считать достаточно хорошим.

На рисунке 3 представлены изменения коэффициентов атерогенности (КА) – отношение содержания в крови ОХС/ХС ЛВП и ХС ЛНП/ХС ЛВП. Оба эти показателя значительно и в одинаковой степени снизились в обеих группах, свидетельствуя, что у больных под влиянием лечения изменилась (снизилась) атерогенная направленность.

На XIX Международном симпозиуме по атеросклерозу (Рим, май 2006) Объединенное международное Общество по изучению атеросклероза и Национальная Ассоциация липидологов США заявили об одинаково хорошей переносимости и безопасности используемых в настоящее время статинов (NLA TASK FORCE ON STATIN SAFETY, 2006) [46]. Тем не менее, в соответствии с существующими международными рекомендациями оценивали безопасность Липтонорма® и Липримара® по воздействию на печень и мышечную систему. Эти данные представлены в таблице 6. В обеих группах отсутствовала динамика исследуемых ферментов.

Из исследования выбыли 2 больных; один из-за отека слизистой полости рта, четко связанного с приемом Липтонорма®, другой из-за отказа в связи с усилением отека ног, который был у него на фоне приема антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Связь отека с применением Липримара® признана маловероятной.



Примечание: * – $p < 0,01$ ** – $p < 0,001$ к значению до лечения

Рис. 3 Динамика КА у больных групп Липтонорма® и Липримара®.

Таблица 6

Влияние Липтонорма® и Липримара® на печеночные ферменты и КФК

Ферменты	Липтонорм®		Липримар®	
АСТ	17,9±8,0	17,0±6,2	22,0±17,4	20,9±14,1
АЛТ	15,7±8,3	18,4±5,9	18,1±8,1	18,6±6,0
КФК	141,3±42,3	144,5±38,8	173,9±53,4	167,5±49,2

Примечание: все различия между группами и внутри групп недостоверны; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа.

Обсуждение

В России появился аторвастатин отечественного производства, который априори будет более доступен пациентам, чем зарубежные аналоги. Этот факт может и, надеемся, будет иметь важное значение в профилактике и лечении статинами российских больных.

Эпидемиологические исследования и повседневные клинические наблюдения показывают, что в Российской Федерации (РФ) до сих пор применение статинов не вошло в практику отечественного здравоохранения. В исследовании АТР (Angina Treatment Pattern) установлено, что статины получали 0,6% больных, перенесших ИМ и страдающих стенокардией, т.е. пациенты с заведомо выраженным коронарным атеросклерозом и, возможно, с так называемыми «уязвимыми» бляшками в стенке КА, на которые так хорошо действуют статины [47].

В материалах по регистру ИМ в России, выполненного в 59 лечебных учреждениях различных городов России, из 1394 больных с острым ИМ без подъема сегмента ST только 7,1% больных при выписке был рекомендован статин [48]. Наряду с редким назначением статинов в РФ, выяснилось, что наши врачи, если и рекомендуют своим больным статины, то в весьма малых дозах. Добровольное анкетирование участковых врачей, проведенное ГНИЦ ПМ, позволило выяснить, что средняя доза рекомендованных ими статинов – 21,7 мг/сут. [49].

По данным эпидемиологического исследования, установлено, что в России из числа тех, кому был назначен статин, до 6 месяцев реально выполняли предписание врача 71,1%, до года – 22,8%, до 3 лет – 6,6%, > 3 лет – 1,6% [50].

Получается парадоксальная картина. Из числа нуждающихся в приеме статинов они назначаются лишь незначительному проценту больных. Эти немногие пациенты получают практически начальную дозу препарата – в 3-4 раза меньше, чем максимальная. Подавляющая часть этих больных прекращает прием статинов через 6 месяцев. До 3 лет (оптимальный срок для достижения антиатерогенного эффекта по результатам КАГ) продолжает лечение ничтожная часть больных.

Это значит, что реально в России в настоящее время статины не играют роли в снижении смертности, т.к. не используются для достижения стратегических целей вторичной профилактики.

Определенная польза от статинов возможна при любой их дозе, даже при кратковременном (несколько месяцев) приеме. В данном случае этот эффект бывает обусловлен только за счет плейотропных свойств препаратов. По данным большинства крупных плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований со статинами значимое снижение смертности и ощутимое улучшение течения болезни становится возможным после 3-5 лет систематического приема препарата (таблица 3).

Три условия обязательны для реальной пользы статинов больному и для снижения смертности с их помощью:

- статины должны назначаться возможно большей части лиц, в них нуждающихся;
- статины надо принимать как можно дольше, фактически постоянно: из психоло-

гических соображений рекомендуют не пожизненный или постоянный прием, а необходимость их использования в течение нескольких ближайших лет (обычно 4-5);

- статины следует принимать в возможно максимальной дозе, во всяком случае увеличивать ее до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л.

Тем не менее, получены доказательства клинической эффективности умеренных доз (10-20 мг/сут.) аторвастатина. В досрочно законченном исследовании [38] ASCOT-LLA использовали аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Уже через 3,3 года было выявлено выраженное различие в основных конечных точках между теми, кто получал малую дозу аторвастатина и теми, кто – плацебо.

В исследованиях с аторвастатином снижение холестерина – 1,8 ммоль/л [44] и 1,6 ммоль/л [41] превосходило результаты, полученные при использовании старых статинов. Несмотря на давнее и широкое применение аторвастатина в клинической практике, результаты многолетних проспективных исследований с включением в наблюдение многотысячных когорт больных появились в периодической печати относительно недавно. Анализ показывает, что именно в связи с большей гиполипидемической активностью аторвастатин обеспечивает более высокий процент снижения смертности и сердечно-сосудистых событий, чем прежние статины: ловастатин, правастатин, флувастатин и даже симвастатин.

В исследовании CARDS участвовали 2338 больных СД-2 в возрасте 40-75 лет. Они были рандомизированы в группы, получающие аторвастатин (10 мг/сут.) или плацебо. ССЗ у них отсутствовали, имела место лишь умеренная ГЛП и ФР. Исследование было рассчитано на 5 лет, но закончилось на 2 года раньше срока в связи с явной положительной динамикой у больных группы аторвастатина. Риск острых коронарных событий снизился на 36%, инсульта – на 48%, а необходимость инвазивного вмешательства на КА – на 31% [51].

Представляет значительный интерес работа, посвященная внутрикоронарному УЗИ у 70 больных с ОКС, которым произведено стентирование КА, ответственных за ОКС [52]. Повторное, внутрикоронарное, волюметрическое исследование сегмента КА, охваченного стентированием, произведено через 6 меся-

цев. Исследование было рандомизированным. Больные одной группы получали 20 мг/сут. аторвастатина, другой — плацебо. У лечившихся аторвастатином уровень ХС ЛНП понизился на 41,7%; при такой же дозе Липтонорма® и Липримара® в настоящем исследовании произошло снижение ХС ЛНП на 48% и 40% соответственно, а в контрольной группе — на 7% ($p < 0,0001$). Площадь атеромы в группе больных, получавших аторвастатин, уменьшилась на $13,1 \pm 12,8\%$, в то время как в контрольной группе она увеличилась на $8,7\% \pm 14,9\%$ ($p < 0,0001$). Изучение корреляции динамики ХС ЛНП выявило достоверную связь между степенью снижения уровня ХС ЛНП с положительной динамикой площади атеромы даже у больных с исходно низкими значениями ХС ЛНП < 125 мг/дл. На рисунке 4 представлен пример положительной динамики повторного внутрикоронарного УЗИ левой передней нисходящей КА. У одного из больных, лечившихся аторвастатином, в исходном состоянии (фрагмент А) стрелкой указана эксцентрическая атерома в правой половине КА. Площадь просвета артерии равна $18,6 \text{ мм}^2$, а площадь, занимаемая атеромой — $8,6 \text{ мм}^2$. Через 6 месяцев (фрагмент В) площадь просвета артерии составила $10,5 \text{ мм}^2$, площадь сечения уменьшилась до $16,9 \text{ мм}^2$, а площадь атеромы — до $6,4 \text{ мм}^2$ ($-2,2 \text{ мм}^2$). Для сравнения приводится типичный образец динамики атеромы у больного контрольной группы. Площадь просвета артерии (фрагмент С) сузилась с $6,2 \text{ мм}^2$ до $3,9 \text{ мм}^2$ (фрагмент D) за счет роста концентрической бляшки — с $7,6 \text{ мм}^2$ до 9 мм^2 . Результаты этой работы крайне интересны и являются пионерскими. Имеется достаточное число работ по изучению динамики коронарного атеросклероза с применением селективной контрастной КАГ. До недавнего времени это был единственный метод визуализации прижизненной картины морфологии и патоморфологии КА. Самая ранняя достоверная положительная динамика коронарного атеросклероза у больных с КБС была выявлена через 1 год после систематических физических тренировок [53]. Через 6 лет тренировок положительные морфологические изменения были выражены почти в 2 раза сильнее, чем через 1 год тренировок в предыдущем исследовании [54]; через 3 и 5 лет — при применении холестирамина [55,56]; через 2 года при назначении лова-, симва-, права- статинов [57-60] через

2,5 года при использовании флувастатина с холестирамином [60] — и при комбинированном приеме всех четырех гиполипидемических препаратов — правастатина, никотиновой кислоты, холестирамина и гемфибразила [39,61], через 5 лет применения безафибрат [62] и операции шунтирования тонкой кишки [63]. Подробности этих и других исследований изложены в монографии ДМ. Аронова, 2000 [37].

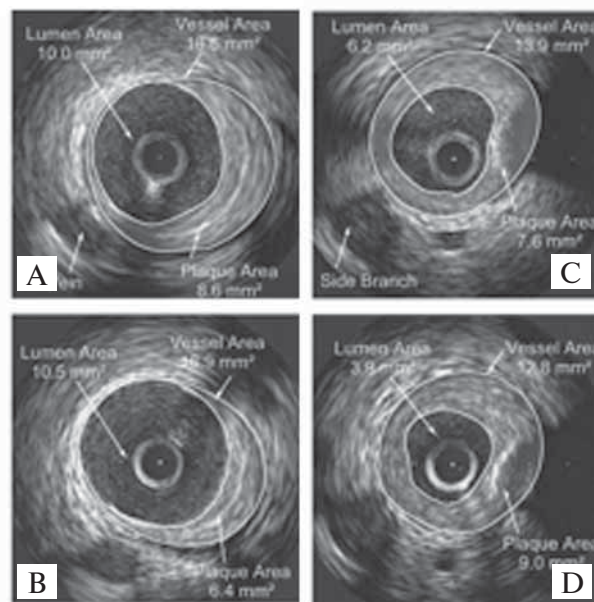


Рис. 4 Внутрикоронарное УЗИ у больного из группы аторвастатина, фрагменты: А — исходно и В — через 6 месяцев, и группы плацебо, фрагменты: С — исходно и D — через 6 месяцев) [52].

В 2004г впервые были представлены результаты анализа динамики коронарного атеросклероза с применением внутрикоронарного УЗИ высокого разрешения у больных хронической КБС на фоне лечения 80 мг/сут. аторвастатином [64] и одногодичного использования розувастатина (40 мг/сут.) [65]. Появление этих двух исследований с применением внутрикоронарного УЗИ высокого разрешения явилось новым, методическим исследованием, значительно дополнившим информацию о подробностях прижизненной визуализации морфологии коронарного атеросклероза. Исследования проводились с участием больных хронической стабильной КБС. У этой когорты больных требовалось не менее 2 лет для обнаружения достоверных положительных перемен в пораженной атеросклерозом КА. И только в исследовании ESTABLISH (Early statin treatment in patients with acute coronary

syndrome: demonstration of the beneficial effects on atherosclerotic lesions by serial IVUS analysis during half a year after coronary events), достоверный положительный результат впервые выявлен через 6 месяцев лечения весьма умеренной дозой (20 мг/сут.) аторвастатина [52]. В чем причины столь быстрой регрессии атероматоза при ОКС? Известно, что ОКС развивается при «уязвимых» или нестабильных бляшках. Они характеризуются тем, что их липидное ядро в основном состоит из полужидких эфиров ХС (ЭХС), легче поддающихся обратимому транспорту, чем ХС старых плотных бляшек. В таких атеромах обнаруживают классические признаки воспаления (асептического): повышение температуры, возможна отечность, нарушение функции. В настоящее время статины являются единственным эффективным средством для лечения «уязвимых» или нестабильных бляшек. Они не только способствуют обратному транспорту ЭХС, но и подавляют саму основу нестабильности – воспаление атеромы. Отток полужидких ЭХС из нестабильной атеромы и подавление воспаления требуют от статинов не только гиполипидемического эффекта, но и участия многих плеiotропных действий. Вот почему больным со всеми формами ОКС требуются немедленное назначение статинов

в стационаре и продолжение их приема как минимум в течение 12 месяцев. Именно этот период определяется наиболее прогностически опасным для больных, перенесших любые формы ОКС. Смертность в течение 12 месяцев постепенно снижается к концу года, но в целом за год превышает таковую при стабильной КБС в несколько раз.

Врачи (и авторы этой статьи) с остороженностью относятся к рекомендациям адептов высоких доз статинов, особенно аторвастатина. Исследование ESTABLISH показывает, что 20 мг/сут. аторвастатина дает у тяжелой категории больных, каковыми являются больные КБС, вполне хороший морфологический и гиполипидемический эффекты. С учетом отличных результатов исследований ASCOT-LLA и CARDS, где назначали аторвастатин в дозе 10 мг/сут., не следует ли задуматься о возможности применения малых доз аторвастатина? Приведенные результаты и соображения являются достаточным обоснованием для более дифференцированного подхода к выбору терапевтических доз препарата. Видимо, требуются новые, проспективные исследования с применением разных доз аторвастатина, а может быть, и других статинов, в одинаковых группах больных с идентичным диагнозом.

Литература

1. Statins may benefit early multiple sclerosis; <http://www.ttmed.com/cardiology>.
2. Chan KA, Andrade SE, Boies M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185-8.
3. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Simvastatin of bone formation in vitro and in rodents by statin. *Science* 1999; 286(5446): 1946-9.
4. De Sutter J, Tavemier R, De Buyere M, et al. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients. *JACC* 2000; 36: 773-5.
5. Wolozin B, Kellman W, Celesta GG, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1434-43.
6. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, et al. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1735-40.
7. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159(22): 2627-8.
8. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. A four year randomized trial. *Circulation* 1997; 1398-402.
9. Valantine HA, Schoeder JS. HMG-Co A reductase inhibitors reduce transplant coronary artery disease and mortality. Evidence for antigen-independent mechanism. *Circulation* 1997; 96(5): 1370-3.
10. Katznelson S, Kobushigawa JA. Dual roles of HMG-CoA reductase inhibitors in solid organ transplantation: lipid lowering and immunosuppression. *Kidney Int* 1995; 48: Suppl 52: 112-5.
11. Bateson MC. Simvastatin and ursodeoxycholic acid for rapid gallstone dissolution. *Lancet* 1990; 336: 1196-9.
12. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguer J-Ph, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *JACC* 2002; 34: 1020-5.
13. Lorenzo EDI, Indorf C, Perrino D, et al. HMG-CoA reductase inhibitors prevent left ventricular hypertrophy by up-regulation of Cdk4 levels. *Eur Heart J* 2000; 21(Suppl): 261.
14. Jack H, Zorberg GL, Melt SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-31.
15. Achenbach S, Ropers D, Pahl K, et al. Influence of lipid-lowering therapy on progress of coronary artery calcification. *Circulation* 2002; 106: 1077-82.
16. Liebe V. Statin therapy of calcific aortic stenosis: hype or hope? *Eur Heart J* 2006; 27:773-6.
17. Shaville DM, Takasu J, Budoff MJ, et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002; 359(9312): 1125-6.
18. Salonen R, Nyysonen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen JT. The / Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS):

- effect of pravastatin treatment on lipids oxidation resistance of lipoproteins, and atherosclerotic progression. *Am J Cardiol* 1995; 76(9): 34-9.
19. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 337(9262): 1063-8.
20. Cipollone F, Fazia M, Lezzi M, et al. Simvastatin stabilizes atherosclerotic plaques by inhibiting cyclooxygenase dependent metalloproteinase activity. *Atherosclerosis* 2002; 3: 92.
21. Tonkin AM, Colquhoun I, Emberson J, et al. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000; 336(9245): 1871-5.
22. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В. и др. Влияние лова-
вастатина на динамику липидов и апопротеинов сыво-
ротки крови после максимальной физической нагрузки в
период пищевой липемии у больных ишемической болез-
нью сердца. *Кардиология* 1995; 3: 38-9.
23. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова И.В. и др. Праваста-
тин в коррекции атерогенной экзогенно-индуцированной
постпрандиальной гиперлипидемии. *Кардиология* 2002; 7:
27-9.
24. Перова НВ, Бубнова МГ, Аронов Д.М. Влияние ловастати-
на на концентрацию липидов и липопротеидов сыворотки
крови после алиментарной жировой нагрузки у больных
ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1993; 4: 8-10.
25. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin
Treatment Increases Collagen Content and Decreases Lipid
Content, Inflammation, Metalloproteinases and Cell Death in
Human Carotid Plaques. *Circulation* 2001; 103: 926-33.
26. Park JK, Mutter DN, Gueller F, et al. Dose dependent anti-in-
flammatory effects of rosuvastatin: prevention of leukocyte in-
filtration, INOS induction and collagen expression in angiotensin
II-induced nephrosclerosis. *Eur Heart J* 2003; 24(Suppl): 690.
27. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with
elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical
trial. *Eur Heart J* 2001; 22: 2135-7.
28. Ridker PM. Inflammatory Biomarkers. Statins and the Risk of
Stroke. *Circulation* 2002; 105: 2583-5.
29. Sager P, Melani L, Lipka L, et al. C-reactive protein is reduced
during ezetimibe coadministration with simvastatin in patients
with primary hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003; 24(Sup-
pl): 690.
30. Semb AG, Wan Wissen S, Ueland T, et al. Pleotropic effects of
statins. Increased central inflammatory marker CD40 ligand early
in atherosclerosis in familial hypercholesterolaemic patients.
Eur Heart J 2003; 24(Suppl): 689.
31. von Nieuw Amerongen CP, Vermeer MA, Negre-Aminou P, et al.
Simvastatin Improves Disturbed Endothelial Barrier Function.
Circulation 2000; 102: 2803-9.
32. Aengevaeren NRM, Kmon AA, Stulenhoff AEH, et al. Low den-
sity lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion
in patient with hypercholesterolemia and extensive coronary ar-
tery disease. *JACC* 1998; 28: 1696-704.
33. Ofner P. Effects of simvastatin on endothelial function of hyper-
tensive, non-hyperlipidaemic. In: 14-th International Simpo-
sium Drugs Effecting Lipid Metabolism. New York 2001; 98.
34. Lacoste L, Lam JYT. Comparative effect of pravastatin and sim-
vastatin on platelet thrombus formation in hypercholesterolemic
patients. *JACC* 1996; 27(Suppl): 413A.
35. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов.
Кардиология 2004; 10: 85-92.
36. Jones PH. Comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin
Cardiol* 2003; 26(Suppl 1): 115-20.
37. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза.
Москва «Триада» 2000; 309 с.
38. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and
stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have
average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the
Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering
Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial.
Lancet 2003; 361(9364): 1149-58.
39. Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CM, et al., for the Harvard
Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Group. "Effect
on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol
concentration in normocholesterolaemic patients". *Lancet*
1994; 344(1831): 1182-6.
40. LIPID Study Group. "Design features and baseline characteristics
of the LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in
Ischemic Disease) Study: a randomised trial in patients with
previous acute myocardial infarction and/or unstable angina
pectoris". *Am J Cardiol* 1995; 76: 474-9.
41. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al for the
Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol
Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin
on early recurrent ischemic events in acute coronary syndroms.
The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;
285:1711-8.
42. Heart Protection Study Collaborative Group "MRS/BHF Heart
Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20
536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.
Lancet 2002; 360: 23-4.
43. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised
trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart
disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*
1994; 344: 1383-9.
44. Athyros VG, Papageorgiou AA. Treatment with atorvastatin to
the National Cholesterol Educational Program Goal Versus
"Usual" care in secondary heart Disease Prevention. The Greek
Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (Greace)
Study. *Cur Med Res Opin* 2002; 18(4): 220-8.
45. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus
moderate lipid lowering with statins after acute coronary
syndromes. *N Engl J Med* 2006; 350(15): 1495-504.
46. Joint ISA – National LIPID (NLA) Symposium Report of the
TASK FORCE ON STATIN SAFETY. *Atherosclerosis* 2006;
7(3): 1-2.
47. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Диагностика
и лечение стабильной стенокардии в Российской Федера-
ции. Международное исследование АТР-angina treatment
pattern. *Кардиология* 2003; 43(5): 9-16.
48. Явлов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых
коронарных синдромов. Лечение и исходы в стационаре
при остром коронарном синдроме без подъемов сегментов
S-T. *Кардиология* 2003; 43: 1223-35.
49. Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Гутковская А.А. и др. Эф-
фективность мероприятий по борьбе с факторами риска у
больных КБС, проводимых врачами первичного звена (по
результатам опросов). *РКЖ* 2006; 3: 34-40.
50. Шальнова СА, Деев АД, Карпов ЮА от имени участников
исследования ПРЕМЬЕРА. Артериальная гипертензия и
ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-
кардиолога. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(2): 73-80.
51. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS
investigators. 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(9435): 685-96.
52. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment
in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;
110(9) 1061-8.
53. Schuler G, Hambrecht R, Schliert G, et al. Regular physical
exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary
artery disease. *Circulation* 1992; 86(1): 1-11.

54. Niebauer J, Velich T, Hambrecht DR, et al. 6 years of intensive physical exercise and low fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92(Suppl.1): 398.
55. Levy RI, Brensike J, Epstein SE, et al. The influence of changes in lipid values induced by cholestiramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69(2): 325-37.
56. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestiramine, in the St. Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-9.
57. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DK, et al. The MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119(10): 969-76.
58. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. The CCAIT Study Group. «Effects of monotherapy with on HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68.
59. Jukema JW, Bruschke VG, van Boven RJ, et al. Effects at lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
60. Herd JA, Ballantyne ChM, Farmer JA, et al. Effect of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and coronary atherosclerosis study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-86.
61. Sacks FM, Pfeffer MD, Nove LA, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
62. Ericsson C-G, Hamsten A, Nilsson J, et al. Angiographic assessment of effect of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347(9005): 849-53.
63. Buchwald H, Matts JP, Fitch LL, et al. for the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) Group. Changes in sequential coronary arteriograms and subsequent coronary events. *JAMA* 1992; 268(11): 1429-33.
64. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9): 1071-80.
65. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis; the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1583-4.
66. Shepherd J, Gobbe SM, Ford I, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study G. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301-7.
67. Dawns JR, Beere PA, Whitney E, et al. Design and rationale of the Air Fors Texas coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 1997; 80: 287-393.

Поступила 14/08-2006

Возможности и эффекты применения эфиров растительных станолов в немедикаментозной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом

Н.В. Перова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Plant stanol ethers: perspectives and effects in non-pharmaceutical prevention of atherosclerotic cardiovascular pathology

N.V. Perova

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Действие пищевых продуктов, обогащенных эфирами растительных станолов (ЭРС), по снижению уровня общего холестерина (ОХС) и ХС наиболее атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) обусловлено ингибированием абсорбции ХС энтероцитами из просвета кишечника. ЭРС тормозят абсорбцию как пищевого, так и билиарного ХС. Эстерифицированные ненасыщенными жирными кислотами станолы хорошо растворяются как в высокожировых продуктах (спреды), так и в низкожировых (молоко, кефир, йогурты и др.). Эффективно снижающими уровни ХС в плазме крови и ХС ЛНП дозами ЭРС являются дозы 1,6-2,8 г/сут.; степень снижения ОХС 7-10%, ХС ЛНП 12-15%. При использовании продуктов, обогащенных ЭРС у лиц с гиперхолестеринемией (ГХС) на фоне лечения ингибиторами синтеза ХС – статинами, степень снижения уровня ХС ЛНП увеличивается на 10-20%. «Функциональные» продукты, содержащие ЭРС, могут быть широко использованы для немедикаментозного лечения ГХС и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди широких слоев населения.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, абсорбция холестерина, растительные станолы, Benecol.

Reduction in total cholesterol (TCH) and low-density lipoprotein CH (LDL-CH) levels while taking food products enriched in plant stanol ethers (PSE) might be explained by inhibited intestine enterocyte CH absorption. PSE inhibit both food and biliary CH absorption. Unsaturated fatty acid-etherized stanols are well-soluble in high-fat foods (spreads), as well as in low-fat products (milk, kefir, yogurts, etc.). Serum TCH and LDL-CH levels are effectively reduced (by 7-10% and 12-15%, respectively) with PSE doses of 1,6-2,8 g/d. In hypercholesterolemia (HCH) patients receiving CH synthesis inhibitors – statins, PSE-enriched food intake associates with additional LDL-CH decrease by 10-20%. PSE-enriched “functional” products might be widely used for non-pharmaceutical HCH treatment and cardiovascular prevention on population level.

Key words: Atherosclerosis, cardiovascular pathology, prevention, cholesterol absorption, plant stanols, Benecol.

Атеросклероз в настоящее время остается причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются наиболее часто приводят к инвалидности и смерти, несмотря на доказанную эффективность медикаментозной коррекции их основных факторов риска (ФР), в т.ч. повышенного (даже незначительно) уровня холестерина (ХС) плазмы крови. Среди трех главных ССЗ, в осно-

ве которых лежит атеросклероз: коронарная или ишемическая болезнь сердца (КБС или ИБС); цереброваскулярные болезни (ЦВБ) и заболевания периферических артерий с нарушениями в системе транспорта ХС в наибольшей степени связана ИБС. Значительные успехи в уменьшении острых клинических проявлений ИБС достигнуты в программах, где основным мероприятием было меди-

© Перова Н.В., 2006
Тел.: (495) 623-27-74
e-mail: oganov@online.ru

каментозное снижение уровня в плазме крови ХС за счет ХС, входящего в состав липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) как при первичной, так и при вторичной профилактике. В ряде научных программ было доказано, что даже без исходно повышенного уровня ХС ЛНП, его снижение ведет к положительным сдвигам в параметрах течения ИБС и смертности от нее. Несмотря на это, в практическом здравоохранении, особенно в России, такие мощные ХС-снижающие препараты, как статины, назначаются пациентам преимущественно при наличии клинических симптомов ИБС, реже при наличии других ССЗ. Они не используются для уменьшения даже значительно повышенного уровня ХС в сыворотке крови при отсутствии клинических проявлений атеросклеротических ССЗ. Но вмешательства для уменьшения риска ИБС должны быть направлены на три разные стадии развития атеросклеротического поражения сосудов: инициацию, прогрессирование, регрессию. И чем раньше начинаются профилактические вмешательства, тем большего эффекта они достигают, т.к. образование жировых полосок — первого этапа формирования атеросклеротической бляшки, начинается с юного возраста [1]. При этом необходимо учитывать доказанную прогрессивную и непрерывную связь между смертностью от ИБС и концентрацией ХС в сыворотке крови [2].

Опыт Западных стран, например, Финляндии, свидетельствует о том, что значительное сокращение заболеваемости и смертности от ИБС на национальном уровне достигается при активном оздоровлении образа жизни населения всех возрастных групп и включением факторов питания, снижающих уровень ХС (рисунок 1) [3]. В рекомендации Американской Национальной Образовательной Программы по Холестерину [NCEP] включены снижающие ХС изменения образа жизни и привычек питания и приводятся доказательства того, что оздоровление

питания каждого человека ассоциировано с уменьшением у него риска ССЗ [4].

Вот почему пищевые продукты, потребление которых способствует падению уровня в плазме крови ХС ЛНП, стали называть «функциональными» пищевыми продуктами и рекомендовать их потребление не только больными ССЗ, но и большинству из разных групп населения.

Спреды (так сейчас называют маргарины, состав которых соответствует требованиям, предъявляемым к продуктам здорового питания) и другие пищевые продукты (кефир, йогурт, молоко и др.), обогащенные эфирами станолов (ЭРС) — растительных соединений, близких по формуле к ХС и уменьшающих его всасывание в кишечнике, вошли в число первых, заслуживающих название «функциональных» пищевых продуктов. Накоплен ряд научных доказательств, что растительные станолы (РС) обладают свойством снижать уровень ХС в плазме крови за счет сокращения атерогенного ХС ЛНП. В Докладе III Американской Национальной Образовательной Программы по ХС [NCEP-АТР III] указывается на то, что необходимо уделять больше внимания диетической терапии повышенного ХС ЛНП. При этом использование РС и растительных стеролов, включенных в «функциональные» пищевые продукты, должно быть ключевым моментом диетических вмешательств с целью уменьшения уровня общего ХС (ОХС) и ХС ЛНП [5].

Новые данные о механизмах всасывания ХС в кишечнике и возможностях его снижения

При изучении механизмов абсорбции ХС энтероцитами в последние годы получены данные о том, что ключевую роль в этом процессе играет белок, подобный регулятору трансмембранного проникновения ряда веществ, так называемому Niemann-Pick C1, получивший обозначение NPC1L1. В ряде исследований с использованием современных методов

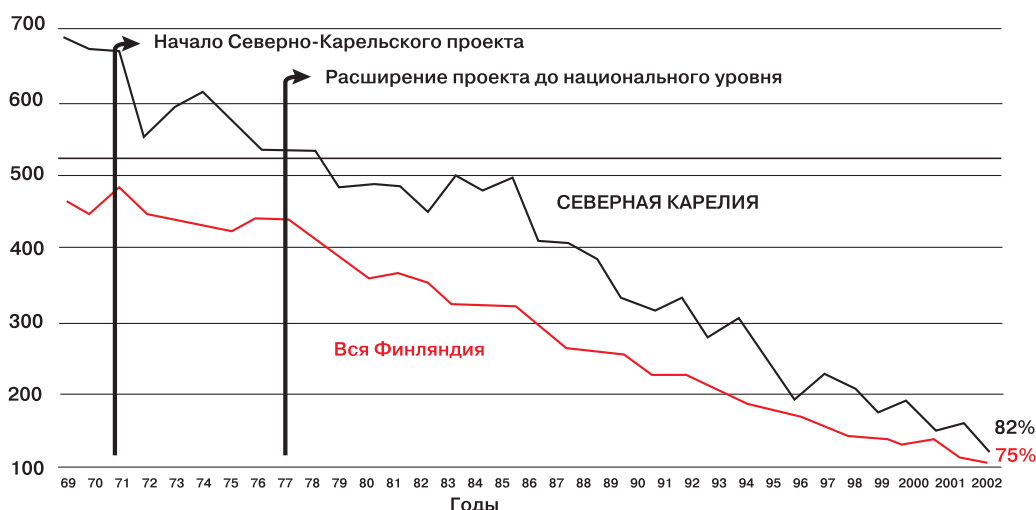


Рис. 1 Смертность сердечно-сосудистых заболеваний в Финляндии и Северной Карелии у мужчин 35-64 лет.

молекулярной биологии доказано, что связывание с этим белком эзетимиба и стеролов является одним из ключевых моментов ингибирования абсорбции ХС на уровне щеточной каймы энтероцитов [6]. Что касается РС, то в их действии по сокращению абсорбции ХС играет основную роль высокая гидрофобность их молекул, вследствие чего они имеют более высокую афинность к проникновению в мицеллы, чем молекулы ХС, и активно вытесняют ХС из мицелл, образующихся в просвете кишечника с участием солей желчных кислот [7]. Но это предполагает, что максимальная эффективность станолов по снижению уровня плазменного ХС проявляется только тогда, когда станолы потребляются при каждом приеме пищи. Было показано, что потребление 2,5 г ЭРС только один раз в день (во время ланча) оказывает такое же действие на уровень ХС ЛНП, как прием той же дозы станолов, разделенной на 3 порции в день (на завтрак, ланч и обед) [8]. Факт, что ЭРС снижают уровень ХС и ХС ЛНП при потреблении 1 раз в день, свидетельствует о том, что уменьшение включения ХС в смешанные мицеллы не является единственным механизмом ХС — снижающего действия РС.

РС транспортируются легко из просвета кишечника в энтероциты [9]. Было показано, что включение молекул РС в смешанные мицеллы *in vitro* дозозависимо увеличивает экспрессию аденозинтрифосфат (АТФ)-связанного кассетного транспортера ABCA1 в энтероцитах, выделенных из кишечника человека [10].

Однако позже было показано, что индукция ABCA1 ситостанолом не является причиной уменьшения абсорбции ХС из просвета кишечника, т.к. ABCA1 белок располагается на базо-латеральной мембране энтероцита, т.е. на поверхности клетки, обращенной к подлежащим тканям кишечной стенки. В другой работе, выполненной с участием 70 лиц, принимавших 3,8-4,0 г ЭРС в течение 8 недель, было показано, что их эффективность в отношении снижения ХС ЛНП не зависела от уровня и активности таких регуляторов обмена ХС, как аполипопротеин (апо) А-IV, скавенджер рецептор [SR-B1], 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза (ГМГ-КоА редуктаза), белок, транспортирующий эфиры ХС [БТЭХС] и генотип апо Е [11].

К настоящему времени идентифицированы другие транспортеры ХС, локализованные на поверхности энтероцита, обращенной в просвет кишечника. Эти белки — также АТФ-связанные кассетные транспортеры, вовлечены в обратный транспорт ХС и растительных стеролов в просвет кишечника из энтероцита, они обозначаются как ABCG5 и ABCG8 [12]. Если РС повышают выход ХС из эндотелиальных клеток в просвет кишечника, то это хотя бы частично объясняет, почему их прием один раз в день уменьшает концентрацию ОХС за счет снижения ХС ЛНП в такой же степени, как и прием 3 раза в

день [7]. Однако в экспериментах на хомячках было показано, что введение в их пищу ЭРС снижает уровень ХС в плазме крови на 36%, при этом в энтероцитах накапливаются вместе с ХС и ЭРС. Но это не приводит к изменениям в уровне информационной рибонуклеиновой кислоты (mRNA) кассетных ABC белков, транспортирующих ХС и растительные стеролы через мембрану энтероцита, а также белка NPC1L1. Авторы не исключают посттранскрипционной регуляции содержания или активности этих белков станоллами [13]. Возможно также, что супрессия белка NPC1L1 при накоплении в энтероцитах ХС и РС предохраняет организм от избыточной абсорбции ХС.

Таким образом, не полностью ясны механизмы снижения уровня в плазме крови ОХС и ХС ЛНП, в среднем, на 10% и 14% соответственно, РС, вводимыми в организм человека с продуктами питания, обогащенными ЭРС. Однако доказано, что станолы снижают абсорбцию энтероцитами кишечного ХС, имеющего как пищевое, так и билиарное происхождение. Этот процесс сокращения абсорбции ХС зависит от ряда процессов: вытеснения станоллами молекул ХС из смешанных мицелл в просвете кишечника, а также функционирования целого ряда белков — транспортеров ХС в энтероцит и из энтероцита обратно в просвет кишечника.

Клиническое применение пищевых продуктов, обогащенных ЭРС

При разработке методов клинического использования РС и стеролов для снижения содержания ОХС и ХС ЛНП в плазме крови оказалось, что их растворимость в жировых продуктах, таких как маргарин (спред), очень низка. Для стеролов она 3%, для станолов < 1%. Это означало, что потребление 25 г такого спреда в день обеспечивает поступление в организм 0,75 г растительных стеролов и еще меньше — 0,25 г РС [14]. Эстерификация РС жирными кислотами (ЖК) растительных масел превращает их из кристаллического порошка с низкой растворимостью в жирах в жироподобное вещество — ЭРС, которые легко включаются в различные пищевые продукты [15].

Этот процесс был разработан и запатентован Финской компанией Raisio Group (Raisio, Finland) в 1989г, а через 6 лет появился первый, обогащенный ЭРС спред, который получил торговое название Benesol (Бенекол). В дальнейшем в Университете Хельсинки группой исследователей под руководством Miettinen TA 1995 [16] был проведен ряд исследований эффектов продуктов линии Benesol — спреда, молоко, йогурты, кефир, на разных группах людей, в различных дозах.

В первых из этих исследований использовали майонезы на основе рапсового масла с одним из ЭРС — ситостанола в группах лиц с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС). Было показано, что

после потребления 3,4 г/сут. ЭРС, в течение 6 недель ХС ЛНП снижался на 10% по сравнению с группой, потреблявших тот же майонез без эфира ситостанола [17,18]. При этом снижалось также содержание в плазме крови стеролов на 30-46%, что свидетельствовало о том, что ситостанол ингибирует всасывание ХС и растительных стеролов. В противоположность этому, содержание в плазме крови латостерола — одного из предшественников ХС в цепи его синтеза, увеличивалось на 10%, свидетельствуя о компенсаторном увеличении синтеза ХС в ответ на снижение его абсорбции. В другом подобном исследовании при потреблении 2 г/сут. эфира ситостанола в составе майонеза было обнаружено снижение ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем на 16%, но эффект отсутствовал при дозе ситостанола 0,8 г/сут. [19]. В ряде работ 90-х годов были продемонстрированы выраженные снижающие ХС и ХС ЛНП эффекты эфиров ситостанола в дозе 3 г/сут. у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2), у детей с семейной ГХС — снижение ХС ЛНП на 15%) [20].

Особенно убедительно были показаны возможности ЭРС, включенных в спреда, дозозависимо и в течение длительного времени снижать уровень ХС ЛНП в сыворотке крови в Северо-Карельском профилактическом проекте в 1995г [16,19]. Программа была рандомизированная, плацебо-контролируемая. В исследовании принимали участие 153 человека с умеренной ГХС, у которых потребляемое ими количество обычного жира в день было заменено на 24 г/сут. спреда на основе рапсового масла. I — основная группа исследуемых лиц получала этот спред с добавлением эфиров ситостанола из расчета 2,6 г/сут. II группа принимала плацебо, т.е. тот же спред без добавления эфиров ситостанола. Эта часть программы продолжалась 6 месяцев, после чего I группа была разделена случайным образом на две подгруппы: одна половина пациентов продолжала получать следующие 6 месяцев спред с 2,6 г/сут. ситостанола, т.е. в той же дозе; другую подгруппу пациентов перевели на меньшую дозу эфиров ситостанола — 1,8 г/сут., которую они также получали следующие 6 месяцев. В результате этого исследования было обнаружено, что у пациентов, которые оставались на дозе 2,6 г/сут. ситостанола в течение всего периода исследования, т.е. 12 месяцев, уровень ХС ЛНП после 6 месяцев программы продолжал снижаться и к концу года уменьшился на 14% по сравнению с исходным уровнем, он стал ниже, чем ХС ЛНП во II группе плацебо (спред без ситостанола) на 13%.

Уровень ХС сыворотки крови не изменялся от 6 до 12 месяца лечения во второй подгруппе, где доза потребления ситостанола после первых 6 месяцев лечения была снижена с 2,6 г/сут. до 1,8 г/сут. Очевидно, более высокая доза ситостанола оказалась более эффективной в прогрессивном снижении ХС.

Сокращение уровня в плазме крови ОХС и снижение одного из основных растительных стеролов — кампестерола коррелировали между собой, что является доказательством ингибирования станолом абсорбции обоих стеролов из кишечного содержимого. Были получены данные, что чем в большей степени происходит торможение абсорбции ХС, тем в большей степени снижается уровень ХС в сыворотке крови.

В Северо-Карельском проекте было доказано, что потребление ЭРС в дозах $\geq 1,8$ г/сут. является эффективным, длительно действующим средством по снижению уровня ОХС и ХС ЛНП плазмы крови. Результаты этого проекта стали базисом для рекомендаций по широкому использованию продуктов линии Venesol для немедикаментозной коррекции содержания ХС и ХС ЛНП сначала в Финляндии, затем в других регионах Европы, а также в Северной Америке.

Главные этапы на пути производства спреда, как и других продуктов, обогащенных ЭРС, т.е. продуктов линии Venesol, представлены на рисунке 2. Сначала получают растительные стеролы главным образом из соевых бобов. Затем подвергают стеролы каталитической гидрогенизации (насыщению водородом), в результате которой ликвидируется единственная двойная связь в молекуле стерола и образуется молекула станола (ситостанола или кампестанола). Эти станола подвергают эстерификации с ЖК преимущественно рапсового масла, состоящего из ненасыщенных ЖК, основной из которых (60%) является мононенасыщенная олеиновая кислота. Заметим, что олеиновая кислота в большом количестве содержится также в оливковом масле, и значение ее в профилактике и коррекции атерогенных дислипидемий (ДЛП) — основного ФР ССЗ, обусловленных атеросклерозом, общеизвестна. Образующиеся ЭРС легко включаются в состав спредов и менее жирных молочных продуктов (молока, йогурта, кефира и др.). Спреды получают путем переэтерификации (обмена ЖК) растительных масел: рапсового или подсолнечного, с твердыми насыщенными жирами, но также преимущественно растительного происхождения (например, пальмового масла), которые не содержат ХС. Отсутствие в процессе производства спредов линии Venesol гидрогенизации растительных, ненасыщенных масел исключает образование транс-форм ненасыщенных ЖК — не менее, если не более атерогенных, чем насыщенные ЖК. Именно такие спреды использовались в Северо-Карельском проекте и показали свои профилактические свойства. В результате пищеварительных процессов эфирные связи ЭРС разрушаются и свободные молекулы станолов конкурентно ингибируют абсорбцию ХС энтероцитами из кишечного содержимого [20]. Механизмы этих процессов подробно приведены в предыдущем разделе.

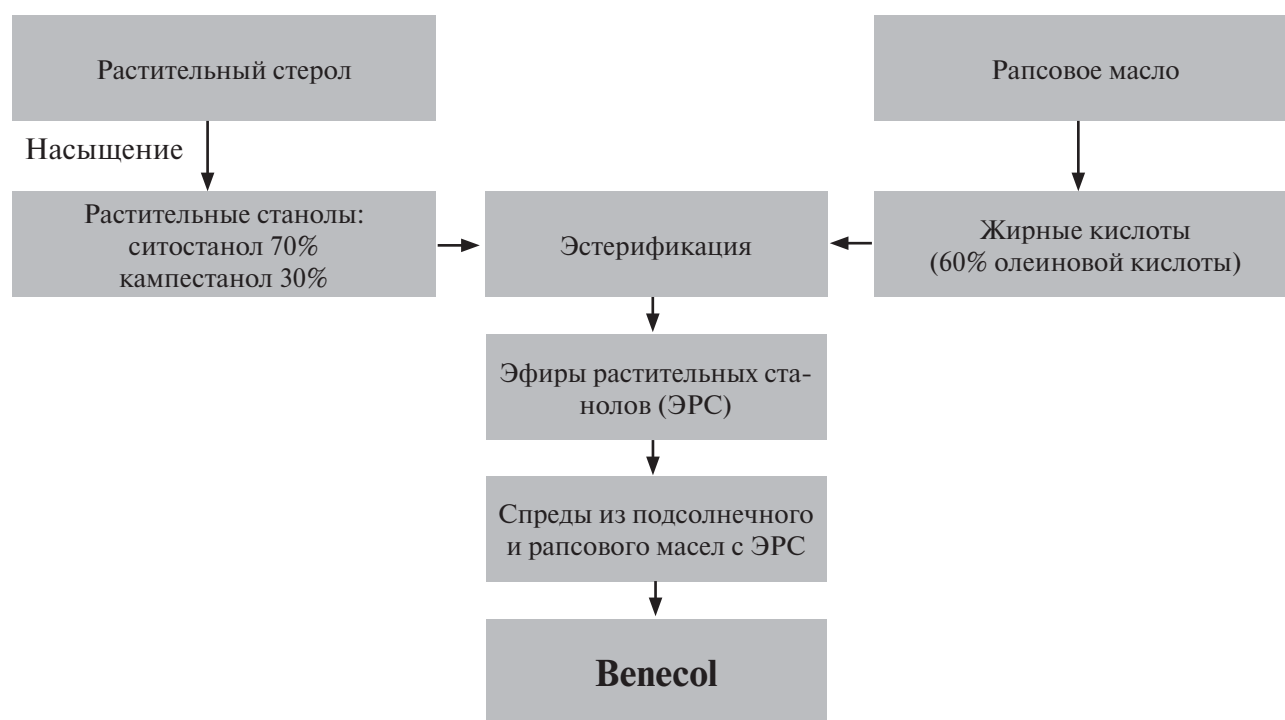


Рис. 2 Схема производства спреда Benecol (Raisio Group, Raisio, Finland)

Эффективность станолов в разных условиях

В ряде исследований было показано, что ЭРС, введенные в «функциональные» продукты питания, снижают уровни ОХС и ХС ЛНП в плазме крови как у лиц с ГХС, но без признаков ССЗ, связанных с атеросклерозом, так и у больных КБС, несмотря на то, что у последних были выявлены особенности в обмене стеролов. Показано, что женщины в менопаузе с КБС и без симптомов заболевания имели одинаковый уровень в плазме крови ланостерола, что служит маркером одинакового синтеза ХС, а также такое же отношение кампестерола и ситостерола к ХС, что является маркером одинаковой абсорбции ХС [21]. Но уровень ХС ЛВП был ниже у больных КБС, а отношение в сыворотке крови сквалена и ситостерола к ХС было у них значительно выше, что свидетельствовало о повышенном синтезе ХС у коронарных больных. В течение короткого периода приема ЭРС концентрация ХС сыворотки крови снизилась у больных КБС на 8,7% ($p < 0,001$) от исходного, а в группе без коронарного атеросклероза — на 11% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Эффект по снижению ХС у некоронарных пациентов оставался на одном уровне, несмотря на перевод с 3 г/сут. на 2 г/сут. станолов. Таким образом, ЭРС, включенные в спреды, эффективно снижали ХС плазме у женщин с и без признаков КБС, и это проявлялось как в короткое, так и длительное (до 1 года) время их потребления.

ХС-снижающая эффективность ЭР стеролов и ЭРС, которыми обогащают обычные спреды, описана во многих исследованиях, тогда как эффектив-

ность низкожировых продуктов, представляющих собой молоко или йогурт потребовало специальных работ. Было проведено слепое, перекрестное, рандомизированное исследование, в которое были включены лица с умеренной ГХС: ОХС — 5,0–7,5 ммоль/л [22]. Исследование имело 3 фазы 3-недельных периодов вмешательства. Пациенты I группы (группа плацебо) принимали ежедневно по 2 порции (150 г каждая) обычного йогурта, II группа потребляла йогурт, обогащенный ЭР стеролов, III — йогурт, обогащенный ЭРС (содержание стеролов и станолов — из расчета 1,8 г/сут.). В этом исследовании йогурты, обогащенные ЭР стеролов и ЭРС снижали ХС ЛНП значительно по сравнению с плацебо на $0,27 \pm 0,05$ ммоль/л (6%) и $0,23 \pm 0,05$ ммоль/л (5%), соответственно. Отсутствовали изменения в содержании триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Сделано заключение, что как стеролы, так и станола при потреблении в виде низкожирового молока и йогурта эффективны в снижении ХС ЛНП. В другом исследовании задачей работы было определить ХС-снижающий эффект сыра с низким содержанием жира, обогащенного ЭРС, у лиц с мягкой ГХС [23]. Исследование было рандомизированным, двойным слепым, состоящим из двух параллельных групп: всего 67 волонтеров (24 мужчины и 43 женщины) полностью закончили исследование. Пациенты были разделены на две группы, I получала ЭРС, II была контрольной. Во время 5 недель вмешательства пациенты I группы, потребляли сыр, обогащенный ЭРС (2 г/сут.), а пациенты контрольной группы — тот же сыр без

станолов. В результате, в I группе по сравнению с контрольной, уровень ОХС уменьшился на 5,8% ($\Delta = -0,32$ ммоль/л, $p < 0,001$), а концентрация ХС ЛНП понизилась на 10,3% ($\Delta = -0,36$ ммоль/л, $p < 0,001$). Отсутствовали различия между группами по уровням ХС ЛВП, ТГ и апо В. Таким образом, сыр, обогащенный ЭРС из расчета их дозы 2 г/сут., значительно сокращает содержание ОХС, в основном за счет снижения ХС ЛНП.

Потребление спредов, обогащенных ЭРС в дозе 2 г/сут., привело к снижению ХС ЛНП на $8,9 \pm 6,6\%$ ($\text{mean} \pm \text{SD}$) в группе с изоформой Е3 и на $10,4 \pm 8,0\%$ в группе с изоформой Е4; разница в зависимости от изоформы апо В не достоверна. При этом снижался уровень апо В на $5,4 \pm 7,9\%$ в группе Е3 и на $8,9 \pm 7,0\%$ в группе Е4. Повышение дозы ЭРС до 3 г/сут. не увеличило описанных эффектов станолов [24].

Целью анализа результатов эпидемиологических исследований в Финляндии было определить степень использования спредов, обогащенных ЭРС и охарактеризовать пациентов, использующих и не использующих их [25]. Когорта была сформирована на основе 14 национальных эпидемиологических программ, выполненных Национальным Институтом Здоровья за период 1996-1999гг. Последующий письменный опрос был проведен для 1294 участников в 2000г. Популяция, принимавшая ЭРС, состояла из 1094 субъектов 18-84 лет (590 мужчин и 504 женщины). В исследуемой популяции 357 (33%) потребляли спреды с РС регулярно, 737 (67%) — потребляли нерегулярно. Лица, регулярно потреблявшие спреды с РС, были преимущественно мужчины и имели более высокий уровень жизни (доход), чем нерегулярно потреблявшие. Регулярно и нерегулярно потреблявшие контингенты были среднего возраста, придерживались здорового образа жизни, имели одинаковые показатели анамнеза ССЗ. Ощущение хорошего состояния здоровья было у 94% лиц, постоянно потреблявших спреды с РС и у 59% — непостоянно потреблявших их. Таким образом, среди популяции оказалось больше людей, непостоянно принимающих спреды с РС, чем постоянно. Важно исследовать показатели здоровья у пациентов, длительно и постоянно потребляющих спреды с ЭРС. В продолжение анализа этого исследования [26], прослеживалось отношение к продуктам, обогащенным ЭРС, когорты из 29 772 человек 35-84 лет, ранее участвовавших в 15 исследованиях, проведенных Национальным Институтом Здоровья Финляндии в 1996-2000гг. Оказалось, что после окончания исследований ЭРС продолжали потреблять 1332 человек (4,5% участвовавших в исследованиях). Почти половина лиц (46%), использовавших спреды с РС, имели в анамнезе ССЗ. Пациенты с признаками ССЗ имели большую приверженность к потреблению спредов с ЭРС (8%), чем лица без признаков ССЗ (3%). Больные и небольшие ССЗ, принимавшие РС, имели сходные характеристики.

Это были пожилые люди, которые придерживались здорового образа жизни и диеты. Среди лиц, потреблявших продукты, обогащенные ЭРС, было меньше курильщиков, они были физически более активны и имели меньшую массу тела, чем лица, не принимавшие ЭРС. Потреблявшие продукты с ЭРС не жаловались на плохое состояние здоровья и при необходимости принимали ХС-снижающие препараты. Было сделано заключение, что употребление спредов с включением ЭРС является интегральной частью мероприятий по уменьшению риска ССЗ.

Добавочные эффекты ЭРС на фоне лечения статинами

Поскольку РС и статины действуют на различные механизмы, определяющие уровень ХС и ХС ЛНП в плазме крови, вполне резонно было ожидать, что РС окажут добавочный эффект к ХС-снижающему действию статинов. Однако, вопрос не столь прост. Ведь при уменьшении абсорбции ХС энтероцитами из кишечника в них образуется меньше эфиров ХС, входящих в состав хиломикронов (ХМ), меньше эфиров ХС приносится ремнантами ХМ в печень и в печеночных клетках оказывается меньше ХС. Это является сигналом для увеличения синтеза ХС в печеночных клетках, образования ЛОНП, секрети их в кровотоки и после липопротеидлиполиза образования дополнительного количества плазменных ЛНП. Вопрос итоговых изменений уровней ОХС и ХС ЛНП решается преобладанием в этих взаимозависимых процессах сокращения процесса абсорбции ХС в кишечнике или увеличения процесса синтеза ХС преимущественно в печени. Так или иначе, требовались специальные исследования действия на уровень ХС в плазме крови статинов и РС при последовательном или одновременном применении.

Первые данные о добавочном на 6% снижении содержания ХС ЛНП к таковому, достигнутому при лечении правастатином больных СД-2 и добавлении к правастатину ЭРС в дозе 3 г/сут. были получены в 1996г [27].

Более выраженный эффект был выявлен в неконтролируемом, открытом исследовании у пациентов с семейной ГХС и КБС, которые длительное время получали симвастатин [28]. Добавление на фоне эффекта симвастатина ЭРС 2-3 г/сут. приводило к дополнительному снижению ХС ЛНП еще на 16-20% по сравнению с уровнем, достигнутым на одном симвастатине.

В двух рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях [29,30] использовались дозы ЭРС 2-3 г/сут., которые назначали в течение 4-8 недель на фоне лечения различными статинами. Снижение ХС ЛНП составляло 7-10%, т.е. по степени снижения было таким же, как при назначении ЭРС лицам, не принимавшим статины. Иными сло-

вами, одновременное повышение синтеза ХС в ответ на уменьшение поступления ХС с ремнантами ХС при снижении абсорбции ХС не помешало падению ОХС и ХС ЛНП плазмы крови под влиянием ЭРС.

Показано, что если при удвоении дозы любого статина, эффект снижения ХС ЛНП, в среднем, составляет 6%, то добавление к разным статинам 10 мг/сут. медикаментозного препарата эзетимиба, который является ингибитором абсорбции ХС энтероцитами, увеличивает снижающий эффект на ХС ЛНП в большей степени, чем дважды двукратное увеличение дозы статина [31]. По степени уменьшения уровня ХС пищевой ингибитор абсорбции ХС энтероцитами — РС, близки к таковой эзетимиба. Однако требуются дальнейшие исследования специфики механизмов действия эзетимиба и ЭРС и, что особенно важно для клинической практики, исследования на фоне лечения ингибиторами синтеза ХС совместного применения медикаментозного ингибитора абсорбции ХС — эзетимиба и активных компонентов «функциональной» пищи — ЭРС, также обладающих способностью ингибировать абсорбцию ХС в кишечнике [32].

В ряде хорошо документированных клинических исследований было показано, что снижение ХС ЛНП на 25-35% может отсрочить прогрессирование атеросклероза. С целью достичь такого сокращения ХС ЛНП была испытана тройная терапия: комбинация сниженной абсорбции желчных кислот (ионообменные смолы), ингибирование синтеза (статины) и абсорбции ХС (спреды, обогащенные ЭРС). 11 больным КБС с ГХС, находившимся на низкожировой, низкохолестериновой диете, назначили симвастатин (20 мг/сут.), который они получали 3 месяца. Затем было добавлено ежедневное потребление спреда, обеспечивающего получение 2,25 г/сут. РС, в течение 8 недель; а следующие 8 недель пациентам добавляли к этому лечению ионообменную смолу — холестирамин. Результаты каждого периода лечения сравнивались с исходным содержанием соответствующего показателя, а также с уровнем, которым заканчивается предыдущий период. Лечение симвастатином снизило ХС ЛНП на 39% ($p < 0,001$), а добавление спреда с ЭРС еще на 13% ($p < 0,05$). Тройное лечение привело к 67% снижению ХС ЛНП от исходного уровня ($p < 0,001$), так что уровень ХС ЛНП у всех пациентов стал $< 2,6$ ммоль/л, а ХС ЛВП увеличился на 15% ($p < 0,01$). Значительное снижение ХС ЛНП и повышение ХС ЛВП, обнаруженные при тройной терапии, показывают, что комбинация ЭРС с умеренными дозами статинов и ионообменными смолами сделали возможным осуществить эффективный контроль ХС ЛНП и изменить спектр липопротеидов в положительную сторону у больных КБС с ГХС [33].

Таким образом, можно считать доказанным значительный дополнительный эффект в снижении концентрации ХС ЛНП ЭРС и растительных стеролов, когда они использовались в составе «функциональной» пищи на фоне приема медикаментозных ингибиторов синтеза ХС статинов. Различия между эффектами ЭР стеролов и ЭРС заключаются в том, что при потреблении ЭРС не повышается их уровень в крови, более того, снижается содержание в плазме крови наряду с ХС и растительных стеролов. При потреблении растительных стеролов повышается их концентрация в плазме крови, что может быть нежелательным при атерогенной наследственной сидостеролемии, но следует заметить, что она встречается редко.

Продукты, способствующие снижению концентрации ХС и ХС ЛНП в плазме крови в связи с содержанием в них ЭРС (из расчета потребления их в количестве 1,5-2,0 г/сут.), уже в течение 10 лет широко используются в ряде стран Северной и Западной Европы; их потребление вошло в рекомендации Национальной программы по Холестерину США (Доклад III). Ожидается появление таких продуктов в России.

В заключение следует подчеркнуть очевидную приоритетность людей, кому требуется или желательно модифицировать питание в сторону его оздоровления с включением «функциональных» продуктов, способствующих снижению или профилактике повышения уровня ХС в плазме крови, в т.ч. продуктов, обогащенных ЭРС:

- Больные ИБС, ЦВБ и другими сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом или СД-2.
- Люди без проявлений ССЗ, но с несколькими ФР ССЗ, обусловленных атеросклерозом, т.е. с высоким суммарным риском, в частности, с метаболическим синдромом.
- Лица без проявлений ССЗ, но в семейном анамнезе которых близкие родственники имели ССЗ, и, особенно, раннюю смерть от ССЗ.
- Субъекты, имеющие хотя бы один изолированный высокий ФР КБС — например, высокий уровень ОХС плазмы крови (> 8 ммоль/л).
- Практически здоровые люди, желающие сохранить сердечно-сосудистую систему здоровой с молодого до пожилого возраста.

Опыт ряда научных и национальных профилактических программ доказал, что чем раньше начаты мероприятия по оздоровлению образа жизни, в т.ч. по использованию «функциональных» продуктов питания, тем более эффективен результат профилактических вмешательств. А «функциональные» продукты питания, обогащенные ЭРС, могут играть значительную роль в интегральной профилактике ССЗ [34].

Литература

- Fernandes – Britto JI, Wong R, Contreras D, et al. Pathomorphometrical characteristics of atherosclerosis in youth: a multinational investigation of WHO/World Health Federation (1986-1996), using atheromic system. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 210-9.
- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, et al. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361,622 men. *Lancet* 1986; 11: 933-6.
- Puska P. Successful strategies to influence national diets: the Finnish experience. *Zdrav Var* 2003; 43: 191-6.
- Grundy SM. United States Cholesterol Guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density-lipoprotein-lowering therapy. *Am J Cardiol* 2001; 88(Suppl 2): 23J-7.
- Grundy SM. Stanol esters as a component of maximal dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am J Cardiol* 2005; 96(1A): 47D-50.
- Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303(5661): 1201-4.
- Plat J, Mensink P. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005; 96(1A): 15d-22.
- Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(9): 671-7.
- Igel M, Giesa U, Lutjohann D, von Bergmann K. Comparison of the intestinal uptake of cholesterol, plant sterols, and stanols in mice. *J Lipid Res* 2003; 44(3): 533-8.
- Plat J, Mensink RP. Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption. *FASEB J* 2002; 16(10): 1248-53.
- Plat J, Mensink RP. Relationship of genetic variation in genes encoding apolipoprotein A-IV, scavenger receptor BI, HMG-CoA reductase, CETP and apolipoprotein E with cholesterol metabolism and the response to plant stanol ester consumption. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(4): 242-50.
- von Bergmann K, Sudhop T, Lutjohann D. Cholesterol and plant sterols absorption: recent insights. *Am J Cardiol* 2005; 96(1A): 10D.
- Field FJ, Born E, Mathur SN. Stanol esters decrease plasma cholesterol independently of intestinal ABC sterol transporters and Niemann-Pick C1-like protein gene expression. *J Lipid Res* 2004; 45: 2252-9.
- Sierksma A, Weststrate JA, Meijer GW. Spreads enriched with plant sterols, either esterified 4,4-dimethylsterols with plasma total and LDL-cholesterol concentrations. *Br J Nutr* 1999; 82: 273-82.
- Wester I. Dose responsiveness to plant stanol esters. *Eur Heart J* 1999; (Suppl S): S104-8.
- Miettinen TA, Puska P, Gylling H, et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1308-12.
- Vanhanen HT, Blomquist S, Ehnholm C et al. Serum cholesterol, cholesterol precursors and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apo E phenotypes during dietary sitostanol treatment. *J Lipid Res* 1993; 34: 1535-44.
- Vanhanen HT, Hajander J, Lehtovirta H, Miettinen TA. Serum levels, absorption efficiency, faecal elimination and synthesis of cholesterol during increasing doses of dietary sitostanol esters in hypercholesterolemic subjects. *Clin Sci (Lond.)* 1994; 87: 61-7.
- Miettinen TA, Vanhanen HT. Dietary sitostanol related to absorption, Synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein phenotypes. *Atherosclerosis* 1994; 105: 217-26.
- Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol* 2005; (1A): 3D-9.
- Gylling H, Rajaratnam RA, Vartiainen E, et al. Changes in serum level and metabolism of cholesterol with plant stanol esters in postmenopausal women with and without coronary artery disease. *Menopause* 2006; 13(2): 286-93.
- Noakes M, Clifton PM, Doornbos AM, Trautwein EA. Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr* 2005; 44(4): 214-22.
- Jauhiainen T, Salo P, Niittynen L, et al. Effects of low-fat hard cheese enriched with plant stanol esters on serum lipids and apolipoprotein B in mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006; [Epub ahead of print].
- Ishiwata K, Homma Y, Ishikawa T et al. Influence of apolipoprotein E phenotype on metabolism of lipids and apolipoproteins after plant stanol ester ingestion in Japanese subjects. *Nutrition* 2002; 18(7-8): 561-5.
- Luoto R, Simojoki M, Uutela A, et al. Consistency of use of plant stanol ester margarine in Finland. *Public Health Nutr* 2004; 7(1): 63-8.
- Simojoki M, Luoto R, Uutela A, et al. Use of plant stanol ester margarine among persons with and without cardiovascular disease: early phases of the adoption of a functional food in Finland. *Nutr J* 2005; 4: 20-5.
- Gylling H, Miettinen TA. Effect of inhibiting cholesterol absorption and synthesis on cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic non-insulin-dependent diabetic men. *J Lipid Res* 1996; 37: 1776-85.
- Viorio AF, Gylling H, Turtola H, et al. Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH – North Karelia mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 86: 46-52.
- Blair SN, Capucci DM, Gottlieb SO, et al. Incremental reduction of serum total cholesterol and LDL-cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 46-52.
- O'Neil FH, Brynes A, Mandeno R, et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 133-42.
- Davidson MH, Ballantyne SM, Kerzner B et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomized, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 746-55.
- Gylling H, Miettinen TA. Combination therapy with statins. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(9): 1318-23.
- Gylling H, Miettinen TA. LDL cholesterol lowering by bile acid malabsorption during inhibited synthesis and absorption of cholesterol in hypercholesterolemic coronary subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12(1): 19-23.
- Miettinen TA, Gylling H. Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(6): 247-50.

Поступила 13/07-2006

Стенокардия Принцметала. Новый взгляд на патогенез и подходы к лечению

И.Г. Фомина, В.В. Матвеев, Н.А. Галанина, Е.А. Перская

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Prinzmetal angina: new approaches to pathogenesis and treatment.

I.G. Fomina, V.V. Matveev, N.A. Galanina, E.L. Perskaya

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

В статье представлены современные сведения об этиологии и патогенезе вазоспастической стенокардии с указанием наиболее вероятных генетических факторов заболевания, влияния нейрогуморальных факторов. Особое внимание уделено роли фермента Rho-киназы в механизмах коронарospазма; с патогенетических позиций освещены новые медикаментозные подходы к терапии стенокардии Принцметала, а также возможности ее хирургического лечения.

Ключевые слова: стенокардия Принцметала, патогенез коронарospазма, Rho-киназа, фазудил, коронарная ангиопластика.

The article contains modern data on vasospastic angina etiology and pathogenesis, discussing possible genetic and neuro-humoral factors. Rho-kinase role in coronary spasm mechanisms is emphasized. New pharmaceutical approaches to Prinzmetal angina treatment, as well as perspectives of its surgery correction, are reviewed.

Key words: Prinzmetal angina, coronary spasm pathogenesis, Rho-kinase, fasudil, coronary angioplasty.

В 1959г Майрон Принцметал впервые описал приступы загрудинных болей, возникающие, в отличие от стабильной стенокардии напряжения (СН), преимущественно в покое и сопровождающиеся временным подъемом сегмента ST выше изолинии. Он отметил, что данная форма может сочетаться со СН и атеросклерозом коронарных артерий (КА); эту форму стенокардии М. Принцметал назвал «вариантной» [1]. В литературе она известна как ангиоспастическая, спонтанная стенокардия, стенокардия покоя, стенокардия Принцметала [1-4].

Точная частота распространения вариантной формы стенокардии (ВСК) не установлена, но известно, что она встречается значительно реже СН и других форм нестабильной стенокардии (НС). В США ВСК диагностируют у 2-3% всех пациентов, подвергающихся диагностической коронароангиографии (КАГ) по поводу загрудинных болей [5]. В европейской популяции из всех форм НС стенокардия Принцметала составляет ~ 2% [6,7]. В Японии распространенность ВСК выше, чем в Европе [8]. Диагноз вазоспастической стенокардии устанавливается у 20-30% всех пациентов, которым проводится КАГ по поводу загрудинных болей [9,10]. До 69-91% пациентов с ВСК составляют мужчины в возрасте 51-57 лет. У 2/3 обследуемых отсутствуют признаки атеросклеротического поражения КА

[11]. Столь высокая частота распространения ВСК в Японии, вероятно, обусловлена генетически [12]. В исследовании с участием 2188 больных японской популяции, из которых 593 имели доказанные спазм КА и ВСК, был типирован ген NADH/NADPH-оксидазы — p22 rhoх, ответственный за спазм КА у мужчин [13]. У женщин генами коронарospазма являются последовательности, кодирующие стромелизин-1 и интерлейкин-6 [9,13].

Патогенез

Как показали патофизиологические и КАГ исследования в основе болевых приступов, возникающих при ВСК, лежит спазм КА [1,8-10,14]. Сужение просвета КА до 70-75% приводит к снижению кровотока в миокарде и ишемии [2]. Спазм может возникать как в пораженных атеросклерозом КА, так и в интактных сосудах [15]. Однако известно, что спазм КА играет важную роль не только в патогенезе ВСК, но и в развитии других форм СН и НС, острого инфаркта миокарда (ОИМ), внезапной сердечной смерти (ВСС) [5,8]. В связи с этим была выделена смешанная форма ВСК, при которой имеется сочетание СН и вазоспастической стенокардии [5,16]. У таких пациентов, как правило, днем развиваются приступы СН, провоцирующиеся

© Коллектив авторов, 2006
e-mail: resp.tab@inbox.ru

физической нагрузкой (ФН), эмоциональным перенапряжением, подъемом артериального давления (АД), характерными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ); в то время как ночью возникают приступы ВСК без провоцирующих факторов и признаков предшествующей повышенной потребности миокарда в кислороде [16].

Исследования последних лет показали, что даже нормальные по данным КАГ КА при более тщательном исследовании могут иметь минимальные признаки атеросклероза. Используя внутрисосудистое ультразвуковое исследование, было продемонстрировано, что участки неизмененных по данным КАГ артерий могут иметь признаки умеренного атеросклероза [17].

Патогенез спазма КА очень сложен и до конца не изучен. В последние годы большое значение придается эндотелиальной дисфункции (ЭД) КА при ВСК [18]. Эндотелий — высокоактивный клеточный слой с множественными метаболическими функциями, играющий важную роль в регуляции сосудистого тонуса, функции тромбоцитов, коагуляции, а также пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК). ЭД ведет к нарушениям в локальной регуляции сосудистого тонуса и коагуляции крови и является важной составляющей патогенеза заболеваний КА [19-20].

С целью изучения ЭД как независимого фактора развития вазоспастической стенокардии было проведено исследование 30 больных подтвержденной вазоспастической стенокардией. В качестве группы контроля взяты 30 пациентов с ангиографически подтвержденным отсутствием поражения КА. В качестве основного показателя функции эндотелия использовалась поток-зависимая дилатация (flow-mediated dilatation) легочной артерии (ЛИА). Исследование показало, что величина поток-зависимой дилатации достоверно ниже у пациентов с вазоспастической стенокардией по сравнению с контрольной группой при одинаковых показателях толщины комплекса «интима-медия» в обеих группах, что указывало на ЭД как независимый фактор риска (ФР) коронароспазма [21,22].

Важную роль в патогенезе спазма КА играет дисбаланс между констрикторными и дилатирующими факторами, продуцируемыми эндотелием. Вазодилатирующими веществами являются эндотелиальный релаксирующий фактор — оксид азота (NO), простациклин и фактор гиперполяризации [23,24]. Основное значение в регуляции сосудистого тонуса придается NO [24]. В просвете сосуда это химически нестабильное соединение быстро инактивируется растворенным кислородом и бисупероксидными анионами, в эритроцитах — гемоглобином, что предотвращает действие NO на расстоянии от места его высвобождения и объясняет его локальное регулирующее влияние на сосудистый тонус. Именно с этим связана невозможность компенсации нарушения продукции эндотелиального релаксирующего фактора при ЭД высвобождением его здоровыми эндотелиальными клетками пограничной области [24,25].

В исследовании пациентов японской популяции с коронарным вазоспазмом были обнаружены 3 различные мутации гена NO-синтетазы, приводящие к значительному снижению выработки NO и спазму артерий [26]. Именно мутации гена NO-синтетазы являются наиболее достоверными причинами развития вазоспастической стенокардии [26,27]. Было показано, что лица, гомозиготные по мутантному аллелю NO-синтетазы, страдают более тяжелыми формами вазоспастической стенокардии, и некоторые из них переносят ИМ при отсутствии органического стеноза по данным КАГ [26]. Эти мутации, возможно, влияют не только на коронарный кровоток, но вызывают аналогичные вазоспастические изменения в других тканях. Вероятно, поэтому многие исследователи отмечали, что у пациентов с ВСК довольно часто имеет место феномен Рейно, мигрени и спазм глазных артерий [26,27]. Все это свидетельствует об общей измененной функции эндотелия и сосудистой реактивности организма [27]. Роль ЭД была продемонстрирована в исследовании женщин с ВСК в пременопаузальном периоде, у которых частота приступов менялась в зависимости от фазы цикла и уровня эстрогенов в крови. Эпизоды стенокардии чаще возникали на фоне низкого уровня эстрогенов в конце лютеальной — начале менструальной фазы. Вероятно, это связано со способностью эстрогенов блокировать Ca^{2+} каналы [28].

Спазм КА связан не только с дисбалансом гуморальных факторов, но и с повышенной чувствительностью КА к вазоконстрикторным агентам. Прежде всего, это можно объяснить чрезмерной чувствительностью α -адренорецепторов КА к катехоламинам, которая может приводить к развитию спазма даже при отсутствии дисбаланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами. При вазоспастической стенокардии вероятно сочетание дисбаланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами и повышенной чувствительностью сосудов к сосудосуживающим агентам [6,29]. Тем не менее, вопрос гиперсенситизации α -адренорецепторов при вазоспастической стенокардии остается спорным, т.к. применение блокаторов α -адренорецепторов у таких пациентов не всегда дает положительный эффект [29].

Повышенная чувствительность КА к вазоконстрикторам может быть связана с повышением общего тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов с ВСК [30,31]. Единое мнение по данному вопросу отсутствует. С точки зрения ряда авторов, важнейшим механизмом развития спазма КА служит повышенная активность симпатического звена ВНС, другие эту теорию опровергают [29-31]. С одной стороны, частое появление приступов ночью и в ранние утренние часы, во время минимальной симпатической активности, а также возможность вызвать спазм с помощью применения холиномиметиков, свидетельствуют о значительной роли блуждающего нерва в развитии коронароспазма [30-32]. С другой стороны, для медикаментозной провокации спазма КА необходимо превышение

физиологической концентрации вазоконстрикторов в сосудах. Ночные приступы ВСК обычно возникают в REM-фазу сна, во время которой усиливается симпатикотония [33]. О роли гиперсимпатикотонии в развитии спазма также свидетельствуют положительные результаты лечения с помощью полной симпатической денервации сердца у пациентов с ВСК, рефрактерной к лекарственным средствам [30,31].

Таким образом, вопрос влияния ВНС на развитие спазма КА при ВСК требует дальнейшего изучения.

Представление о патогенезе коронареспазма у больных ВСК изменилось после открытия в 1996г фермента Rho-киназы [34,35]. Rho-киназа — фермент группы серин-тирозинкиназ, снижающих активность миозин-фосфатазы. Фосфорилируя миозин-связанную субъединицу этого фермента, он приводит к повышению сократимости гладких миоцитов и повышению их чувствительности к ионам Ca^{2+} [34]. На основании этого среди клеточных и молекулярных механизмов развития спазма при ВСК важнейшим в настоящее время считается повышенное содержание фермента Rho-киназы у таких пациентов [36]. Молекулярные исследования показали, что непосредственно в области спазма КА наблюдается явление up-регуляции Rho-киназы (увеличение числа рецепторов к Rho-киназе), что вызывает ингибирование фосфатазы легких цепей миозина и, как следствие, спазм сосуда [37,38]. Существует предложение рассматривать повышенный уровень фермента Rho-киназы в качестве одного из основных пусковых механизмов развития спазма КА [14].

Определенное значение в развитии вазоконстрикции также имеет повышенная активность Na^+-H^+ -каналов, являющихся основными регуляторами внутриклеточной pH [39]. Повышенная активность изоформы-1 Na^+-H^+ -помпы в ГМК приводит к защелачиванию внутриклеточной среды и повышению концентрации Ca^{2+} , что способствует вазоконстрикции. Повышенный уровень эндотелина-1 может приводить к увеличению количества самих Na^+-H^+ -каналов в клеточной мембране, усугубляя спазм [39,40]. Ранее было показано, что перекисное окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП) способствует повышению сосудистой реактивности и чувствительности сосудов к вазоконстрикторным факторам. Это позволило предположить, что спазм КА может быть связан также с недостаточностью главного физиологического антиоксиданта — витамина Е [41]. Повторяющиеся эпизоды ишемии и последующая реперфузия миокарда приводят к продукции свободных радикалов и истощению запасов витамина Е. Исследования показали, что уровень витамина Е плазмы крови у пациентов с ВСК значительно ниже, чем у здоровых людей [42]. Тем не менее, роль недостаточности витамина Е в развитии спазма КА остается пока неясной.

Среди других важных факторов, способствующих развитию спазма, необходимо отметить курение. В исследовании 1993г с включением 351 па-

циента (175 пациентов с подтвержденным КАГ спазмом КА и 176 пациентов контрольной группы с другими заболеваниями КА). У всех пациентов основной группы наблюдался спазм КА с сужением просвета сосуда не $< 75\%$ и с фиксированным атеросклеротическим стенозом не $> 25\%$. Различия между индексом массы тела (ИМТ), содержанием холестерина (ХС), ЛНП и липопротеидов высокой плотности (ЛВП), уровнем глюкозы в крови, величиной артериального давления (АД) в основной и контрольной группах отсутствовали. Анализ ФР показал, что 91% пациентов основной группы курили по сравнению с 51% в контрольной группе [43]. Известно также неблагоприятное влияние курения на прогноз у больных ВСК [44]. Однако влияние никотина и механизм развития спазма КА при курении требуют дальнейшего изучения.

Диагностика

В настоящее время в отечественной кардиологии не существует единого алгоритма диагностики ВСК.

Физикальные методы обследования при вазоспастической стенокардии мало информативны и в случае отсутствия сочетанной патологии, как правило, не выявляют каких-либо изменений. Некоторые исследователи отмечают, что во время ангинозного приступа могут выслушиваться четвертый сердечный тон и систолический шум митральной регургитации [47].

Инструментальное исследование больных ВСК начинается с анализа ЭКГ. В межприступный период она остается неизменной у 50% больных. При наличии изменений на ЭКГ следует помнить, что они не специфичны и могут наблюдаться при других заболеваниях, в частности при ССН. ЭКГ, зарегистрированная во время приступа ВСК, часто имеет характерные признаки важные для диагностики, но на практике регистрация ЭКГ во время приступа не всегда возможна [2,48].

Наиболее характерным ЭКГ признаком ВСК является подъем сегмента ST выше изолинии, свидетельствующий о наличии выраженной трансмуральной ишемии миокарда, обусловленной преходящей динамической окклюзией крупной КА [2,47,48]. В более редких случаях наблюдается ишемическая депрессия сегмента ST ниже изолинии, что указывает на возникновение субэндокардиальной ишемии, связанной с неполным перекрытием крупной КА или спазмом более мелких интрамуральных КА — мелких артерий и артериол, при хорошем развитии коллатералей. После купирования приступа ВСК сегмент ST возвращается к изоэлектрической линии [2,48].

В процессе установления диагноза необходимо четкое разграничение ССН и спонтанной стенокардии. Это достаточно трудная задача по нескольким причинам [45]:

- у большинства больных имеется сочетание ССН, обусловленной атеросклеротическим поражением КА, и вазоспастической стенокардии;

- у трети пациентов приступы вазоспастической стенокардии могут провоцироваться ФН в утренние часы;
- не все приступы сопровождаются изменениями на ЭКГ в виде преходящего подъема сегмента ST;
- у больных со ССН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и выраженным атеросклерозом КА нередко ангинозные приступы возникают в покое;
- при ЭКГ-исследовании в условиях проб с дозированной ФН у женщин, главным образом молодого возраста (30-45 лет), в 24% случаев проявляются ложноположительные результаты проб, что может быть обусловлено гипервентиляцией, электролитными нарушениями, курением, приемом пищи, климактерической кардиопатией и тем, что женщины хуже переносят ФН и не всегда могут освоить ее для получения достоверных результатов теста. У мужчин частота ложноположительных результатов не превышает 5-10% [45,46].

Разграничение больных ССН и ВСК имеет большое значение, т.к. влияет на выбор тактики лечения и на прогноз.

Более информативным методом диагностики ВСК является метод холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ. Характерными особенностями суточного мониторирования (СМ) ЭКГ при ВСК являются:

- развитие приступов в покое, чаще ночью или в ранние утренние часы;
- приступы не сопровождаются увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) > 5 уд/мин., что отличает ВСК от ССН, обусловленной повышением потребности миокарда в кислороде;
- смещение сегмента ST в начале приступа происходит очень быстро и так же быстро исчезает после окончания спастической реакции [2,48].

ХМ — удобный, безопасный, информативный метод, но изменения на ЭКГ не являются специфичными, что затрудняет диагностику ВСК только по результатам СМ ЭКГ [2,48].

Золотым стандартом диагностики ВСК служит КАГ [49-51]. Она проводится, прежде всего, для исключения атеросклеротического поражения КА, а также с целью обнаружения локального спазма. Выявление атеросклеротического поражения КА при имеющейся клинике ВСК указывает на смешанную форму стенокардии [47]. При отсутствии изменений тонуса КА в покое для диагностики коронарспазма с 80-х годов прошлого века используются провокационные пробы [48-50]. В России в повседневной кардиологической практике у больных с подозрением на ВСК для провоцирования коронарспазма наиболее широко применяются пробы с гипервентиляцией, холодные пробы, а также тесты с ФН, выполняемые в ранние утренние часы [41]. Эти провокационные пробы вполне безопасны, однако они недостаточно чувствительны для целей диагностики коронарного спазма [52].

В настоящее время в странах Европы, Америке и Японии используют фармакологические пробы с вазоспастическими веществами. Наиболее чувствительными для диагностики ангиоспастической стенокардии считают пробу с внутривенным (в/в) введением производных лизергиновой кислоты или пробу с внутрикоронарным введением ацетилхолина. Из производных лизергиновой кислоты в США чаще применяют эргоновин, в Европе — эргометрин [55-57]. В ответ на введение эргоновина здоровым людям отмечается постепенный умеренный спазм всех КС. У больных ВСК наблюдается быстрое развитие локального спазма [54]. Проба с в/в введением эргоновина (эргометрина) отличается высокой чувствительностью и специфичностью для провокации коронарного спазма [55]. Однако она не может считаться достаточно безопасной: при в/в введении эргоновина (эргометрина) может вызвать одновременно спазм нескольких КА и привести к возникновению тяжелой ишемии вплоть до развития ИМ [59]. Особенно опасно развитие множественного спазма у больных с многососудистым поражением коронарного русла. Небезопасность пробы с эргоновином заставила сузить показания к ее применению [55,58]. Абсолютными противопоказаниями к введению метилэрговина относятся беременность, тяжелая АГ, выраженный стеноз аорты, стеноз левой КА высокой степени [48]. К относительным противопоказаниям относятся другие формы НС, желудочковые аритмии, недавний ИМ, прогрессирующий атеросклероз КА. В настоящее время пробу с эргоновином назначают главным образом для диагностики коронарного спазма лишь в тех случаях, когда у больного с ангинозными болями в грудной клетке при КАГ не обнаруживают стенозирующий атеросклероз КА [48]. При наличии противопоказаний рекомендуется выполнять тест с ацетилхолином (АХ) [53]. Проба с внутрикоронарным введением АХ отличается столь же высокой чувствительностью, как и проба с эргоновином (~ 70%), но превосходит по специфичности (99%) [59]. К тому же проба с АХ более безопасна, поскольку при внутрикоронарном введении АХ можно вызвать изолированный коронарный спазм левой или правой КА [53,59].

Таким образом, наиболее достоверным и приемлемым методом в диагностике ВСК является КАГ с функциональными тестами.

Лечение

Медикаментозное лечение ВСК имеет некоторые отличия по сравнению с лечением ССН и включает использование двух основных групп препаратов — блокаторов Ca^{2+} каналов (БКК) и пролонгированных форм нитратов [59].

Используются БКК всех подгрупп дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда: нифедипин, амлодипин, дилтиазем, верапамил. Если применение БКК одной подгруппы не дает эффекта, показана замена его на препарат из другой подгруппы [2,11]. При недостаточной эффективности

монотерапии БКК, когда количество приступов стенокардии уменьшается, но они не исчезают полностью, рекомендуется комбинированное лечение БКК + пролонгированными нитратами, особенно у пациентов с частыми приступами и вовлечением нескольких крупных ветвей КА [2]. В случае неэффективности применения БКК различных подгрупп назначаются пролонгированные формы нитратов [2,60]. Для купирования ночных приступов стенокардии возможно использование короткодействующих нитратов — нитроглицерина [2,11].

Блокаторы β -адренорецепторов (БАБ), являющиеся препаратами первой линии у больных с другими формами стенокардии, не рекомендуются пациентам с ВСК, т.к. они могут увеличить частоту приступов и их продолжительность вследствие вазоспазма, обусловленного преобладанием стимуляции α -адренорецепторов при блокаде β -адренорецепторов [2,29,48]. Тем не менее, при смешанной форме стенокардии у больных с доказанным атеросклеротическим стенозом КА возможно применение БАБ [48].

В исследованиях 1982г было показано, что ~20% больных ВСК не дают адекватного ответа на лечение БКК и пролонгированными формами нитратов [61]. Это заставило обратиться к поиску других препаратов, эффективных для профилактики и купирования приступов вазоспастической стенокардии. В 80-х годах делались попытки применять амиодарон, гуанетидин и клонидин в случаях ВСК, не поддающейся лечению стандартными группами препаратов [61,62].

В 2001г было проведено исследование 24 больных с подтвержденной вазоспастической стенокардией, в котором гуанетидин, ослабляя окислительный стресс, значительно снижал повышенную реактивность КА [57]. Масштабные работы по оценке эффективности и безопасности указанных препаратов в терапии ВСК не проводились. Было показано, что в/в инфузия сульфата магния, являющегося антагонистом Ca^{2+} , позволяет быстро купировать приступ, приводя к вазодилатации всех КА [21]. Возможность профилактики приступов с помощью пролонгированных форм сульфата магния требует дальнейшего изучения [63].

Открытие фермента Rho-киназы и установление его роли в патогенезе коронаростенотического обеспечили новые перспективы в лечении ВСК [36]. В исследовании 2002г была продемонстрирована эффективность назначения ингибитора фермента Rho-киназы фазудила для профилактики приступов ВСК, ранее используемого в Японии для профилактики и лечения спазма церебральных сосудов. Фазудил, применяемый в/в, снижал активность фермента Rho-киназы и вызывал релаксацию гладких миоцитов КА [36,64]. В настоящее время ведутся разработки пероральной пролонгированной формы препарата для эффективной профилактики приступов.

Таким образом, несмотря на прогресс в изучении патогенеза и разработки методов диагностики, в настоящее время сохраняется необходимость со-

здания наиболее эффективных схем и новых препаратов для лечения ВСК.

Прогноз

По результатам исследований, выживаемость пациентов с ВСК составляет в течение 1, 2 и 3 года после начала заболевания 95%, 90% и 87% соответственно. Максимальное количество неблагоприятных событий — ИМ, ВС, возникали в течение первых 3 месяцев после начала заболевания. У 20 из 22 пациентов с ИМ и 8 из 14 коронарных ВС развивались в течение первых 3 месяцев от начала заболевания [4,66].

С целью определения отдаленного прогноза жизни в течение 15 лет оценивали выживаемость 277 больных ВСК. Диагноз ВСК был поставлен на основании спазма КА, подтвержденного КАГ у 157 (56,7%) больных, у 113 (40,8%) — после проведения пробы с метилэргометрином, у 7 (2,5%) — спазм был зафиксирован во время мониторинга ЭКГ; при этом по данным КАГ у них отсутствовали признаки окклюзионного поражения КА. У всех больных стеноз КА составил < 50% или имелись неровности внутреннего просвета. Из включенных в исследование 246 (88,8%) больных получали БКК. По истечении 15 лет наблюдения были получены следующие результаты: 20 (7,2%) пациентов умерли, в т.ч. 3,6% от кардиальных причин, 18 (6,5%) — перенесли ИМ, у 109 (39%) больных сохранялись приступы стенокардии, несмотря на лечение. Только у 95 (34%) пациентов отсутствовала клиническая симптоматика коронарного спазма [11].

В ряде работ показано, что ФР развития ИМ, жизнеугрожающих аритмий и ВСС смерти у больных ВСК является гипертоническая болезнь (ГБ), многососудистое поражение, курение и употребление алкоголя [11,65-69]. Наблюдая за 383 пациентами в течение 3 лет, установили, что фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ВСК служит одновременный спазм нескольких сосудов. В этом случае ВС имела место у 12,5% больных, в то время как при однососудистом поражении — только у 1% больных [3].

Таким образом, несмотря на относительно благоприятный прогноз, на фоне проводимой терапии симптомы стенокардии сохраняются у трети больных ВСК, что ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов и требует разработки новых подходов к лечению. Для лечения фокальных, резистентных к консервативной терапии спазмов КА, как и в случаях ишемической болезни сердца (ИБС), обусловленной атеросклеротическим поражением КА, используются хирургические методы [5,70]. Но применение коронарной ангиопластики, стентирования, особенно в сочетании с брахитерапией описано на небольшом числе наблюдений, что не позволяет адекватно оценить эффективность этих методов [71-74]. Основываясь на результатах собственных наблюдений, одни авторы указывают на ограниченные возможности коронарной ангиопластики и стентирования в лечении ВСК в сочетании с атеросклеротическим пораже-

ем КА [74]. Результаты работ других авторов свидетельствуют о равной эффективности стентирования в лечении ВСК и ССН [10].

Заключение

Среди многих заболеваний сердечно-сосудистой системы стенокардия Принцметала занимает совершенно особое место как по клинике, так по диагностике и лечению, оставаясь важной проблемой современной кардиологии. Исследования последних лет показали, что в основе пато-

генеза ВСК лежат генетические изменения, приводящие к нарушениям гуморальной, нервной регуляции сосудистого тонуса с изменениями на уровне мембран и рецепторов. Детальное изучение патогенеза данного заболевания расширяет возможности диагностики и своевременного адекватного лечения. Необходима разработка четких алгоритмов и критериев постановки диагноза вазоспастической стенокардии с целью выбора наиболее адекватной терапии, улучшения прогноза и КЖ пациентов.

Литература

1. Prinzmetal M, Kennamar R, Merliss R, et al. Angina pectoris. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27: 375-88.
2. Hillis LD, Braunwald E. Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 1978; 229: 695-702.
3. Koyanagi S, Takeshita A, Nakamura N. Clinical characteristics of sudden cardiac death in patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J* 1989; 53(12): 1541-5.
4. David PR, Waters DD, Scholl JM, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with variant angina. *Circulation* 1982; 66: 695-702.
5. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee on the management of patients with unstable angina. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51(4): 505-21.
6. Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, et al. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *JACC* 1996; 28(5): 1249-56.
7. Bauters C. Angina pectoris. Epidemiology, etiology, physiopathology, diagnosis, course, treatment. *Rev Prat* 1996; 46(20): 2471-7.
8. Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al. Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. *Circ Res* 1983; 52(Suppl I): 147-52.
9. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *JACC* 1999; 33(6): 1442-52.
10. Sueda S, Suzuki J, Watanabe K, et al. Comparative results of coronary intervention in patients with variant angina versus those with non-variant angina. *Jpn Heart J* 2001; 42(6): 657-67.
11. Bory M, Pierron F, Panagides D, et al. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. *Eur Heart J* 1996; 17: 1015-21.
12. Delacretaz E, Kirshenbaum JM, Friedman PL. Prinzmetal's angina. *Circulation* 2000; 101(11): E107-8.
13. Murase Y, Yamada Y, Hirashiki A, et al. Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *Eur Heart J* 2004; 25(11): 970-7.
14. Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. *Jpn Circ J* 2000; 64: 1-12.
15. Kaski JC, Crea F, Meran D, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986; 74: 1255-65.
16. Igawa A, Miwa K, Miyagi Y, et al. Comparison of frequency of magnesium deficiency in patients with vasospastic angina and fixed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75(10): 728-31.
17. Hong MK, Park SW, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound findings of negative arterial remodeling at sites of focal coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Am Heart J* 2000; 140: 395-401.
18. Fujita H, Hiroshi Y, Mitsuhiro Y. Dipyridamole-induced reversible Thallium-201 defect in patients with vasospastic angina and nearly normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 2000; 23: 24-30.
19. Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, et al. Endothelial dysfunction is an independent factor responsible for vasospastic angina. *Clin Sci* 2001; 101: 707-13.
20. Miller D, Waters DD, Warnica W, et al. Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? *N Engl J Med* 1981; 304(13): 763-6.
21. Teragawa H, Kato M, Yamagata T, et al. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest* 2000; 118: 1690-5.
22. Teragawa H, Ueda K, Matsuda K, et al. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries. *Clin Cardiol* 2005; 28(10): 460-6.
23. Bryan RM, You J, Golding EM, et al. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a cousin to nitric oxide and prostacyclin. *Anesthesiology* 2005; 102 (6): 1261-77.
24. Triggle CR, Hollenberg M, Anderson TJ, et al. The endothelium in health and disease — a target for therapeutic intervention. *J Smooth Muscle Res* 2003; 39(6): 249-67.
25. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32(5-6): 274-7.
26. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. AT-786 C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999; 99: 2864-70.
27. Luscher TF, Georg N. Is It All in the Genes? Nitric oxide synthase and coronary vasospasm. *Circulation* 1999; 99: 2855-7.
28. Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M, et al. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med* 2001; 135: 977-80.
29. Chierchia S, Davies G, Berkenboom G, et al. Alpha-adrenergic receptors and coronary spasm: An elusive link. *Circulation* 1984; 69: 8-14.
30. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Diffuse disorder of coronary vasomotility in patients with coronary spastic angina: Hyperreactivity to the constrictor effects of acetylcholine and dilator effects of nitroglycerin. *JACC* 1996; 27: 45-52.
31. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, et al. Complete denervation of the heart (autotransplantation) for treatment of severe, refractory coronary spasm. *Am J Cardiol* 1981; 47: 1375-80.
32. Nademanee K, Intarachot V, Josephson MA, et al. Circadian variation in occurrence of transient overt and silent myocardial ischemia in chronic stable angina and comparison with Prinzmetal's angina in men. *Am J Cardiol* 1987; 60: 494-8.
33. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.

34. Matsui T, Amano M, Yamamoto T, et al. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *EMBO J* 1996; 15(9): 2208-16.
35. Kimura K, Ito M, Amano M, et al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science* 1996; 273(5272): 245-8.
36. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105(13): 1545-7.
37. Niino N, Nishimura J, Sakihara C, et al. Up-regulation of rho A and rho-kinase mRNAs in the rat myometrium during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230(2): 356-9.
38. Greijer AE, van der Groep P, Kemming D, et al. Up-regulation of gene expression by hypoxia is mediated predominantly by hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). *J Pathol* 2005; 206(3): 291-304.
39. Kawano H., Ogawa H. Endothelial function and coronary spastic angina. *Intern Med* 2005; 44(2): 91-9.
40. Lanza GA, De Candia E, Romagnoli E, et al. Increased platelet sodium-hydrogen exchanger activity in patients with variant angina. *Heart* 2003; 89: 935-6.
41. Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, et al. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(Suppl): 314S-21.
42. Miwa K, Miyagi Y, Igawa A, et al. Vitamin E deficiency in variant angina. *Circulation* 1996; 94: 14-8.
43. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993; 87: 76-9.
44. Miwa K, Fujita M, Miyagi Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol level and smoking modify the prognosis of patients with coronary vasospasm. *Clin Cardiol* 1995; 18(5): 267-72.
45. Козлов Ю.С., Кузнецов С.И., Морева Е.Ю., Бессонова О.А. Диагностика вазоспастической стенокардии: современные подходы. Воронежская областная клиническая больница. Кафедра терапии № 1 ФПК и ППС, 2004. 16 с.
46. Дупляков Д.В. Неинвазивная диагностика спазма коронарных артерий. *Функц ультразвук диаг* 2002; 1: 134-6.
47. Keller KB, Lemberg L. Prinzmetal's angina. *Am J Crit Care* 2004; 13(4): 350-4.
48. Orford J. Coronary artery vasospasm. *Emedicine files*, 2004. <http://www.emedicine.com/med/topic447.htm>.
49. Mohlenkamp S, Eggebrecht H, Ebralidze T, et al. Normal coronary angiography with myocardial bridging: a variant possibly relevant for ischemia. *Herz* 2005; 30(1): 37-47.
50. Gowda RM, Khan IA, Patlola RR, et al. Multivessel coronary spasm during coronary angiography: coronary vasospastic disease. *Int J Cardiol* 2003; 89(2-3): 301-2.
51. Auer J, Berent R, Weber T, et al. Angiographic results of "atypical" chest pain. *Herz* 2002; 27(8): 772-9.
52. Henpler FA. Provocative testing for coronary artery spasm: risk, method and rationale. *Am J Cardiol* 1980; 46: 335-7.
53. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *GACC* 1988; 12: 883-8.
54. Conti CR. Coronary artery spasm: provocative testing. *Clin Cardiol* 1994; 17: 353.
55. Li CC, Tamai H, Xu YS. Ergometrine provocative test for diagnosing variant angina pectoris. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000; 25(1): 93-4.
56. Cheng T. Ergonovine maleate and beta-blockers for Prinzmetal's angina. *Circulation* 2001; 103(6): E30.
57. Kugiyama K, Miyao Y, Sakamoto T, et al. Glutathione attenuates coronary constriction to acetylcholine in patients with coronary spastic angina. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H264-71.
58. Hayashi Y, Ibe T, Kawato H, et al. Postpartum acute myocardial infarction induced by ergonovine administration. *Intern Med* 2003; 42(10): 983-6.
59. Sueda S, Kohno H, Fukuda H. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis* 2002; 13(4): 231-6.
60. Kijima M. Treatment and prognosis of vasospastic angina. *Nippon Rinsho* 2003; 61(Suppl 5): 159-66.
61. Rutizky B, Girotti AL, Rosenbaum MB. Efficacy of chronic amiodarone therapy in patients with variant angina pectoris and inhibition of ergonovine coronary constriction. *Am Heart J* 1982; 103: 38-43.
62. Frenneaux M, Kaski JC, Brown M, et al. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol* 1988; 62: 832-3.
63. Sueda S, Saeki H, Otani T. Limited efficacy of magnesium for the treatment of variant angina. *J Cardiol* 1999; 34(3): 139-47.
64. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105(13): 1545-7.
65. Waters DD, Miller DD, Szelachcic J, et al. Factors influencing the long-term prognosis of treated patients with variant angina. *Circulation* 1983; 68: 258-65.
66. Walling A, Waters D, Miller D, et al. Long term prognosis of patients with variant angina. *Circulation* 1987; 5: 990-7.
67. Costa J, Pereira MA, Correia A, et al. Sudden death and variant angina. *Rev Port Cardiol* 2002; 21(11): 1305-14.
68. Kaku B, Mizuno S, Ohsato K, et al. Plasma endothelin-1 elevation associated with alcohol-induced variant angina. *Jpn Circ J* 1999; 63(7): 554-8.
69. Kim HS, Lee MM, Oh BH, et al. Variant angina is not associated with angiotensin I converting enzyme gene polymorphism but rather with smoking. *Coron Artery Dis* 1999; 10(4): 227-33.
70. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21(17): 1406-32.
71. Serrador A, Roman JA, Duran JM, et al. Successful treatment of vasospastic angina with a coronary stent. *J Invasive Cardiol* 2000; 12(11): 586-8.
72. Cheng TO. Percutaneous coronary intervention for variant angina: balloon vs. stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56(1): 21.
73. Tanabe Y, Itoh E, Suzuki K, et al. Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis. *JACC* 2002; 39(7): 1120-6.
74. Erne P, Jamshidi P, Juelke P, et al. Brachytherapy: potential therapy for refractory coronary spasm. *JACC* 2004; 44(7): 1415-9.

Поступила 13/01-2006

Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания: новый взгляд на старую проблему

С.И. Гамидов, В.В. Иремашвили

Российский государственный медицинский университет Росздрава. Москва, Россия

Erectile dysfunction and cardiovascular disease: old problem, new approaches

S.I. Gamidov, V.V. Iremashvili

Russian State Medical University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Большое количество экспериментальных и клинических данных, указывают на то, что артериогенная форма эректильной дисфункции (ЭД) является не поздним осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а ранним проявлением системной сосудистой патологии. Важным механизмом, объединяющим ЭД и ССЗ, служит эндотелиальная дисфункция, поражающая различные сосудистые системы и в т.ч. эндотелий кавернозных тел. Последнее снижает синтез и/или биодоступность оксида азота, являющегося основным медиатором эрекции. Системный характер сосудистого поражения у больных артериогенной ЭД подтверждается наличием у них признаков эндотелиальной дисфункции крупных артериальных сосудов и объясняет повышенную вероятность наличия скрытой ишемической болезни сердца. Это подчеркивает важность активного раннего выявления ЭД не только врачами-урологами, но также кардиологами и терапевтами, для которых наличие у больного ЭД должно свидетельствовать о необходимости более тщательного обследования и раннего начала лечения.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелий, эндотелиальная дисфункция

More and more experimental and clinical data confirm that typically, arteriogenic form of erectile dysfunction (ED) is not a late complication of cardiovascular disease (CVD), but an early manifestation of systemic vascular pathology. One important mechanism, common for both ED and CVD, is endothelial dysfunction, affecting various vascular basins, including penis corpus cavernosus. The latter effect results in decreased synthesis and/or bioavailability of NO – the main erection mediator. Systemic character of vascular pathology in arteriogenic ED patients is confirmed by associated large artery endothelial dysfunction, and explains previously demonstrated increased risk of latent coronary heart disease in ED males. This emphasizes the importance of aggressive early ED diagnostics not only by urologists, but also cardiologists and therapists. ED presence points to the need for more detailed examination and early intervention.

Key words: Erectile dysfunction, cardiovascular disease, endothelium, endothelial dysfunction.

В 1992г согласительный комитет Национального Института Здоровья США определил эректильную дисфункцию (ЭД) как неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для успешной сексуальной функции [1]. До этого ЭД включали в общий термин «импотенция», к которому относили и другие нарушения мужской сексуальной функции – нарушения оргазма и эякуляции.

Несмотря на то, что это заболевание известно с глубокой древности, лишь в XX веке его стали изучать с научных позиций [2]. Длительное время ЭД

рассматривали как психогенное расстройство, однако на сегодняшний день роль органических причин в возникновении ЭД у большинства мужчин в возрасте > 40 лет не вызывает сомнения. Проведенные работы показывают, что среди органических причин ЭД чаще всего встречается патология кровоснабжения кавернозных тел [3]. Эту форму ЭД называют артериогенной.

Важность нарушений кровоснабжения кавернозных тел в генезе ЭД подтверждается данными эпидемиологических исследований. Риск разви-

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 777-30-28
e-mail: efax@rambler.ru

тия ЭД возрастает у мужчин, страдающих сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией (ДЛП), ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни и курящих [4-8]. Все перечисленные нарушения в настоящее время объединяются понятием «сосудистые факторы риска» (ФР), что связано с их ключевой ролью в патогенезе таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) и атеросклеротическое поражение периферических артерий. Наличие общих ФР не только объясняет высокую распространенность ЭД у больных ССЗ, достигающую 65% при ИБС [9], 86% у больных ЦВБ и 87% — при периферическом атеросклерозе [10,11], но также указывает на то, что артериогенная ЭД может рассматриваться в качестве проявления поражения сосудистой системы [12].

Длительное время было принято рассматривать ЭД в качестве позднего, вторичного осложнения системной сосудистой патологии, однако постепенно стали накапливаться факты, которые невозможно было объяснить только с этих позиций. У значительной части пациентов с ИБС развитие ЭД значительно опережает во времени появление симптомов ИБС. При обследовании 300 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) обнаружено, что ЭД предшествовала появлению признаков ИБС у 67% пациентов со средней длительностью этого интервала > 3 лет [13]. Следует отметить, что инфаркт миокарда (ИМ) во многих случаях является ранним проявлением ИБС и развивается при умеренном сужении просвета коронарных сосудов атеросклеротическими бляшками [14]. Таким образом, у значительной части пациентов клинически значимые нарушения кровоснабжения кавернозных тел возникают раньше, чем аналогичные нарушения кровоснабжения миокарда. Если полагать, что артериогенная ЭД является следствием атеросклеротического поражения внутренних половых и кавернозных артерий, то у таких пациентов выраженный атеросклероз этих небольших по диаметру сосудов должен был иметь место при отсутствии значимого сужения крупных коронарных артерий (КА). Однако это противоречит хорошо известным биологическим особенностям атеросклероза, который раньше и в большей степени поражает более крупные сосуды [15].

Другим обстоятельством, заставляющим сомневаться в органическом характере нарушений притока артериальной крови к кавернозным телам, является потенциальная обратимость подобных нарушений при медикаментозной терапии. В настоящее время известно, что эффективность лечения артериогенной ЭД при назначении ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, а также вазоактивных препаратов для интракавернозного введения > 70% [16,17]. Столь высокая эффективность медикаментозного лечения, которое частично или полностью

восстанавливает эректильную функцию (ЭФ), по крайней мере, на период действия препаратов, не согласуется с примерами терапии атеросклеротического поражения других артерий. Применяемые в лечении ИБС медикаментозные препараты не позволяют полностью восстанавливать функциональную способность сердечной мышцы, а напротив, снижают нагрузку на нее, таким образом оказывая антиангинальное действие.

Не согласуются с теорией атеросклеротического поражения как причины развития всех случаев артериогенной ЭД результаты последних исследований, показавших возможность восстановления эрекции у части больных после устранения ФР. Изучили влияние на ЭФ прекращения курения [18]. У пациентов с ЭД через год после отказа от курения отмечено улучшение ЭФ более чем в 25% случаев, в то время как среди больных того же возраста, продолжавших курить, улучшение ЭФ отсутствовало. Отмечено улучшение ЭФ примерно у одной трети мужчин, страдавших ожирением, через 2 года после снижения веса и увеличения физической активности [19]. Существуют данные о возможности восстановления нарушенной ЭФ после коррекции ДЛП [20].

Все это позволило по-новому взглянуть на природу артериогенной ЭД, предположив, что во многих случаях она является следствием, не органического, а функционального поражения артериальных сосудов, а именно эндотелиальной дисфункции. Последняя является важнейшим звеном в развитии атеросклероза, а, следовательно, и большинства ССЗ [3,21,22].

В настоящее время известно, что эндотелий, выстилающий просвет всех кровеносных сосудов, представляет собой не только барьер между кровью и тканями, обеспечивая транспорт веществ между ними, но он также обладает способностью реагировать на механические, прежде всего гемодинамические, воздействия и химические субстанции, содержащиеся в крови, выделяя многочисленные ауто- и паракринные вещества, баланс между которыми определяет анатомо-функциональное состояние сосудов [23]. При эндотелиальной дисфункции происходит нарушение этого баланса, следствием чего являются патологическая вазоконстрикция, адгезия к эндотелиальным клеткам лейкоцитов и тромбоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) и гиперкоагуляция, служащие компонентами патогенеза атеросклеротического поражения [24,25].

Эндотелий рассматривается в качестве основной точки приложения всех перечисленных выше сердечно-сосудистых ФР, что подтверждается развитием эндотелиальной дисфункции у больных с подобными нарушениями. Данные экспериментальных исследований показывают, что признаки расстройства функции эндотелия возникают уже через несколько часов после моделирования метаболических нарушений — гиперхолестеринемии

(ГХС), гипергликемии и гипергомоцистеинемии, у здоровых людей [26-28]. Предполагают, что старение и влияние повышенного артериального давления (АД) в сочетании с такими факторами, как СД, ГХС, курение и ожирение, ускоряют гибель эндотелиальных клеток, приводят к неполноценной их регенерации и потере эндотелием своих протективных свойств [29].

Основным веществом, выделяемым эндотелием, считается оксид азота (NO), который, являясь важнейшим естественным вазодилататором, одновременно снижает адгезию форменных элементов крови к сосудистой стенке, угнетает пролиферацию ГМК сосудов и препятствует выделению тканевых факторов, повышающих вероятность тромбообразования [30,31], т.е. участвует в осуществлении эндотелием практически всех его защитных функций. Синтез NO происходит во всех эндотелиальных клетках из L-аргинина в результате действия фермента эндотелиальная NO-синтаза (eNOS, NOS3). Выделяясь из эндотелия, NO диффундирует в подлежащие ГМК и стимулирует фермент растворимая гуанилатциклаза (рГЦ), в результате действия которой гуанозин трифосфат (ГТФ) превращается в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), что ведет к значительному повышению внутриклеточной концентрации последнего и последующему расслаблению ГМК [32,33]. Действие цГМФ осуществляется в основном за счет цГМФ-зависимой киназы I (цГКИ, PKG), которая снижает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} путем угнетения активности кальциевых каналов и открытия Ca^{2+} -зависимых K^{+} -каналов, приводя к гиперполяризации ГМК. Опосредованное через NO и цГМФ расслабление ГМК приводит к вазодилатации в различных сосудистых руслах. Действие цГМФ прерывается в результате гидролиза связи 3'5' при действии ферментов семейства фосфодиэстераз (ФДЭ), преимущественно 1,3 и 5 типов [34].

Аналогичный механизм способствует расслаблению гладкомышечной ткани артерий и трабекул кавернозных тел с последующим усилением артериального притока и развитием эрекции. Следует отметить, что источником NO в кавернозной ткани являются не только эндотелиальные клетки, но и нехолинергические неадренергические нервные окончания, в которых этот медиатор синтезируется в результате действия фермента нейрональная NOS (nNOS). Выделяемый нервными окончаниями в результате их активации NO «запускает» эрекцию, а в дальнейшем в результате механического воздействия возросшего тока крови на стенки кавернозных артерий и синусов кавернозных тел полового члена, происходит активация eNOS, что в свою очередь приводит к продолжительному синтезу NO с развитием максимальной эрекции [35]. Гидролиз цГМФ в ГМК кавернозных тел осуществляется преимущественно ФДЭ 5 типа [36].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция, в виде нарушения синтеза и биодоступности NO, является системным процессом, поражая и эндотелий кавернозных тел, что служит непосредственной причиной развития ЭД.

Механизмы развития эндотелиальной дисфункции разнообразны и к настоящему времени достаточно хорошо изучены. Выделяют: изменения экспрессии или структуры eNOS; нарушения функции eNOS; повышенное разрушение NO; снижение чувствительности к NO [37].

Доказано значение практически всех перечисленных механизмов в патогенезе ЭД. Расстройства функции eNOS, связанные с недостатком L-аргинина или воздействием эндогенных ингибиторов N-монометиларгинина и асимметричного диметиларгинина (ADMA), выявлены в экспериментальных исследованиях патогенеза ЭД при ГХС, СД и старении [21]. Подтверждением важной роли эндотелиальной дисфункции, вызванной изменением функции eNOS, в развитии эректильных нарушений является устранение последних в результате генной терапии с применением генов eNOS [38].

Хорошо изучено значение снижения биодоступности NO в результате его разрушения свободнорадикальными молекулами кислорода в патогенезе как эндотелиальной дисфункции, так и ЭД. Показано, что искусственное повышение содержания супероксидного аниона сопровождается нарушением ацетилхолин-опосредованного расслабления кавернозных тел полового члена крыс [39]. У кроликов с ГХС также выявлены нарушения эндотелий-зависимого расслабления гладкомышечной ткани кавернозных тел на фоне резкого повышения содержания супероксидных радикалов [40]. Аналогичные результаты были получены при изучении образцов кавернозной ткани, взятых у крыс больных СД [41], а также у пожилых животных [42].

Снижение чувствительности к NO, по-видимому, не имеет большого значения в развитии, как эндотелиальной дисфункции, так и эректильных нарушений [21].

Таким образом, общность механизмов развития эндотелиальной дисфункции и ЭД подтверждает существование между ними патогенетической связи.

Наиболее широко применяемые в настоящее время методы диагностики эндотелиальной дисфункции основаны на регистрации изменений диаметра артерий в ответ на воздействие химических факторов или механическое растяжение [43]. Впервые состояние эндотелиальной функции *in vivo* оценили в 1986г, когда было продемонстрировано, что в то время как у здоровых людей на фоне инфузии ацетилхолина в КА во время выполнения коронароангиографии (КАГ) имеет место их расширение, у пациентов с атеросклерозом и/или сосудистыми ФР отмечаются менее выраженная дилатация и парадоксальная вазоконстрикция [44]. Развитие вазокон-

трикции объясняли воздействием ацетилхолина не на эндотелиальные клетки, что имеет место в норме, а непосредственно на гладкомышечную ткань. Хотя данная методика оценивает сосуды, патология которых имеет наибольшее клиническое значение, ее применение ограничено инвазивностью, технической сложностью и высокой стоимостью. В дальнейшем было показано, что исследование можно выполнять, используя плечевые артерии (ПА), фиксируя изменения их диаметра с применением ультразвукового исследования (УЗИ) [43]. Этот метод технически более прост и менее инвазивный по сравнению с описанным выше, но также требует интраартериального введения ацетилхолина.

Широкое распространение получила диагностика эндотелиальной дисфункции после разработки неинвазивного метода оценки постокклюзионного изменения диаметра ПА с применением УЗИ [45]. Временная окклюзия достигается наложением на плечо манжеты, давление в которой превышает систолическое. Устранение компрессии приводит к развитию реактивной гиперемии, вызванной расширением мелких сосудов в ишемизированных тканях. Усиленный кровоток оказывает механическое воздействие на стенку артерии, которое активирует ионные каналы эндотелиальных клеток [46] и способствует накоплению в них ионов Ca^{2+} , активирующих эNOC. Это приводит к синтезу и выделению NO, оказывающего вазодилатирующее действие на сосудистую стенку. Степень подобного эндотелий-зависимого расширения сосуда отражает функциональное состояние его эндотелия, а, точнее, способность синтезировать и выделять NO [47]. Ценность теста подтверждается тем, что описанный механизм является основным в физиологических условиях [48].

Выполнение исследования возможно и на уровне других периферических артерий, включая бедренные, лучевые и подколенные [43]. Причиной широкого распространения метода УЗИ постокклюзионных изменений диаметра периферических сосудов, помимо его технической простоты и неинвазивности, стало то, что эндотелиальная дисфункция не ограничивается КА, а является системным нарушением, поражающим все сосудистые русла [48]. Это находит подтверждение в результатах исследований, показавших существование корреляции между постокклюзионными изменениями диаметра ПА и изменениями диаметра КА при введении в них ацетилхолина и аденозинтрифосфата (АТФ) [49,50].

О клинической важности эндотелиальной дисфункции свидетельствуют результаты исследований, продемонстрировавших более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, АГ, периферическим атеросклерозом и признаками эндотелиальной дисфункции по сравнению с больными, страдавшими теми же заболеваниями, но у которых функциональная способность эндотелия

была сохранена [51-53]. Эти данные подтверждают результаты экспериментальных работ и свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция имеет не только научное, но и большое практическое значение для диагностики и лечения, что особенно важно, для профилактики ССЗ. Это подчеркивает необходимость изучения взаимосвязи между нарушениями эрекции и эндотелиальной дисфункцией.

Несмотря на существование убедительных экспериментальных данных, связывающих эндотелиальную дисфункцию и ЭД, клиническая сторона этой проблемы к настоящему времени малоизученна.

В этом вопросе целесообразно выделить два аспекта. Во-первых, оценка функции эндотелия кавернозных артерий может быть применена с целью определения патогенетической формы ЭД, а точнее в дифференциации артериогенной ЭД от других форм. С другой стороны, исследование состояния эндотелиальной функции крупных артерий у больных ЭД может стать подтверждением, или опровержением, изложенных выше предположений о значении ЭД в качестве проявления системной сосудистой патологии.

Первый аспект был исследован впервые предложенным методом оценки состояния эндотелиальной функции кавернозных артерий и изучившим результаты его использования у пациентов с разными формами ЭД и здоровых мужчин [54]. Суть методики аналогична упоминавшимся выше исследованиям других артерий и заключается в достижении временной окклюзии кавернозных артерий путем сдавливания кавернозных тел манжетой. УЗИ для оценки диаметра кавернозных артерий до и после 5 минут окклюзии выполняли в области основания полового члена, проксимальней расположения манжеты. Проанализированы результаты исследования у 95 пациентов с ЭД, среди которых 22 составили контрольную группу, а среди остальных 26 имели ЭД психогенного и 47 — органического генеза; предложено пороговое значение степени увеличения диаметра кавернозных артерий после окклюзии для отличия органической и психогенной ЭД, оно составило 35%. Таким образом, по данным этого исследования, увеличение диаметра артерий после окклюзии > 35% характерно для пациентов с психогенной ЭД, а меньшие значения отмечаются при органической ЭД. Для расчетов использовали значения диаметра одной из кавернозных артерий [54].

Изучали состояние эндотелиальной функции ПА у 30 пациентов с артериогенной ЭД, подтвержденной данными фармакодоплерографии (ФДГ), и 27 здоровых мужчин [55]. Эндотелиальная функция оценивалась с помощью метода УЗИ постокклюзионных изменений диаметра ПА. Анализ полученных результатов показал, что у пациентов с ЭД состояние эндотелиальной функции ПА было хуже, чем у мужчин того же возраста с нормальной ЭФ. Следует отметить, что распространенность сосудис-

тых ФР в обеих группах не различалась, что подчеркивает самостоятельную роль артериогенной ЭД в качестве признака худшего состояния эндотелиальной функции.

В нескольких работах было обнаружено, что пациенты с артериогенной ЭД, даже в том случае если они не страдают стенокардией и не перенесли ИМ, имеют высокую, в среднем ~ 20%, вероятность появления признаков ишемии миокарда при нагрузочных пробах [56,57]. Проведенные электрокардиография, КАГ и нагрузочные пробы выявили ИБС у 14 из 58 пациентов с артериогенной ЭД, что составило 24%, причем у 8 из них диагноз был установлен впервые. Это позволило сделать вывод, что больные с артериогенной ЭД имеют высокую вероятность ИБС и нуждаются в проведении нагрузочных проб до начала лечения ЭД [56]. Патолофизиологическим основанием для существования подобной взаимосвязи может быть системная эндотелиальная дисфункция, которая у части пациентов уже привела к значимому атеросклеротическому поражению КА. Изложенное

выше помогает по-новому оценить прогностическое значение ЭД в качестве признака скрытой ИБС.

Таким образом, в настоящее время накоплено большое число экспериментальных и клинических данных, указывающих на то, что звеном, связывающим ССЗ и артериогенную ЭД, является эндотелиальная дисфункция. Оценка эндотелиальной функции у пациентов с ЭД — перспективный метод диагностики артериогенной ЭД, что подтверждает роль нарушений функции эндотелия в ее генезе. Результаты проведенных исследований показывают, что у больных артериогенной ЭД имеют место признаки системной эндотелиальной дисфункции, являющейся важным патогенетическим элементом разных ССЗ и имеющей неблагоприятное прогностическое значение. Это подчеркивает важность активного раннего выявления ЭД не только врачами-урологами, но также кардиологами и терапевтами, для которых наличие у больного ЭД должно свидетельствовать о необходимости более тщательного обследования и раннего начала лечения.

Литература

1. NIH Consensus development conference statement. NIH consensus development panel on impotence. Int J Impot Res 1993; 4: 181-284.
2. Shah J. Erectile dysfunction through the ages. BJU Int 2002; 90: 433-41.
3. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart 2003; 89: 251-4.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61.
5. Braun M, Wassner G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey". Int J Impot Res 2000; 12(6): 305-11.
6. Parazzini F, Menchini FF, Bortolotti A, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. Eur Urol 2000; 37: 43-9.
7. Chew KK, Earle CM, Stuckey BGA, et al. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. Int J Impot Res 2000; 12: 41-5.
8. Roumeguere T, Wespes E, Carpentier Y, et al. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. Eur Urol 2003; 44: 355-9.
9. Wabrek AJ, Burchell C. Male sexual dysfunction associated with coronary artery disease. Arch Sexual Behavior 1980; 9: 69-75.
10. Agarwal A, Jain DC. Male sexual dysfunction after stroke. J Ass Physicians India 1989; 37: 505-8.
11. Virag R, Bouilly P. Is impotence an arterial disease? A study of arterial risk factors in 440 impotence men. Lancet 1985; 322: 181-4.
12. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? Eur Urol 2003; 44: 352-4.
13. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol 2003; 44: 360-5.
14. Little WC, Constantinescu M, Applegate RS, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? Circulation 1988; 78: 1157-66.
15. Duff GL, McMillan GC. Pathology of atherosclerosis. Am J Med 1951; 11: 92-108.
16. Lea AP, Bryson HM, Balfour JA. Intracavernous alprostadil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in erectile dysfunction. Drugs Aging 1996; 8: 56-74.
17. Montorsi F, Salonia A, Deho F, et al. Pharmacological management of erectile dysfunction. BJU Int 2003; 91: 446-54.
18. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S, et al. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping? a prospective study. BJU Int 2004; 94: 1310-3.
19. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(24): 2978-84.
20. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: A clinical observation. J Urol 2004; 172: 255-8.
21. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, et al. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. J Androl 2003; 24(6) Suppl: S17-37.
22. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. Тер архив 1997; 6: 75-8.
23. Vane J, Anggard E, Botting R. Regulatory function of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; 323: 27-36.
24. Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. Clin Chem 1998; 44: 1799-808.
25. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease. N Engl J Med 1992; 326: 242-50.
26. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. Circulation 1999; 100: 1161-8.

27. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA* 1997; 278: 1682-6.
28. Williams SB, Goldfine AB, Timini FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-701.
29. Vanhoutte PM. Endothelial Control of Vasomotor Function. *Circ J* 2003; 67: 572-5.
30. De Graaf JC, Banga JD, Moncada S, et al. Nitric oxide inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation* 1992; 85: 2284-90.
31. Tomita H, Egashira K, Kubo-Inoue M, et al. Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1456-64.
32. Burnett AL, Lowenstein CJ, Brecht DS, et al. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1991; 257: 401-3.
33. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, et al. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3,5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci* 1977; 74: 3203-7.
34. Rybalkin SD, Yan C, Bornfeldt KE, et al. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ Res* 2003; 93: 280-91.
35. Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 4061-8.
36. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236.
37. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; 100: 2153-7.
38. Bivalacqua TJ, Hellstrom WJ. Potential application of gene therapy for the treatment of erectile dysfunction. *J Androl* 2001; 22: 183-90.
39. Cartledge JJ, Eardley I, Morrison JE. Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human haemoglobin. *BJU Int* 2000; 85: 735-41.
40. Kim SC, Kim IK, Seo KK, et al. Involvement of superoxide radical in the impaired endothelium-dependent relaxation of cavernous smooth muscle in hypercholesterolemic rabbits. *Urol Res* 1997; 25: 341-6.
41. Ryu JK, Kim DY, Lee T, et al. The role of free radical in the pathogenesis of impotence in streptozotocin-induced diabetic rats. *Yonsei Med J* 2003; 44: 236-41.
42. Ferrini M, Magee TR, Vernet D, et al. Aging-related expression of inducible nitric oxide synthase and markers of tissue damage in the rat penis. *Biol Reprod* 2001; 64: 974-82.
43. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing. Ready for prime time? *Circulation* 2003; 107: 3243-7.
44. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
45. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
46. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-9.
47. Cooke JP, Rossitch E, Andon N, et al. Flow activates an endothelium potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991; 88: 1663-7.
48. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *JACC* 1997; 30: 325-33.
49. Anderson T, Uehata A, Gerhard M, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *JACC* 1995; 26: 1235-41.
50. Gaeta G, De Michele M, Guomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 840-6.
51. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Long-term prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery in patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207-10.
52. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
53. Gokce N, Keaney J, Hunter L, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002; 105: 1567-72.
54. Virag R. Flow-dependent dilatation of the cavernous artery. A potential test of penile NO content. *J Mal Vasc* 2002; 27(4): 214-7.
55. Kaiser DR, Billups K, Mason C, et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *JACC* 2004; 43: 179-84.
56. Kawanishi Y, Lee KS, Kimura K, et al. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients. *Int J Impot Res* 2001; 13: 100-5.
57. Kim SW, Paick JS, Park DW, et al. Potential predictors of asymptomatic ischemic heart disease in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Urology* 2001; 58: 441-5.

Поступила 16/05-2006

Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза

Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова, М.А. Хорева, Р.И. Воробьев

Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Endothelial dysfunction role in atherosclerosis pathogenesis

E.N. Vorobyeva, G.I. Shumakher, I.V. Osipova, M.A. Khoreva, R.I. Vorobyev

Altay State Medical University. Barnaul, Russia

С современных позиций ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая проявляется дисбалансом между основными функциями эндотелия: вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протромботической, антиокислительной и проокислительной. Свои эффекты эндотелий оказывает посредством выделения ряда вазоактивных веществ — вазодилататоров (оксид азота, простациклин, брадикинин) и вазоконстрикторов (эндотелин, свободные радикалы кислорода, тромбоксан A_2 , ангиотензин II). Доказано, что практически все факторы риска (ФР) атеросклероза реализуют свое неблагоприятное воздействие через ЭД. В связи с этим, актуально использование показателей функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений у лиц с ФР атеросклероза еще до появления клинических признаков заболевания. Назначение патогенетической терапии на этом этапе, а также у лиц с доказанным атеросклерозом позволит значительно улучшить прогноз пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, дисфункция эндотелия, факторы риска, эндотелин, оксид азота.

According to modern views, the key component in atherosclerosis pathogenesis is endothelial dysfunction (ED), manifesting in dysbalance between main endothelial functions: vasodilatation and vasoconstriction, proliferation inhibition and promotion, antithrombotic and prothrombotic, antioxidant and prooxidant functions. Endothelial effects are mediated through vasoactive agents' release — vasodilators (NO, prostacyclin, bradykinin) and vasoconstrictors (endothelin, free oxygen radicals, thromboxan A_2 , angiotensin II). It has been demonstrated that virtually all atherosclerosis risk factors (RF) realize their negative effects via ED. Therefore, endothelial function parameters could be used as early atherosclerosis markers in individuals with atherosclerosis RF, at pre-clinical stage. Pathogenetic therapy, administered early or in already verified atherosclerosis, could improve patients' prognosis substantially.

Key words: Atherosclerosis, endothelial dysfunction, risk factors, endothelin, NO.

В России на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре общей смертности населения приходится 56,7%, главным образом, за счет потерь в трудоспособном возрасте [1]. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%), морфологической основой которых является атеросклероз [2].

С современных позиций ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая проявляется нарушением тонкого баланса между основными функциями эндотелия — вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протром-

ботической, антиоксидантной и прооксидантной [3, 4].

Известно, что эндотелий — сложный и многофункциональный орган площадью $> 5\,000\text{ м}^2$ и массой $\sim 2\text{--}3\text{ кг}$, который не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и действует в качестве модулятора функций сосудов, вырабатывая ряд вазоактивных веществ в частности, оксид азота (NO). Он является самым мощным из известных эндогенных вазодилататоров, синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными — нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) [5]. NO-синтаза находится в кавеолах

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (3852) 52-52-72
e-mail: marinakhoreva@mail.ru

(колбообразные образования клеточных мембран). Белок кавеолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, в то время как кальций при соединении с кальмодулином вытесняет кавеолин-1, что приводит к активации eNOS и повышению синтеза NO. Кофакторами при этом выступают восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) и тетрагидробиоптерин (H_4B) [3,5]. Таким образом, eNOS секретирует NO после воздействия любого стимула, вызывающего повышение концентрации кальция в клетке. К числу таких стимулов относятся ацетилхолин (АХ), брадикинин, тромбин, серотонин а также физические факторы, включая поток крови и пульсовое давление (рисунок 1).

Активность iNOS не зависит от кальция, она не присутствует в клетках постоянно, а синтезируется при патологических состояниях, продуцируя NO в количествах, в тысячи раз превышающих его продукцию в норме. NO может диффундировать в гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов, где активирует ГЦ с образованием цГМФ, что приводит к вазодилатации [5]. NO тормозит пролиферацию ГМК, предотвращает процесс окисления липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках [3,6].

Различные стимулы, вызывающие выделение NO, также дают начало синтезу простациклина (PGI_2) — одного из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, который образуется в эндотелиальных клетках, медики, адвентиции сосудов. Он активирует аденилатциклазу, следствием чего является увеличение содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который вызывает релаксацию сосудов и препятствует агрегации тромбоцитов [4].

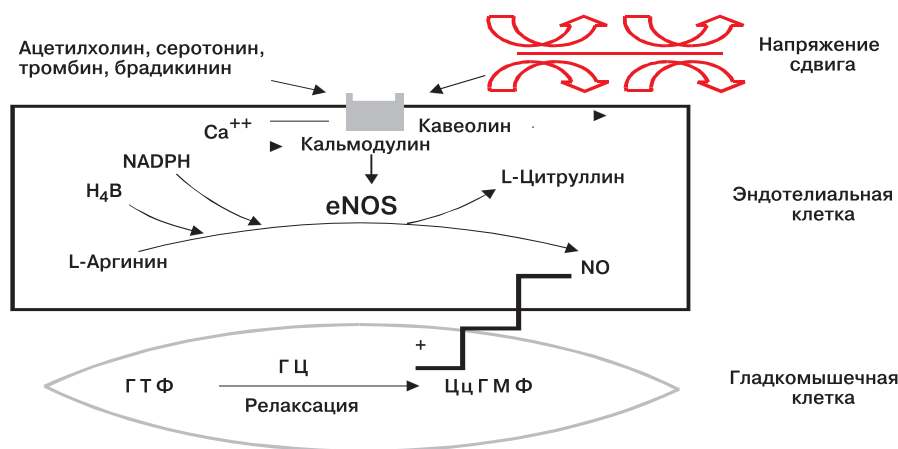
Эндотелий служит источником вазоконстрикторных факторов, которые уравнивают влия-

ние NO и простациклина на сосудистый тонус. Важнейшим из известных ныне вазоконстрикторов считается эндотелин-1 (ЕТ-1). Он способствует атеросклеротическому повреждению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическим повреждениям мозга, диабету (СД) и рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний [7].

ЕТ представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка. Помимо ЕТ-1, известны две его изоформы — ЕТ-2 и ЕТ-3, отличающиеся друг от друга некоторыми вариациями в аминокислотной последовательности. ЕТ-1 образуется в результате протеолиза из «большого эндотелина» («Big endothelin» — В-ЕТ), молекулы, включающей 38 аминокислотных остатков, под влиянием эндотелин-превращающего фермента (endothelin-converting enzyme — ECE) [7]. ЕТ-1 образуется не только в эндотелиальных, но и в ГМК сосудов, а также в нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, мезангиальных клетках почек, гепатоцитах, внутриматочных клетках, клетках Сертоли и эпителиоцитах молочных желез. Стимулами для образования и секреции ЕТ-1 служат гипоксия, ангиотензин II (АТ II), тромбин, гиперхолестеринемия (ГХС), ЛНП, гипергликемия, кортизол [7].

Эндотелины являются мощными вазоконстрикторами и митогенными факторами для ГМК сосудов, фибробластов и кардиомиоцитов. ЕТ-1 действует на рецепторы ГМК, вызывая их сокращение и рост, и на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию NO и PGI_2 , а также участвуя в регуляции их роста. Большая часть (до 70-75%) ЕТ-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении ГМК сосудов [4,7].

Эндотелины оказывают свое действие через специфические рецепторы (рисунок 2).



Примечание: ГТФ — гуанозинтрифосфат, ГЦ — гуанилатциклаза, цГМФ — гуанозинмонофосфат циклический

Рис. 1 Образование NO эндотелиальными клетками [5].

В настоящее время точно определена химическая структура ET_A и ET_B . ET_A -рецепторы локализованы в гладкой мускулатуре сосудистых клеток, и обладают большей аффинностью к $ET-1$ и $ET-2$, опосредуя их вазоконстрикторный эффект. ET_B -рецепторы (выделяют подтипы ET_{B-1} и ET_{B-2}) не имеют предпочтительности к изоформам ET . ET_{B-1} подтип обнаруживается в эндотелиальных клетках сосудов, участвуя в эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Имеющиеся в гладкой мускулатуре ET_{B-2} -рецепторы опосредуют вазоконстрикторный эффект ET [7,8].

Кроме того, эндотелий выделяет такие факторы вазоконстрикции, как простагландин H_2 (PGH_2) и тромбоксан A_2 (TXA_2). PGH_2 синтезируется из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы-1 (ЦО-1) (базальная секреция) и ЦО-2 (стимулированная секреция). Тромбоксансинтаза метаболизирует PGH_2 в TXA_2 . Оба вазоконстриктора угнетают активность PGI_2 , снижая концентрацию цАМФ в ГМК [4].

Мощными факторами, инактивирующими NO , рассматривают свободные радикалы, среди которых основной супероксидный радикал ($O_2^{\bullet}$) [9,10]. Его взаимодействие с NO приводит к образованию пероксинитрита, который как сильный окислитель обладает высокой степенью цитотоксичности. Повышение продукции активных форм кислорода способствует окислению H_4B , что приводит к снижению образования NO . Кроме того, происходит угнетение фермента диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH), в результате чего повышается уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) – ингибитора NO -синтазы [10]. Основными ферментами синтеза $O_2^{\bullet}$ в сосудистых клетках являются $NADPH$ -оксидаза и ксантиноксидаза. Антиоксидантным ферментом

выступает супероксиддисмутаза (СОД) (рисунок 3).

Такие проатерогенные факторы, как АТ II, тромбин, тромбоцитарный фактор роста и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) стимулируют активность $NADPH$ -оксидазы, повышая при этом уровень $O_2^{\bullet}$. Таким образом, окислительный стресс способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [9,10].

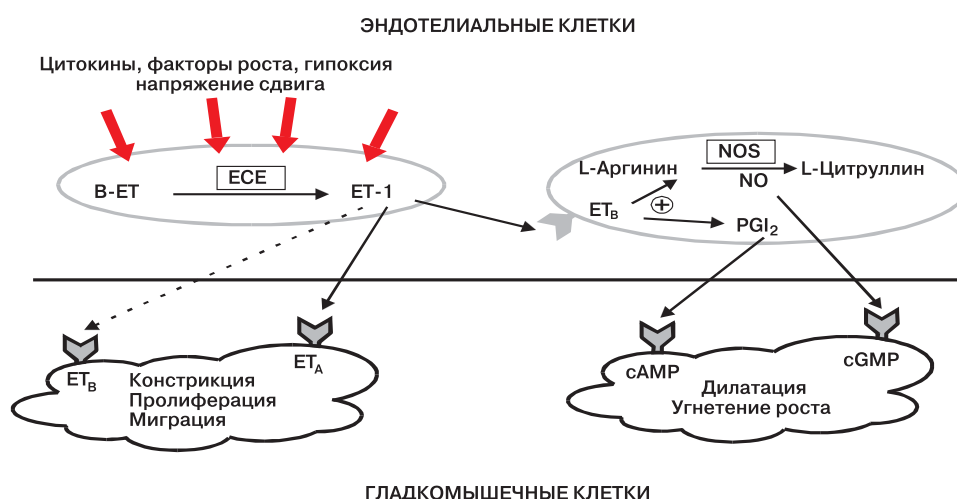
АТ II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO . Он является сильным вазоконстриктором, а также стимулирует рост ГМК сосудов [6]. АТ II индуцирует окислительный стресс и продукцию $ET-1$ [11]. Механизмы действия АТ II на продукцию свободных радикалов кислорода связаны со стимуляцией $NADPH$ -оксидазы [9].

Следовательно, эндотелий сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистый тонус. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы, рассматривают в настоящее время как пусковой момент в патогенезе атеросклероза.

Огромное значение в процессе атерогенеза придается роли факторов риска (ФР) ССЗ, неблагоприятное воздействие которых, согласно современным представлениям, реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия. В многочисленных исследованиях установлена взаимосвязь практически всех известных ФР атеросклероза с дисфункцией эндотелия.

Факторы риска атеросклероза

Большинство ССЗ как у мужчин, так и у женщин наблюдается в возрасте > 65 лет. В этом возрас-



Примечание: ET_A – эндотелиновый рецептор А, ET_B – эндотелиновый рецептор В.

Рис. 2 Специфичность и локализация рецепторов для реализации эффектов ET [8].

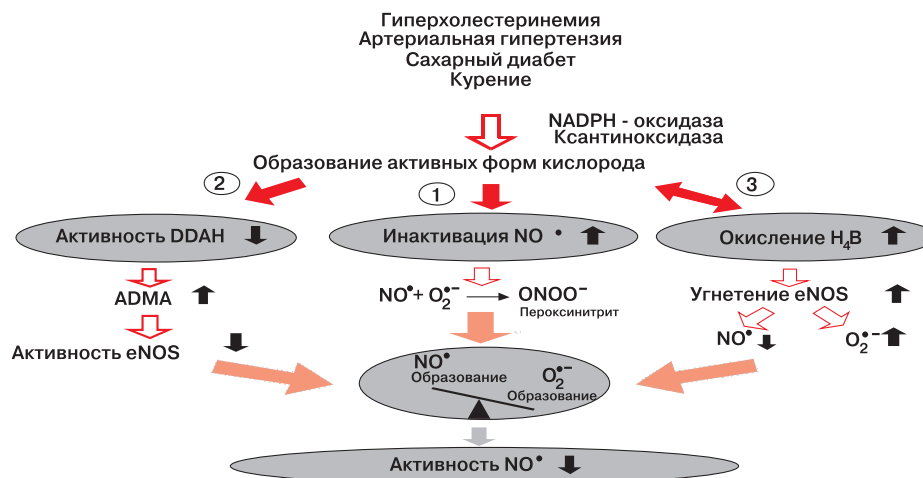


Рис. 3. Влияние факторов риска ССЗ на активность NO [10].

тном периоде они обуславливают почти 85% смертей [12].

Риск возникновения ССЗ у мужчин значительно выше, чем у женщин: 49% — мужчины, 32% — женщины в возрасте 40 лет. У мужчин в 2-5 раз выше риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), а риск инсульта в 1,25 раз выше, чем у женщин. Это различие наиболее отчетливо наблюдается в возрасте < 65 лет и значительно меняется после менопаузы, когда риск развития ССЗ у женщин становится в 2-3 раза выше риска у женщин того же возраста, но находящихся в пременопаузальном периоде [12]. Снижение уровня эстрогенов приводит к нарушению ЭЗВД вследствие уменьшения продукции NO [12,13]. Выраженная взаимосвязь между уровнем эстрогенов в крови и эндотелиальной функцией подтверждается в исследованиях, демонстрирующих изменение ЭЗВД в разные фазы менструального цикла. Назначение гормонозаместительной терапии (ГЗТ) после менопаузы корректирует ЭД [13,14].

Наследственность — независимым ФР ССЗ. Риск раннего развития ССЗ (мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет) повышается более чем в 3 раза при наличии ближайшего родственника с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), в 6 раз — родственника с развитием ССЗ в возрасте < 45 лет, либо — двух ближайших родственников с наличием ССЗ [12].

Дислипидемия (ДЛП) служит одним из основных ФР ССЗ, связанных с атеросклерозом [15,16]. Многочисленные международные исследования: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), Framingham (Фремингемское исследование), MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study) убедительно доказали, что смертность от ССЗ напрямую зависит от гиперхолестеринемии (ГХС). В частности, повышенное содержание в плазме ЛНП отчетливо связано с раз-

витием коронарного, каротидного и периферического атеросклероза. Причем атерогенными свойствами обладают модифицированные окисленные ЛНП (окси-ЛНП) [15]. Они способствуют повышению синтеза кавеолина-1, что приводит к снижению образования NO эндотелием [3]. Окси-ЛНП активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги, которые фагоцитируют их и превращаются в пенстые клетки. Активированные макрофаги и пенстые клетки высвобождают биологически активные вещества — факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, которые способствуют агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и адгезии лейкоцитов, а, следовательно, развитию атеросклероза [6,16]. Окси-ЛНП также индуцируют пролиферацию ГМК сосудов [15]. Рядом эпидемиологических исследований установлено, что повышение уровня липопротеина(а) [ЛП(а)] в плазме крови > 25-30 мг/дл тесно коррелирует с развитием и прогрессированием атеросклероза [17,18]. Молекула ЛП(а) состоит из липидного компонента, по структуре подобного ЛНП, и гликопротеина — аполипопротеина(А) (апо А), который в свою очередь имеет структурное сходство с молекулой плазминогена. Согласно результатам исследований ЛП(а) способствует развитию ССЗ, усиливая эффекты повышенных уровней ЛНП, причем эта связь более отчетлива на ранних стадиях атеросклероза [17]. Имеются данные, что ЛП(а) синергично взаимодействует с С-реактивным белком (СРБ) и фибриногеном в повышении риска ССЗ. ЛП(а), ингибируя фибринолиз, обладает сильным протромботическим эффектом независимо от наличия или отсутствия атеросклероза [17].

Сахарный диабет (СД) значимо повышает риск развития ССЗ и смертность от них [19]. Гипергликемия ведет к гликозилированию белков, активи-

рующих свободнорадикальные процессы в эндотелиальных и ГМК сосудов, нейронах, макрофагах и других клетках [20]. Усиление свободнорадикальных процессов является одним из триггерных моментов, ведущих к развитию и прогрессированию атеросклероза [9]. Гипергликемия приводит к дефициту NO, а также к активации продукции ET-1 и факторов роста, участвующих в процессе ремоделирования сосудов [15]. Эти процессы вместе оказывают мощное атерогенное действие, стимулируя вазоконстрикцию и пролиферацию ГМК.

В возрасте > 50 лет при повышении артериального давления (АД) > 115/75 мм рт.ст. на каждые 10-20 мм рт.ст. риск смертности от ИБС или инсульта повышается вдвое [21]. При артериальной гипертензии (АГ) было доказано наличие ЭД для системы периферической, коронарной микро- и макроциркуляции [22]. Установлено снижение ЭЗВД при эссенциальной АГ, которое, по-видимому, обусловлено нарушением синтеза и освобождения NO в результате повреждения в системе L-аргинин-NO и продукцией констрикторных простагландинов под действием свободных радикалов кислорода [11,22]. При этом ДЭ с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса приводит к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда, адгезии моноцитов, что вызывает развитие и прогрессирование атеросклероза [6].

Ожирение служит независимым ФР развития ССЗ; оно связано с ассоциацией ФР – ДЛП, АГ, СД 2 типа (СД-2). Ожирение часто сопровождается инсулинорезистентностью (ИР), повышающей риск ССЗ [15,23]. Ожирению сопутствует увеличение таких провоспалительных факторов как СРБ, цитокины, фибриноген, а также уровня ренина в плазме и активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС); все это способствует ЭД, развитию и прогрессированию атеросклероза [15].

Курение является одним из основных ФР ССЗ [24]. В России с этой вредной привычкой связаны 40% случаев смерти от ИБС среди мужчин и 10% случаев смерти от инсульта среди женщин. В табачном дыме содержится > 4 тыс. вредных веществ, многие из которых токсичны для ССС: монооксид углерода, нитрозамины, полициклические ароматические углеводороды и др. Курение вызывает ЭД вследствие повреждения эндотелия токсинами и свободными радикалами табачного дыма [4]. Компоненты дыма активируют тромбоциты и нейтрофилы, что в свою очередь усиливает продукцию свободных радикалов, усиливается адгезия моноцитов к эндотелиоцитам, что является ранним проявлением атеросклероза [24]. Курение сочетается с повышением уровней маркеров воспаления: СРБ, интерлейкина-8 (ИЛ-8), ФНО-α и межклеточных молекул адгезии [18]. У курильщиков чаще наблюдается гипергомоцистеинемия, выраженность кото-

рой прямо коррелирует с интенсивностью курения. Курение в 3 раза увеличивает риск развития мозгового инсульта как ишемического, так и геморрагического [24].

Относительный риск для развития ССЗ, связанный с гиподинамией, сравним с риском, от АГ, курения, ГХС [12].

В последние годы по результатам многих исследований представлен ряд маркеров воспаления, оцениваемых как современные значимые ФР ССЗ [18]. Фибриноген стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, участвует в формировании фибринового тромба и повышении вязкости плазмы. Он является белком острой фазы при воспалительных процессах, что определяет его патофизиологическую роль в развитии ССЗ. На повышение уровня фибриногена сыворотки крови влияют такие факторы, как мужской пол, пожилой возраст, курение, СД, менопауза, увеличение содержания ЛНП и ЛП(а), ожирение [18].

Большую роль в атерогенезе играют селектины, особенно на ранних стадиях сосудистого воспаления [18]. Считают, что они стимулируют адгезию моноцитов к сосудистой стенке и их миграцию в эндотелий. Продemonстрирован в 2 раза больший риск развития ССЗ при повышении уровня Р-селектина [25].

Молекулы клеточной адгезии – ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) имеют прямое отношение к процессу атеросклеротического повреждения сосудов. Вместе с селектинами они способствуют адгезии макрофагов и их миграции в сосудистый эндотелий [18,25]. Рядом исследований доказано, что повышение уровня ICAM-1 в сыворотке является независимым ФР ССЗ [26].

Высокое содержание ФНО-α коррелирует с повышенным риском ССЗ [18,27]. В последние годы установлена взаимосвязь между риском развития атеросклероза и высокими концентрациями в крови ИЛ-6 и ИЛ-18 [18]. ФНО-α вырабатывается большим разнообразием клеток, включая макрофаги, эндотелиальные и ГМК. Вместе с ИЛ-1 и интерфероном-γ, ФНО-α стимулирует продукцию ИЛ-6, основного индуктора синтеза СРБ в печени; он вовлечен в процесс накопления окси-ЛНП в атеросклеротической бляшке и связан с ее нестабильностью [27].

СРБ признан независимым ФР ССЗ [28]. Он оказывает патогенный эффект на сосуды, вызывая ЭД, индуцируя экспрессию и синтез провоспалительных факторов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, ICAM-1 и VCAM-1, а также регулируя фагоцитоз макрофагами ЛНП в пределах атеросклеротической бляшки [18].

Доказано, что риск развития ЭД повышается в зависимости от увеличения общего числа ФР у пациента и их комбинации [12]. Отсюда ясна актуальность вопроса о разработке и применении в клинической практике методов, позволяющих качественно и количественно оценивать функцию

эндотелия как у пациентов с доказанным атеросклерозом, так и у лиц с ФР, еще до появления клинических признаков заболевания.

Методы исследования эндотелиальной функции

Эндотелиальная функция коронарных артерий (КА) может быть оценена инвазивно во время коронарографии (КАГ) с использованием АХ [4,29]. У пациентов без ИБС АХ оказывает дозозависимую вазодилатацию, в то время как у пациентов с ИБС наблюдается парадоксальная вазоконстрикция, что свидетельствует об ЭД [10]. При КАГ сравнивают диаметр КА до и после инфузии АХ. При одном из вариантов пробы скорость и объем кровотока в КА исследуют доплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера. Он может обнаружить начальные признаки атеросклероза в виде утолщения интимы еще до появления на КАГ значимых сужений [3,29].

Веноокклюзионная плетизмография — метод, основанный на измерении величины кровотока в периферических артериях с помощью тензометрического датчика [29]. Как правило, в качестве ЭЗВД при плетизмографии используют АХ. Контрольные пробы проводят с эндотелий-независимой вазодилатацией (ЭНЗВД), в частности, применяя нитроглицерином.

Широко распространенным неинвазивным методом оценки вазодилатирующей функции эндотелия является проба с реактивной гиперемией — раздуванием манжеты блокируют кровоток в плечевой артерии, компрессию сохраняют в течение 5 минут, а затем вызывают быструю декомпрессию. С помощью ультразвука высокого разрешения определяют изменение диаметра плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелий-зависимая реакция), что сопровождается повышением напряжения сдвига, активацией eNOS и выделением NO [30]. Получаемые данные сопоставляют с ЭНЗВД в ответ на сублингвальное применение нитроглицерина. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда ЭЗВД составляет < 10% от исходного диаметра сосуда и когда наблюдается вазоконстрикция [29,30].

Одним из маркеров повреждения эндотелия служит степень его десквамации, которая оценивается по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в крови. Увеличение их числа рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки [29]. Существуют данные о связи снижения количества циркулирующих клеток предшественников эндотелиоцитов с повышением риска ССЗ, что связано с увеличением количества ФР, и сопровождается нарушением регенерации эндотелия [10].

Определение содержания ET-1 в плазме про-

изводится при помощи радиоиммунологического и иммуноферментного методов [29].

Данные о функциональном состоянии эндотелия могут использоваться при подборе адекватной терапии и учитываться во время лечения.

Методы коррекции дисфункции эндотелия

Эти методы в первую очередь предусматривают назначение диеты, повышение физической активности, коррекцию веса и отказ от курения.

Диета с высоким содержанием жира приводит к развитию АГ за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода, инактивирующих NO [31]. В связи с этим, следует рекомендовать больным снизить потребление жира до 30% от общего количества потребляемых калорий, увеличить потребление овощей и фруктов, содержащих растительные станола и стеролы, включать в диету больше морской рыбы (до 100 г ежедневно), в жире которой содержится много ω -3 и ω -6 полиненасыщенных кислот [32]. Установлено, что благоприятный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевая кислота, а также L-аргинин. Они улучшают ЭЗВД у пациентов с высоким риском ССЗ и у здоровых без ФР [32].

Известно, что через 10 лет после отказа от курения общий риск развития ССЗ снижается до уровня, характерного для никогда не куривших людей [24]. При этом атрибутивный риск развития ИМ уменьшается в 2 раза уже в первые два года после отказа от курения. Аналогичное снижение риска отмечается и для инсульта [24]. Следует стремиться к полному отказу от вредной привычки, т.к. отсутствует «безопасный порог» курения. Курение «легких» сигарет не уменьшает риск развития ССЗ, а курение «не затягиваясь» сопровождается увеличением общей смертности и риска развития ИМ в ~2 раза [33].

Доказано, что регулярные физические упражнения снижают риск ССЗ, оказывая положительное влияние на эндотелиальную функцию у пациентов как с ФР ССЗ, так и с наличием заболевания [34]. При этом происходит увеличение активности eNOS и продукции NO. На фоне физических нагрузок (ФН) выявлено существование обратной связи: увеличение eNOS стимулирует экспрессию СОД, которая защищает NO от разрушения свободными радикалами кислорода [35]. Физические упражнения уменьшают риск ССЗ, способствуя снижению веса, нормализации АД, уменьшению гипергликемии, коррекции ДЛП [34]. Доказано положительное влияние ФН на ЭФ независимо от влияния на ФР ССЗ [36].

Важно снижение веса путем изменения образа жизни (диета, физические упражнения), который оценивается с помощью показателя индекса массы тела (ИМТ)=вес в кг/рост в м². Нормальный

ИМТ находится в пределах 18,5-24,9 кг/м². Кроме того, измеряют окружность талии (ОТ). В норме у мужчин она не должна превышать 94 см, у женщин 80 см. Превышение ОТ у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см — показатель абдоминального ожирения (АО) [32].

Огромное внимание в литературе привлечено к изучению медикаментозных методов коррекции ЭД. В многочисленных клинических исследованиях демонстрируется высокая эффективность статинов по снижению общего холестерина (ОХС) и ЛНП, а также уменьшение частоты осложнений ИБС и риска инсульта на фоне приема статинов на 25-40% [37,38].

Статины обладают также плеiotропными эффектами, не связанными с гиплипидемической активностью [39]. Они улучшают функцию эндотелия, повышая активность eNOS, снижают экспрессию caveолина-1 в эндотелиальных клетках, в результате чего повышается продукция NO. Установлено, что при лечении статинами их влияние на эндотелиальную функцию проявляется раньше, чем гиплипидемическое действие [39]. Современные исследования представляют данные о влиянии статинов на увеличение количества клеток-предшественников эндотелиоцитов, что способствует регенерации эндотелия и неоваскуляризации в зонах ишемии [40]. Статины ингибируют пролиферацию ГМК сосудов, оказывают антиокислительный эффект, активируя СОД и снижая активность NADPH. Статины способствуют снижению уровней СРБ, ICAM-1 и VCAM у пациентов с ГХС, что способствует повышению продукции NO. В литературе также имеются сообщения о стабилизирующем эффекте статинов на атеросклеротическую бляшку [39].

Способность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) улучшать эндотелиальную функцию путем уменьшения вазоконстрикторных реакций КА на 10-20%, и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction), оценивающим 6-месячную терапию квинаприлом у больных ИБС [41]. Благоприятный эффект ИАПФ связывают с увеличением уровня брадикинина, стимулирующего образование NO. Другим механизмом воздействия ИАПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования АТ II, который является индуктором окислительного стресса [11].

По экспериментальным данным антагонисты кальция уменьшают экспрессию преЕТ-1 в карди-

омиоцитах, регулируют экспрессию eNOS, что приводит к клинически значимому улучшению эндотелиальной функции [42]. В исследованиях показано увеличение ЭЗВД на фоне терапии нифедипином у пациентов с АГ, регуляция прандипином активности супероксид-зависимого разрушения NO.

Из литературы известно, что к модуляторам дисфункции эндотелия относят также суперселективный β-адреноблокатор III поколения. Клинические исследования доказали вазодилатирующее действие препарата за счет стимуляции активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках, увеличения продукции NO, а также уменьшения системного окислительного стресса [43].

Доказаны положительные эффекты эстрогенов на эндотелиальную функцию посредством: коррекции липидного спектра крови, улучшения ацетилхолиновой сосудистой реактивности на фоне назначения эстрадиола, стимуляции активности NO-синтазы и увеличения базального уровня NO [13]. Однако в литературе можно встретить неоднозначные данные о клинической эффективности ГЗТ. Исследование HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study), показало, что антиишемический эффект эстрогенов связан с улучшением эндотелиальной функции, однако не доказало благоприятного влияния ГЗТ на первичную профилактику ИБС [14]. Эстрогены оказывают протромботическое и провоспалительное действие, что может нейтрализовать другие положительные эффекты.

Активно изучается эффективность антагонистов ЕТ рецепторов при различных ССЗ. Их положительный эффект продемонстрирован при легочной гипертензии. Однако доказанной клинической эффективности использования блокаторов ЕТ рецепторов при АГ и хронической сердечной недостаточности не выявлено [8].

Таким образом, согласно современным представлениям, ЭД занимает ключевое место в патогенезе атеросклероза. Все ФР ССЗ приводят к нарушению ЭЗВД, что предшествует органическому повреждению сосудистой стенки. В связи с этим оправдано использование показателей функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений, а также для выявления ЭД у лиц с ФР атеросклероза еще до появления клинических признаков заболевания. Назначение патогенетической терапии на этом этапе, а также у пациентов с доказанным атеросклерозом позволит значительно улучшить их прогноз.

Литература

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году. Здравоохранение Российской Федерации 2005; 5: 3-19.
2. Дудкова В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Томск: STT 2002; 416 с.
3. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32.
4. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nuclear Cardiology* 2001; 8: 197-206.
5. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90: 40-8.
6. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
7. Teerlink JR. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports* 2005; 2: 191-7.
8. Rich S, McLaughlin VV. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2184-90.
9. Schulze PC, Lee RT. Oxidative stress and atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 242-8.
10. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109: 27-33.
11. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; 346: 1999-2001.
12. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999; 99: 1465-72.
13. Simon T, Jailon P. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials. *Eur Heart J* 2000; G2-6.
14. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-42.
15. Fornoni A, Raji L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Current Hypertension Reports* 2005; 7: 88-95.
16. John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertens* 2000; 18: 363-74.
17. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 389-95.
18. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 148-54.
19. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22: 696-9.
20. Hink U, Li H, Mollnau H, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001; 88: E14-22.
21. Chobanian AV, Barcis GI, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
22. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
23. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696-8.
24. Вихирева О.В. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: актуальность проблемы и возможности ее контроля путем лечения никотиновой зависимости (обзор литературы). Профил забол укреп здор 2003; 4: 21-7.
25. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103: 491-5.
26. Malik I, Danesh J, Whincup P, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 971-6.
27. Lee WH, Kim SH, Lee Y, et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2004-10.
28. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004; 116: 9-16.
29. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия. ПЖЖ 2004; 2: 76-9.
30. Corretti M, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *JACC* 2000; 39: 257-65.
31. Roberts CK, Vaziri ND, Wang XQ, Barnard RJ. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a high-fat, refined-carbohydrate diet. *Hypertension* 2000; 36: 423-9.
32. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Профил забол укреп здор 2004; 5: 7-33.
33. Prescott E, Scharling H, Osler M, et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 702-6.
34. Sesso H, Paffenbarger R, Lee I. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000; 102: 975-80.
35. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004; 256: 1-25.
36. Green DJ, Walsh JH, Maiorana A, et al. Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: a pooled analysis of diverse patient population. *Am J Physiol* 2003; 285: 2679-87.
37. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001; 103: 387-92.
38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
39. Sorrentino S, Landmesser U. Nonlipid-lowering effects of statins. *Cur Treat Opt Cardiovasc Med* 2005; 7: 459-66.
40. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002; 105: 3017-24.
41. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-65.
42. Berkels R, Egink G, Marsen TA, et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidant mechanisms. *Hypertension* 2001; 37: 240-5.
43. Parenti A, Fillipi S, Amerini S, et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 698-703.

Поступила 26/04-2006

Первый образовательный семинар по кардиологии в Чеченской Республике

По приглашению Министерства здравоохранения Чеченской республики группа ученых и клиницистов-кардиологов во главе с главным кардиологом Минздравсоцразвития, директором ГНИЦ ПМ Росздрава, академиком РАМН Р.Г.Огановым, провела в г. Грозный с 10 по 13 сентября первый образовательный семинар по актуальным вопросам кардиологии. В Республике в настоящее время идет возрождение всех сфер жизнедеятельности, в т.ч. и здравоохранения. Поэтому, данная акция явилась своевременной и имела не только медицинское, но и общественное значение.

Семинар открыли официальные лица правительства Чечни – вице-премьер правительства Р. Кадыров и министр здравоохранения Ш.С.Ахмадов. Непосредственным организатором семинара с Чеченской стороны являлся главный терапевт республики У.К.Лечиев. В семинаре приняло участие 250 кардиологов и терапевтов Чеченской Республики.

Академик Р.Г.Оганов обратился с ответственным словом к участникам семинара. Он выступил с тремя лекциями, посвященными эпидемиологии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также актуальным вопросам лечения артериальной

гипертонии и ишемической болезни сердца. Д.м.н. М.Н.Мамедов, приложивший немало усилий для организации семинара, прочитал лекцию, посвященную вопросам диагностики и лечения метаболического синдрома, а также привел клинические примеры по лечению ишемической болезни сердца. Профессор Д.В.Небиеридзе выступил с лекцией на тему современных аспектов диагностики и лечения артериальной гипертонии согласно международным и отечественным рекомендациям. К.м.н. Р.А.Яганян в своем выступлении осветила вопросы диетической коррекции в вопросах профилактики и лечения артериальной гипертонии, а также здорового образа жизни. К.м.н. Н.М.Ахмеджанов прочитал лекцию о современных подходах к лечению нарушений липидного обмена, а также на тему некоронарогенных заболеваний миокарда. Д.м.н. В.С.Шерашов выступил с лекцией по актуальным вопросам нарушений сердечного ритма и сердечной недостаточности.

Семинар вызвал большой интерес чеченских врачей.

С обеих сторон была выражена готовность продолжить контакты во врачебной образовательной сфере и в подготовке научных кадров.

Редколлегия



**ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО
КАРДИОЛОГОВ**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«КАРДИОЛОГИЯ» г. Екатеринбург**



II СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ УРАЛЬСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Информационное письмо

Уважаемый (ая) коллега!

Приглашаем Вас принять участие во Втором Съезде Кардиологов Уральского Федерального округа, который приурочен к 30-летию Свердловского Клинико-Диагностического Центра «Кардиология».

Съезд состоится 14-15 февраля 2007г в г. Екатеринбурге.

ТЕМАТИКА СЪЕЗДА

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Неотложная кардиология: догоспитальный и госпитальный этапы
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа съезда включает лекции ведущих кардиологов России, пленарные доклады, секционные заседания, стендовые доклады. На съезде будет работать выставка медицинского оборудования и фармацевтических фирм. На съезде будет проведен конкурс молодых ученых, отдельно среди молодых специалистов и среди студентов медицинских ВУЗов. К участию в конкурсе молодых ученых допускаются лица в возрасте до 35 лет. Победителям конкурса предусмотрены ценные призы. Автор на конкурс молодых ученых представляет только одну работу. Для предварительной экспертизы необходимо предоставить в Оргкомитет с пометкой «На конкурс»: конкурсную работу объемом до 6 страниц, тезисы для публикации в сборнике, сведения об авторе: ФИО, место работы (учебы), область научных интересов, если работа выполнена в соавторстве, то вклад конкурсанта, отзыв научного руководителя. Документы высылаются в адрес центра «Кардиология».

Регистрация

Для регистрации докладчиков необходимо в срок до 15 ноября 2006г в адрес Оргкомитета (620144 г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 78А) предоставить доклады. Объем докладов до 5 страниц (формата А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times – 12 pts, через 1 интервал. В заглавии должны быть указаны: название, ФИО авторов, учреждение, город. Доклады принимаются только в электронном варианте. Можно выслать их по почте в адрес центра на диске или дискете, или отправить по электронной почте на адрес: sveta@cardio-burg.ru

Оргкомитет,

Ответственный секретарь съезда: Яковлева Светлана Викторовна.

Контактный телефон: (343) 257-62-21.