

Курение в подростковом возрасте: распространенность и пятнадцатилетние тренды (популяционные исследования в г. Новосибирске, 1989–2003 гг.)

Д.В. Денисова*, Ю.П. Никитин, Л.Г. Завьялова

ГУ «Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН. Новосибирск, Российская Федерация

Smoking in adolescents: prevalence and 15-year trends (population surveys in Novosibirsk, 1989–2003)

D.V. Denisova*, Yu.P. Nikitin, L.G. Zavyalova

Research Institute of Therapy, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Novosibirsk, Russia

Цель. Изучить распространенность и тренды курения среди подростков мегаполиса в период социально-экономических реформ в РФ.

Материал и методы. Проведены 4 популяционных скрининга (1989, 1994, 1999, 2003 гг.) случайных репрезентативных выборок школьников-подростков 14–17 лет одного из городских районов г. Новосибирска. Всего обследованы 2569 подростков (1214 мальчиков и 1355 девочек). Отношение к курению у подростков изучалось путем анкетирования; в программу обследования входили антропометрия, измерение артериального давления, биохимическое исследование крови (липидный профиль) и почтовый опрос родителей.

Результаты. Распространенность регулярного курения (≥ 1 сигарета в неделю) среди мальчиков-подростков Новосибирска за 15 лет снизилась с 45% в 1989г до 27% в 2003г ($p < 0,05$); среди девочек, напротив, процент курильщиц увеличился с 19% в 1989г до 27% в 2003г, ($p < 0,05$); интенсивность курения у мальчиков в целом не изменилась, у девочек повысилась с 15 сигарет в неделю в 1989г до 29 – в 2003г ($p = 0,001$). Средний возраст начала курения снизился у мальчиков-курильщиков с 13,8 лет в 1989г до 12,3 лет в 2003г, у девочек – с 14,3 до 13,7 лет. В семьях, где родители курят, процент подростков-курильщиков оказался почти вдвое выше, чем в некурящих семьях: 65% vs 35% ($p < 0,05$). У курящих мальчиков выявлены достоверно более низкие уровни антиатерогенной фракции холестерина, особенно в группе интенсивно курящих подростков. Соответственно, частота гипоальфахолестеринемии у регулярно курящих мальчиков была почти вдвое выше, чем у некурящих.

Заключение. Высокая распространенность курения среди подростков Новосибирска, прогрессирующее увеличение числа курящих девочек, тенденции к омоложению курения и увеличению его интенсивности, негативное воздействие курения на антиатерогенную фракцию холестерина крови у мальчиков, связь курения с низкой физической активностью, влияние семейного курения свидетельствуют о серьезности проблемы подросткового курения в г. Новосибирске и необходимости принятия превентивных мер.

Ключевые слова: подростки, популяционное исследование, курение, распространенность, пятнадцатилетние тренды, ассоциации.

Aim. To study smoking prevalence and trends in megapolis adolescents over the socio-economic transition period in Russia.

Material and methods. Four population screening surveys (1989, 1994, 1999, and 2003) were performed in random representative samples of 14–17-year-old adolescent school pupils from one Novosibirsk district. In total, 2569 adolescents (1214 boys and 1355 girls) were surveyed. Attitude towards smoking was assessed in questionnaire survey; the examination protocol also included anthropometry, blood pressure measurement, blood biochemistry (lipid profile) and postal survey of parents.

Results. Over 15 years, the prevalence of regular smoking (at least 1 cigarette per week) in adolescent Novosibirsk boys decreased from 45% in 1989 to 27% in 2003 ($p < 0,05$). On the contrary, in adolescent girls, regular smoking prevalence increased from 19% in 1989 to 27% in 2003 ($p < 0,05$). Smoking dose remained unchanged in boys and increased in girls: from 15 cigarettes per week in 1989 to 29 in 2003 ($p = 0,001$). Mean age of smoking initiation

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: office@iimed.ru; denisova@iimed.ru

Тел.: (383) 267–47–43, факс: (383) 264–25–16

[Денисова Д.В. (*контактное лицо) – вед.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований, Никитин Ю.П. – зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних болезней, Завьялова Л.Г. – ст.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований].

decreased both in boys (from 13,8 years in 1989 to 12,3 years in 2003) and girls (from 14,3 to 13,7 years, respectively). In smoking families, the percentage of adolescent smoking was twice as high as in non-smoking families: 65% vs. 35% ($p < 0,05$). Smoking boys, especially heavy smokers, demonstrated significantly lower levels of anti-atherogenic cholesterol fractions. Hypoalphacholesterolemia prevalence was almost twice as high in regularly smoking boys as in their non-smoking peers.

Conclusion. High smoking prevalence in Novosibirsk adolescents, increasing smoking rates in girls, reducing smoking initiation age and increasing smoking intensity, negative effects of smoking on anti-atherogenic cholesterol fractions in boys, smoking association with low physical activity, and negative impact of smoking families all point to the importance of adolescent smoking problem in Novosibirsk and the need for preventive action.

Key words: Adolescents, population survey, smoking, prevalence, 15-year trends, associations.

Курение входит в триаду важнейших факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний, а также является одной из основных причин ряда хронических неинфекционных болезней [2,9,11,28]. Курение предрасполагает к развитию различных атеросклеротических синдромов, включая стабильную стенокардию, острый коронарный синдром (ОКС), внезапную смерть, мозговой инсульт [5,10,11]. Канадские исследователи выявили прямую независимую связь между курением и возникновением новых атеросклеротических повреждений коронарных сосудов [27]. Курение является непосредственной причиной смертности трудоспособного населения от рака легких [12,15]. Курение — самый широко распространенный и модифицируемый ФР в ряду причин заболеваемости и смертности населения развитых стран, на его снижение и профилактику направлены масштабные усилия превентивной медицины, общественных и государственных органов, затрачиваются огромные материальные и финансовые средства [7,9]. В результате масштабной антитабачной политики в США и Европе распространенность курения среди населения снизилась [7,15,16]. В России курят ~ 60% мужчин и 15% женщин, причем процент курящих женщин неуклонно растет [3,5,9]. Очевидно, что профилактика курения наиболее эффективна на ранних его стадиях, когда идет формирование этой привычки, чаще это подростковый возраст [1,20]. Многоцентровое исследование, проведенное в 131 стране, продемонстрировало высокую распространенность курения среди подростков во всем мире, особенно на американском континенте и в Европе [26]. По данным российских исследователей, частота курения среди мальчиков в Москве достигает 60%, т. е. является одной из самых высоких в мире [1,8].

Целью исследования явилось изучение распространенности курения среди подростков 14–17 лет в г. Новосибирске и его трендов за 15-летний период (1989–2003гг.).

Материал и методы

Дизайн исследования — одномоментные (кросс-секционные), популяционные обследования случайных репрезентативных выборок школьников 14–17 лет обоего пола. Из проживающих в одном из районов г. Новосибирска

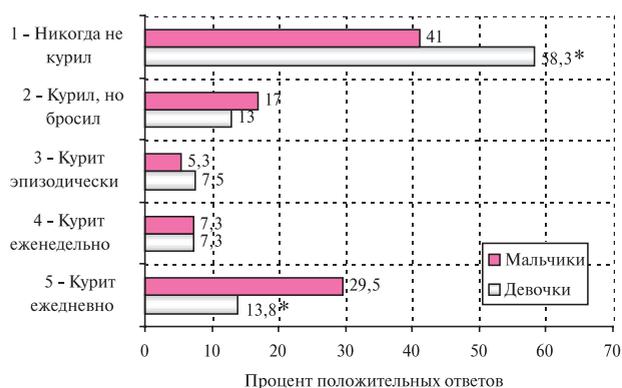
7200 детей подросткового возраста (14–17 лет) планировалось к обследованию на каждом скрининге 700 ($\approx 10\%$), что обеспечивало репрезентативность выборки. Из 20 школ района методом случайных чисел выбрали 10 школ, единицей выборки служил класс из параллели. Это определяло случайность выборки. В выбранных классах проводили сплошное обследование учащихся. Такое сочетание случайного отбора на раннем этапе формирования выборки со сплошным обследованием на конечном этапе обеспечивает контролируемые условия и уменьшает среднюю ошибку [4]. В период 1989–2003 гг. выполнено 4 скрининга подростков — учащихся средних общеобразовательных школ. В 1989г обследованы 656, в 1994 — 629, в 1999 — 626, в 2003 — 667 человек. Всего обследованы 2569 подростков (1214 мальчиков и 1355 девочек). Отклик составил 85–90%. Проведение скринингов согласовывали с местными органами здравоохранения и образования, в 1999г и 2003г получено разрешение Межведомственного комитета по биомедицинской этике.

Программа обследования подростков была единой для всех скринингов и включала в себя опрос по стандартной анкете; 2-кратное измерение артериального давления (АД) ртутным сфигмоманометром; антропометрию: рост, масса тела (МТ), индекс Кетле (ИК); сбор семейного анамнеза методом почтового опроса родителей: их рост, МТ и АД. Кровь для биохимических исследований забирала путем венепункции после 12-часового голодания разовыми шприцами или вакутейнерами. Анализ сыворотки крови на содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) проводили на автоанализаторах «Техникон АА-П» и «Corgona» энзиматическими методами в условиях постоянного внутреннего и внешнего контроля качества.

Курение оценивалось по 5 градациям: 1 — никогда не курил; 2 — курил, но бросил (> 3 месяцев назад); 3 — курит эпизодически (< 1 сигареты в неделю); 4 — курит еженедельно; 5 — курит ежедневно. У курильщиков регистрировали возраст и мотивации начала курения, интенсивность — количество выкуриваемых сигарет за неделю.

При статистической обработке данных использовали пакет SPSS for Windows 13. Различия средних значений количественных показателей оценивали с помощью процедуры One Way ANOVA. Для множественного сравнения переменных применяли апостериорные тесты (LSD, Bonferroni). Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: t — Стьюдента, F — Фишера, χ^2 — Пирсона. Для изучения связей между переменными применяли процедуры бивариантной и парциальной корреляции и линейной регрессии. Проверку гипотез проводили для уровня вероятности 95% ($p < 0,05$).

Популяционные исследования подростков г. Новосибирска выполнены при поддержке Российского



Примечание: $p < 0,005$.

Рис. 1 Отношение к курению у подростков по данным анкетирования.

гуманитарного научного фонда (Проект № 02–06–00212а “Состояние здоровья подростков в изменяющейся России”, 2002–2004 гг.) и Федеральной целевой научнотехнической программы “Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации” (Проект 05-АГ “Артериальная гипертония у подростков допризывного возраста: выявление, лечение и профилактика”, 2003–2004 гг.).

Результаты

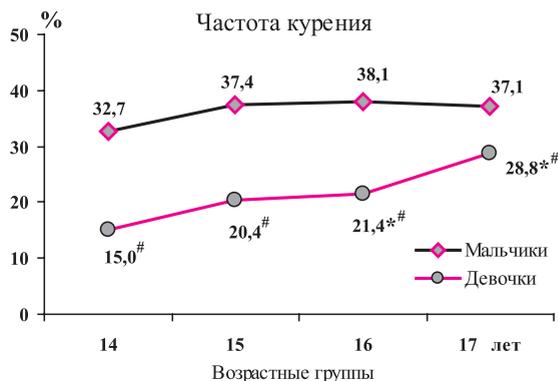
Характеристика курения среди подростков г. Новосибирска

Отношение к курению среди подростков 14–17 лет, изученное на объединенном массиве результатов 4 скринингов, представлено на рисунке 1.

Девочки в 1,5 раза чаще, чем мальчики, указывали, что никогда не курили — 58% vs 41% соответственно. Регулярное ежедневное курение (≥ 1 сигареты в день) у мальчиков отмечено вдвое чаще, чем у девочек — 29,5% vs 13,8% соответственно. Частота остальных ответов у мальчиков и девочек была примерно равна (рисунок 1). В целом, распространенность курения ≥ 1 сигареты в неделю, среди подростков г. Новосибирска составила 28,5%: 36,8% среди мальчиков и 21,1% среди девочек. С возрастом доля курильщиков среди подростков увеличивается, в большей степени — среди девочек, где процент курильщиц удваивается в возрасте 14–17 лет (рисунок 2).

Основная масса курильщиков зарегистрирована в 15–16-летнем возрасте — до 75% от всех курящих подростков. Наибольший процент курильщиков выявлен у мальчиков в 15-летнем возрасте — 40,8% от всех курящих мальчиков 14–17 летнего возраста, у девочек — в 16-летнем (38,8%). Среди мальчиков процент регулярных курильщиков в 5 раз выше, чем нерегулярных (83,2% vs 16,8%), тогда как среди девочек это соотношение кратно ~ 2 .

Интенсивность курения, оцененная по числу выкуриваемых сигарет в неделю, в группе подростков-курильщиков (регулярных и нерегулярных) составила в среднем 32,9 сиг./нед. у мальчиков



Примечание: * - $p < 0,05$ относительно группы 14-летних подростков; ^a - $p < 0,05$ относительно предшествующей возрастной группы; [#] - $p < 0,05$ - достоверность гендерных различий.

Рис. 2 Возрастная динамика распространенности курения среди подростков.

и 19,6 сиг./нед., т. е. в 1,5 раза меньше, у девочек. Среди регулярных курильщиков мальчики выкуривали за неделю в среднем 39 сигарет, девочки — 27. При этом основная масса девочек (56%) выкуривала до 20 сигарет в неделю (1 пачка), 30% девочек-курильщиц выкуривали 1–2 пачки сигарет и 14% > 2 пачек в неделю. Среди мальчиков-курильщиков картина несколько иная: треть мальчиков выкуривала ≤ 1 пачки сигарет в неделю, еще треть ≤ 2 пачек в неделю и треть > 2 пачек в неделю, т. е. интенсивность курения среди мальчиков была значительно более выражена, чем среди девочек. С 14 до 17 лет среднее число выкуриваемых в неделю сигарет увеличивалось с 30 до 43 у мальчиков и практически не менялось у девочек.

Средний возраст инициации курения у мальчиков составил 13,2, у девочек — 14,0 лет. Мальчики начинают курить раньше девочек; с 11 до 12 лет регистрируется быстрый рост числа начинающих курить, достигающий пика к 14-летнему возрасту в обеих гендерных группах. У интенсивно курящих подростков отмечен более ранний возраст начала курения, особенно среди девочек.

На скрининге 1999г в анкету для подростков были добавлены вопросы о мотивациях начала курения и влиянии удорожания табачной продукции на привычку курения. Как у мальчиков, так и у девочек основным побудительным мотивом начала курения явилось любопытство (83–85%).

Удорожание табачной продукции, связанное с финансовым кризисом 1998г, оказало определенное воздействие на подростковое курение. 25% опрошиваемых сообщили, что стали меньше курить, 19–20% хотели бы отказаться от курения, 16% мальчиков и 4% девочек перешли на более дешевые сорта. При этом 27% мальчиков и 31% девочек утверждали, что высокая цена сигарет не повлияла на их привычку курения.

При анализе распространенности курения подростков в курящих и некурящих семьях выяснилось, что в семьях, где, по данным почтового опроса, хотя

Средние значения показателей АД, ЛП крови и антропометрических параметров у некурящих и регулярно курящих мальчиков

Показатели	Никогда не курившие подростки		Регулярные курильщики (не менее 1 сигареты в день)		p
	М	σ	М	σ	
Мальчики	(n=491)		(n=356)		
Рост (м)	171,8	8,0	173,3	7,5	=0,004
МТ (кг)	59,0	11,0	60,5	9,5	=0,040
ИК (кг/м ²)	19,9	2,9	20,1	2,4	нд
Окружность грудной клетки (см)	82,8	7,5	84,2	6,9	=0,011
САД (мм рт.ст.)	119,5	11,9	119,2	11,0	нд
ДАД (мм рт.ст.)	72,7	9,3	72,1	8,8	нд
ОХС (мг/дл)	168,5	37,5	164,5	35,3	нд
ХС ЛНП (мг/дл)	100,1	33,9	98,0	32,2	нд
ХС ЛВП (мг/дл)	51,8	12,0	49,5	13,5	=0,014
ХС ЛНП/ХС ЛВП	2,06	,93	2,18	1,08	нд
Девочки	(n=777)		(n=185)		
Рост (м)	163,9	6,3	163,8	6,1	нд
МТ (кг)	53,7	8,6	53,6	7,8	нд
ИК (кг/м ²)	20,0	2,9	20,0	2,5	нд
Окружность грудной клетки (см)	77,7	8,3	76,6	7,8	нд
САД (мм рт.ст.)	115,0	9,9	113,4	9,4	=0,053
ДАД (мм рт.ст.)	71,5	7,7	71,5	8,0	нд
ОХС (мг/дл)	182,6	36,8	173,9	36,2	=0,005
ХС ЛНП (мг/дл)	108,2	33,0	100,2	33,9	=0,004
ХС ЛВП (мг/дл)	58,2	13,7	58,0	12,0	нд
ХС ЛНП/ХС ЛВП	1,97	0,77	1,78	0,69	=0,009

бы один или оба родителя курят, процент курящих подростков почти вдвое выше, чем в некурящих семьях: 65% vs 35% ($p < 0,05$). Сравнение распространенности курения среди подростков и их родителей по гендерному признаку показало, что соотношение между курящими мальчиками и девочками кратно 2, а между отцами и матерями – 10.

Ассоциации курения и других ФР ИБС у подростков

Ассоциации курения и некоторых индикаторных показателей здоровья: АД, липидного профиля (ЛП) крови и антропометрических параметров, у подростков, изученных на объединенном массиве данных 4 скринингов, представлены в таблице 1. При сравнении регулярных курильщиков с некурящими подростками у мальчиков-курильщиков отмечены достоверно более высокие средние значения роста, МТ, окружности грудной клетки и более низкие уровни ХС ЛВП, у девочек-курильщиц – более низкие значения систолического АД (САД), ОХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и индекса атерогенности (ИА).

При сравнении средних величин биологических параметров в зависимости от интенсивности курения (таблица 2) получены более низкие уровни антиатерогенной фракции ХС – ХС ЛВП в группе интенсивно курящих подростков – 44,7 мг/дл vs 51,8 мг/дл ($p < 0,001$) у мальчиков и 52,9 мг/дл vs 59,1 мг/дл ($p < 0,05$) у девочек.

Частота ФР ИБС у некурящих и курящих подростков представлена на рисунке 3. В группе регулярно курящих мальчиков частота сниженных уровней ХС ЛВП (≤ 40 мг/дл) оказалась почти вдвое выше, чем в группе никогда не куривших мальчиков. В распространенности гиперхолестеринемии (ОХС ≥ 200 мг/дл), АГ – САД и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 95 перцентилля и избыточной МТ – ИК ≥ 85 перцентилля, достоверных различий между группами курящих и некурящих подростков не выявлено как у мальчиков, так и у девочек.

Сниженная физическая активность (ФА) – занятие физкультурой, спортом и другими видами ФА не более 2 ч в неделю, т. е. в рамках школьной программы, чаще встречалась в группах курящих подростков по сравнению с некурящими, статистически достоверно – среди девочек.

15-летние тренды подросткового курения в г. Новосибирске

Частота курения (≥ 1 сигареты в неделю) за период 1989–2003 гг. среди мальчиков снизилась в полтора раза – с 45,1% до 27,2% ($p < 0,001$), а среди девочек – увеличилась с 19,1% до 26,6% ($p < 0,05$). Таким образом, в 1989–1999 гг. курение среди мальчиков-подростков регистрировалось вдвое чаще, чем среди девочек, а к 2003г распространенность курения среди мальчиков и девочек практически сравнялась (рисунок 4). Соотношение между куря-

Таблица 2

Средние значения показателей АД, ЛП крови и антропометрических параметров у подростков-курильщиков в зависимости от количества выкуриваемых сигарет

Показатели	Количество выкуриваемых сигарет в неделю							
	Мальчики							
	1–20 (n=202)		21–40 (n=127)		41–60 (n=46)		> 60 (n=71)	
	М	σ	М	σ	М	σ	М	σ
Рост (см)	172,8	7,9	172,2	8,2	174,3	7,2	174,3	6,2
МТ (кг)	59,2	9,9	59,6	10,3	61,9	8,6	62,3*	9,4
ИК (кг/м ²)	19,7	2,6	20,0	2,6	20,3	2,1	20,5*	2,7
Окружность грудной клетки (см)	83,5	7,4	83,6	7,1	85,6	7,2	84,7	6,9
САД (мм рт.ст.)	117,8	12,1	119,0	10,5	120,0	11,3	120,0	11,4
ДАД (мм рт.ст.)	71,2	10,0	72,1	7,6	73,9	8,2	73,2	8,5
ОХС (мг/дл)	161,8	34,4	168,0	37,0	161,1	28,6	158,6	35,7
ХС ЛНП (мг/дл)	92,5	33,2	99,5	30,8	97,0	31,4	98,1	32,9
ХС ЛВП (мг/дл)	51,8	11,7	50,6	14,9	49,5	11,3	44,7**	13,4
ХС ЛНП/ХС ЛВП	1,90	0,89	2,17*	1,04	2,13	0,98	2,46**	1,33
	Девочки							
	1–20 (n=196)		21–40 (n=60)		41–60 (n=14)		> 60 (n=16)	
	М	σ	М	σ	М	σ	М	σ
Рост (м)	163,5	5,8	163,8	5,8	164,8	6,9	163,5	6,7
МТ (кг)	53,9	9,6	55,6	8,7	52,3	7,4	53,0	8,7
ИК (кг/м ²)	20,1	3,1	20,7	2,7	19,3	2,4	19,8	2,7
Окружность грудной клетки (см)	77,6	8,1	76,8	7,8	77,4	6,5	74,0	6,0
САД (мм рт.ст.)	112,8	9,6	114,4	9,3	115,2	9,5	110,8	9,6
ДАД (мм рт.ст.)	71,5	8,0	72,3	6,3	73,2	8,3	71,9	7,9
ОХС (мг/дл)	180,4	38,4	168,1*	32,2	185,4	49,8	156,8*	22,8
ХС ЛНП (мг/дл)	105,7	35,1	93,7*	30,6	115,8	53,8	87,4*	19,1
ХС ЛВП (мг/дл)	59,1	11,6	57,5	13,1	56,6	7,6	52,9*	11,0
ХС ЛНП/ХС ЛВП	1,85	0,71	1,73*	0,72	2,09	1,01	1,75*	0,60

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – относительно 1 группы (1–20 сиг./нед.).

щими мальчиками и девочками за 15 лет снизилось почти в 2,5 раза: с 2,4 в 1989г до 1,0 в 2003г.

Количество выкуриваемых за неделю сигарет подростками-курильщиками в период 1989–1994 гг. имело тенденцию к снижению, затем 1994–2003 гг. увеличивалось и в 2003г у мальчиков достигло величины 1989г, у девочек вдвое превысило показатели 1989г: 26,8 vs 15,2 сигарет в неделю (рисунок 5).

Средний возраст начала курения у подростков за 15 лет снизился как у мальчиков, так и у девочек, и к 2003г относительно 1989г показатель уменьшился на 1,5 года у мальчиков и на 0,7 года – у девочек.

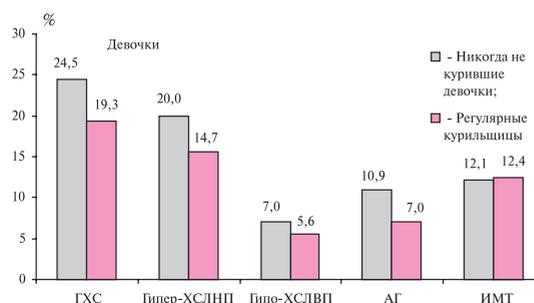
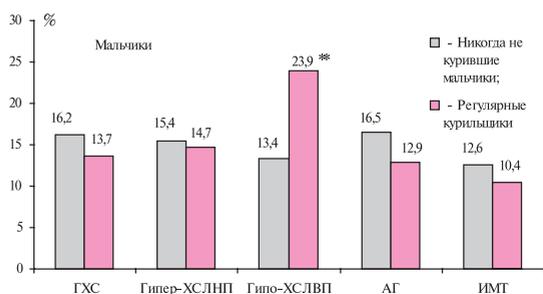
Обсуждение

Высокая распространенность курения среди подростков г. Новосибирска, прогрессирующее увеличение числа курящих девочек, тенденции к омоложению курения и увеличению его интенсивности, негативное воздействие курения на антиатерогенную фракцию ХС крови, ассоциации с гиподинамией и курением родителей свидетельствуют о серьезности проблемы подросткового курения в настоящее время.

Сравнение полученных результатов о распространенности курения среди подростков с результа-

тами исследований, проведенных в 17 городах России в 2003–2004 гг. [8], показало, что частота регулярного курения среди мальчиков г. Новосибирска (27,2% в 2003г) была ниже, чем среди их сверстников практически во всех городах, включенных в обследование (в среднем – 37%), особенно в Москве (> 60%). Вместе с тем, распространенность курения среди девочек г. Новосибирска (26,6% в 2003г) почти не отличалась от данных, полученных среди их сверстниц в других городах России (в среднем – 25%) за исключением Москвы (55%) и Тулы (41%). Среди московских школьников старших классов курят > 60% мальчиков и 37% девочек [1]. Сопоставимые результаты получены в Карелии [24]. В сравнении с подростками других стран, распространенность курения среди мальчиков 14–17 лет г. Новосибирска превышает таковую среди сверстников США и Западной Европы, тогда как процент курения среди девочек г. Новосибирска сопоставим с частотой курения среди их сверстниц в странах Западной Европы и США [10, 13, 14, 19, 21, 26].

Ассоциации курения родителей и их детей, полученные в настоящем исследовании, подтверждены учеными в Европе и Таиланде [21,25]. Вместе



Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

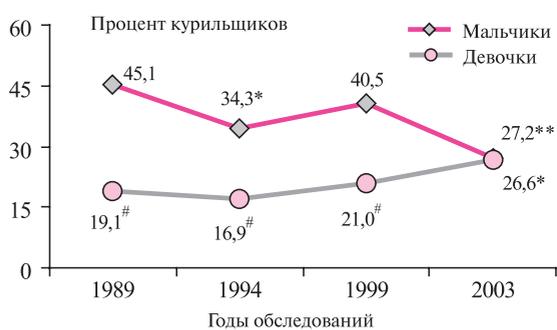
Рис. 3 Частота ФР ИБС у некурящих и регулярно курящих подростков.

с тем недавние работы в Китае таких корреляций не обнаружили [18].

Зарегистрированное снижение частоты курения среди мальчиков-подростков за последние десятилетия отмечено также в российском исследовании, американскими учеными из Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в некоторых европейских странах и в Канаде [8,13,14]. Выявленное в исследовании прогрессирующее увеличение числа курящих девочек-подростков согласуется с результатами многих исследователей. По данным шведских ученых, распространенность курения среди девочек-подростков в Швеции оказалась вдвое выше, чем среди мальчиков [23]. За период 1995–2000 гг. частота курения среди девочек в Мюнстере (Германия) увеличилась на 62% [19]. Те же тенденции зарегистрированы среди девочек-подростков в Эстонии [22], Карелии [24]. Снижение соотношения курящих мальчиков и девочек зарегистрировано в международном исследовании подросткового курения в 10 европейских странах и Канаде [14]. Исследователи международной программы по изучению курения среди школьников GYTS (Global Youth Tobacco Survey) отмечают, что во многих странах мира разница в частоте курения между мальчиками и девочками в настоящее время значительно меньше, чем между мужчинами и женщинами [26], что согласуется с данными этой работы. Все это подтверждает феномен феминизации курения. Одной из причин такого явления может быть рекламная политика табачных компаний,

видоизмененная с учетом женской аудитории, вкуче со слабыми ограничительными мерами со стороны государства, особенно в России [6,24].

Согласно дескриптивной модели [17], существует 4 стадии развития эпидемии курения, связанные с социально-экономическим развитием общества. На 1 стадии курение – это мужская привычка; на 2 стадии отмечаются высокая распространенность курения среди мужчин до 50–80% и рост числа курящих женщин; на 3 стадии распространенность курения среди мужчин снижается, среди женщин стабилизируется; на 4 – мужское и женское курение примерно одинаковы (~ 30%) и снижается на фоне активного и эффективного антитабачного регулирования. Эта модель разработана для взрослой популяции, однако при изучении курения подростков в 10 европейских странах и Канаде [14], пришли к выводу, что она вполне применима для подростков и хорошо объясняет существующие гендерные и региональные различия в подростковом курении. В исследовании в г. Новосибирске, проведенном в рамках международного проекта ВОЗ MONICA [5], взрослая популяция Новосибирска относится ко 2 стадии – пиковые показатели курения среди мужчин и быстрый рост курения среди женщин. Данные, полученные в настоящем исследовании: снижение курения среди мальчиков и рост числа курящих девочек, позволяют предположить переход к 3 стадии эпидемии курения среди подростков г. Новосибирска. К 3 стадии отнесено подростковое курение практически во всех странах, принимавших



Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ относительно 1989 г.

- $p < 0,05$ - при сравнении по полу.

Рис. 4 Пятнадцатилетние тренды распространенности курения среди подростков г. Новосибирска.



Примечание: ** - $p < 0,01$ относительно 1989 г.

Рис. 5 Пятнадцатилетние тренды количества выкуриваемых сигарет в неделю подростками-курильщиками.

участие в вышеупомянутом исследовании [14]. Для уточнения этих процессов необходимо дальнейшее мониторинговое курения в популяции.

Активные антитабачные мероприятия, проводимые во многих развитых странах, привели к снижению курения среди населения [16, 28] и подготовили почву к переходу эпидемии курения в 4 стадию: невысокая частота курения с тенденцией к дальнейшему снижению. Наиболее эффективными мерами для снижения курения оказались увеличение цен и налогов на табачную продукцию, ограничение рекламы, поддержка антитабачных кампаний в средствах массовой информации, субсидии на отказ от курения и лечение табачной зависимости [16].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости сосредоточить усилия на предотвращении распространения этого явления в России путем ранней профилактики курения среди подростков, особенно девочек, снижении его частоты и интенсивности, применяя целевое, многоуровневое, интенсивное вмешательство в сочетании с жестким государственным регулированием с учетом зарубежного опыта.

Выводы

За период 1989–2003 гг. распространенность курения среди подростков оставалась высокой (28,5%) с увеличением частоты среди девочек, что соответствует общемировым тенденциям феминизации курения.

Литература

1. Александров А.А., Александрова В.Ю. Профилактика курения среди детей и подростков: роль врача. Профил забол укреп здор 2004; 6: 29–31.
2. Иоффина О.Б., Харченко В.И., Акопян А.С. Роль и значение табакокурения в заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в современной России. Тер архив 1999; 1: 69–73.
3. Камардина Т.В., Глазунов И.С., Соколова Л.А., Лукичева Л.А. Распространенность курения среди женщин России. Профил забол укреп здор 2002; 1: 7–12.
4. Леонов С.А. Динамическая система слежения за состоянием здоровья населения и моделирование деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений: Автореф дисс доктора мед наук. Ленинград 1991.
5. Малютин С.К. Десятилетние тренды и когортное исследование конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской сибирской популяции: Автореф дисс доктора мед наук. Новосибирск 2001.
6. Масленникова Г.Я. Возможности профилактики курения среди подростков. Профил забол укреп здор 2003; 5: 3–5.
7. Сдерживание эпидемии. Правительства и экономической подоплека борьбы против табака. Евробюро ВОЗ для Всемирного банка 2000.
8. Скворцова Е.С., Миронова И.А. Распространенность курения среди городских подростков-школьников России в 2003–2004 гг. Профил забол укреп здор 2007; 3: 18–22.
9. Чазова Л.В., Александров А.А., Калинина А.М., Иванов В.М. Проблемы курения и здоровье населения. В кн.: Курение или здоровье в России? Под ред. А.К.Демина. Москва 1996; 213–29.
10. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. Youth and cardiovascular diseases statistics. Dallas, Tex: American Heart Association; 2005.
11. Black HR. Smoking and cardiovascular disease. In: Laragh J.H., Brenner B.M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd edition. New York, NY: Raven Press Ltd 1995; 2621–47.
12. Bosetti C, Levy F, Luccini F, et al. Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspectives. Ann Oncol 2005; 16: 1597–604.
13. CDC. Tobacco use among middle and high school students – United States, 2002.5 MMWR 2003; 52: 1096–8.
14. Hublet A, De Bacquer D, Valimaa R, et al. Smoking trends among adolescents from 1990 to 2002 in ten European countries and Canada. BMC Public Health 2006; 6: 280–7.
15. Jemal A, Thun MJ, Ries LAG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use and tobacco control. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1672–94.
16. Joosens L. Effective tobacco control policies in 28 European countries. Report of the European Network of Smoking Prevention (ENSP) Brussels: ENSP; 2004.
17. Lopez A, Collishaw N, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in the developed countries. Tob Control 1994; 3: 242–7.
18. Ma H, Unger G, Chou C, et al. Risk factors for adolescent smoking in urban and rural China: Findings from the China seven cities study. Addict Behav 2008; Apr 8 (Epub ahead of print). PMID: 18495363.
19. Maziak W, Rzehak P, Keil U, Weiland K. Smoking among

- adolescents in Munster, Germany: increase in prevalence (1995–2000) and relation to tobacco advertising. *Prev Med* 2003; 36: 172–6.
20. Orlando M, Tucker JS, Ellickson PL, Klein DJ. Developmental trajectories of cigarette smoking and their correlates from early adolescence to young adulthood. *J Consul Clin Psych* 2004; 72: 400–10.
21. Parna K, Rahu K, Mussalo-Rauhamaa H, et al. Smoking and associated factors among adolescents in Tallinn, Helsinki and Moscow: a multilevel analysis. *Scand J Public Health* 2003; 31: 350–8.
22. Parna K, Usin J, Ringmets I. Cigarette and waterpipe smoking among adolescents in Estonia: HBSC survey results, 1994–2006. *BMC Public Health* 2008; 8: 392–9.
23. Rodu B, Nasic S, Cole P. Tobacco use among Swedish schoolchildren. *Tob Control* 2005; 14: 405–8.
24. Rogacheva A, Laatikainen T, Padja K, et al. Smoking and related factors on the social environment among adolescents in the Republic of Karelia, Russia in 1995 and 2004. *Eur J Public Health* 2008; 18: 630–6.
25. Rudatsikira E, Muula A, Siziya S, Mataya R. Correlates of cigarette smoking among school-going adolescents in Thailand: findings from the Thai global youth survey 2005. *Intern Arch Med* 2008; 1: 8–15.
26. Warren CV, Janes NR, Eriksen MP, Asma S. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. *Lancet* 2006; 367: 749–53.
27. Waters D, Lesperance J, Gladstone P, et al. Effect of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis: a Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention trial (CCAIT) substudy: CCAIT Study Group. *Circulation* 1996; 94: 614–21.
28. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008 – the MPOWER package. WHO 2008.

Поступила 24/10–2008

Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза

А.П. Шаврин*, Я.Б. Ховаева, В.А. Черешнев, Б.В. Головской
ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера. Пермь, Россия

Inflammation markers in atherosclerosis development

A.P. Shavrin*, Ya.B. Khovaeva, V.A. Chereshevnev, B.V. Golovskoy
Academician E.A. Vagner Perm State Medical Academy. Perm, Russia

Цель. Изучить показатели воспалительного процесса на разных стадиях развития атеросклероза.
Материал и методы. У 174 человек в возрасте 21–70 лет выполнено ультразвуковое сканирование брахиоцефальных сосудов на аппарате АЛОКА 5000, для визуализации атеросклеротических бляшек и определения толщины комплекса интима-медиа (КИМ). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови определяли количественное содержание С-реактивного белка (СРБ) тест-системой SeroELISA фирмы “Diagnostic Systems Laboratories” (США), и цитокинов с помощью отечественных тест-систем (ООО “Цитокин”, СПб): фактор некроза опухолей (ФНО α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-4 и ИЛ-8.
Результаты. Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α зависит от стадии атеросклеротического процесса, степени увеличения толщины КИМ. Увеличение концентрации СРБ до уровня, характеризующего системную воспалительную реакцию, отмечено у лиц с субклиническим течением атеросклероза и у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.
Заключение. Существует взаимосвязь между толщиной сосудистой стенки и выраженностью латентного воспалительного процесса, причем качественные изменения в интенсивности воспалительного процесса имеют место на начальных этапах формирования атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, цитокины.

Aim. To study different inflammation markers at various stages of atherosclerosis progression.
Material and methods. In 174 21–70-year-old people, brachial artery ultrasound (Aloka 5000) was performed to visualize atherosclerotic plaques and assess intima-media thickness (IMT). Immuno-enzyme analysis was used to measure plasma levels of C-reactive protein, CRP (SeroELISA test system, Diagnostic Systems Laboratories, USA), and cytokines – tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukins 1, 4 and 8 (IL-1, 2, and 8) (Russian test systems, Cytokine company, St. Petersburg).
Results. The levels of CRP, IL-1, IL-8 and TNF-alpha were dependent on atherosclerotic process stage and IMT. CRP levels typical for systemic inflammatory reaction were observed in individuals with subclinical atherosclerosis and patients with post-infarction cardiosclerosis.
Conclusion. There was an association between IMT and latent inflammation activity. Qualitative changes in inflammation intensity were observed even at early stages of atherosclerosis development.

Key words: Atherosclerosis, inflammation, cytokines.

Причины развития атеросклеротического процесса до настоящего времени остаются не выясненными. В частности, роль холестерина (ХС) в развитии заболевания не получила полного подтверждения, т. к. атеросклеротический процесс развивается у лиц с нормальным содержанием ХС и даже при низких его концентрациях [5,8]. Такими факторами риска (ФР) как артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет (СД), ожирение (Ож), гиподинамия и отягощенная наследственность только в 50% можно объяснить

развитие атеросклероза [9]. В последние годы обращают внимание на роль латентного воспалительного процесса в патологии сосудов и в частности атеросклероза [1,2]. Латентный воспалительный процесс в организме определяют по показателям С-реактивного белка (СРБ), а также цитокинов, белковых молекул – медиаторов межклеточных коммуникаций при воспалении [2].

Целью исследования являются показатели воспалительного процесса на разных стадиях развития атеросклероза.

© Коллектив авторов, 2009
Тел./факс: (342) 236–86–21
e-mail: andreas-67@mail.ru

[Шаврин А.П. (*контактное лицо) – доцент кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС; Ховаева Я.Б. – заведующая этой же кафедрой, Черешнев В.А. – академик РАН и РАМН, председатель УрОРАН, Головской Б.В. – профессор кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС].

Материал и методы

Обследованы 174 человека в возрасте 25–60 лет. Все обследованные были разделены на 4 группы. I группу сравнения (ГС) составили практически здоровые лица без ФР; в эту группу вошли 23 человека, 8 мужчин и 15 женщин, средний возраст $43,8 \pm 2,1$ года. Во II группу включены практически здоровые лица с наличием ФР: курение, дислипидемия (ДЛП), избыточная масса тела (МТ), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), но без признаков атеросклеротических изменений в сосудах: ($n=104$), из них 47 мужчин и 57 женщин, средний возраст – $44,1 \pm 0,6$ года. III группу составили 29 человек с ФР, у которых при дуплексном ультразвуковом исследовании (ДУЗИ) были обнаружены атеросклеротические бляшки (АБ) в брахецефальных сосудах; из них – 15 мужчин и 14 женщин, средний возраст – $51,3 \pm 1,7$ года. IV группа – 18 пациентов, у которых в анамнезе указание на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ): 14 мужчин и 4 женщины, средний возраст – $51,2 \pm 2,3$ года.

Критериями включения служили практически здоровые мужчины и женщины в возрасте 25–60 лет, а также пациенты с постинфарктным кардиосклерозом.

Критерии исключения: АГ любой этиологии, наличие острых и обострение хронических заболеваний органов и систем, сердечная недостаточность (СН) любого функционального класса (ФК), СД 1 и 2 типов (СД-2), беременность.

Для оценки состояния здоровья на момент обследования была использована анкета “САМПО” [4]. ДУЗИ брахецефальных сосудов проводили на аппарате АЛОКА 5000, для визуализации АБ и определения толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови определяли количественное содержание СРБ, используя тест-системы SerioELISA фирмы “Diagnostic Systems Laboratories” (США). Количественное определение цитокинов в сыворотке крови методом ИФА осуществляли с помощью отечественных тест-систем, разработанных в ГНЦ НИИ особо чистых биопрепаратов. Эти тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного ИФА с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Количественно результаты оценивали методом построения калибровочной кривой, на которой отражена зависимость оптической плотности от концентрации цитокина (пг/мл). Чувствительность метода – 5–30 пг/мл. Определяли фактор некроза опухолей (ФНО α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-4 и ИЛ-8.

При статистической обработке полученных данных использовали программный пакет “Статистика” версия 5.1, с определением числовых характеристик переменных – средней арифметической (М), средней ошибки выборки (m), и достоверности различий (p). Для анализа различий применяли парный критерий Стьюдента (t), и непар-

аметрические методы – критерий Вилкоксона и Манна-Уитни. Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании СРБ были обнаружены различия в его количестве в изучаемых группах (рисунок 1). Количество СРБ растет по мере увеличения толщины КИМ. Минимальный уровень СРБ имел место в I группе – $0,56 \pm 0,1$ мкг/мл. Во II концентрация СРБ составила $3,5 \pm 0,3$ мкг/мл ($p=0,01$); у лиц III группы с АБ в брахецефальных сосудах уровень СРБ был достоверно выше, чем в I и II группах, $22,4 \pm 1,6$ мкг/мл ($p=0,01-0,001$). Пациенты IV группы имели максимальные значения СРБ – $33,2 \pm 2,03$ мкг/мл, что было больше, чем в I, II и III группах ($p=0,01-0,001$).

Поскольку СРБ является высокочувствительным лабораторным признаком воспалительного процесса [1,2,6], то повышенные его значения у лиц с начальным атеросклеротическим поражением сосудов следует рассматривать как показатель хронического латентного воспаления. Синтез СРБ регулируется провоспалительными цитокинами – ИЛ-8, ИЛ-1 и ФНО α . Поэтому уровень цитокинов будет характеризовать воспалительную реакцию [1,3,10]. При исследовании провоспалительных цитокинов выявили повышение количества ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α по мере увеличения толщины КИМ (таблица 1). Значимое увеличение ИЛ-1 отмечено у практически здоровых лиц, имеющих только ФР (II группа). У пациентов с АБ и с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) содержание ИЛ-1 было также повышено по сравнению с I группой ($p < 0,05$). Поскольку ИЛ-1 является индуцибельным белком, синтез которого начинается в ответ на повреждение тканей, и необходим для развития воспаления [6,7], то повышение его содержания в крови при увеличении толщины КИМ отражает определенную зависимость толщины сосудистой стенки от воспалительного процесса.

На развитие воспалительного процесса при увеличении толщины КИМ указывают провоспалительные цитокины ИЛ-8 и ФНО α , которые в этом исследовании, повышаются по мере увеличения толщины КИМ. Уровень ИЛ-8, основного хемоаттрактанта лейкоцитов [1,3] у лиц с ФР выше, чем в ГС ($p < 0,05$). А при наличии начальных атеросклеротических процессов в сосудах и у пациентов с клинически проявившимся атеросклерозом его количество достигает значений, характерных для системной воспалительной реакции [6].

Таблица 1

Цитокиновый профиль и толщина КИМ в исследуемых группах (M+m)

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
КИМ, мм	$0,6 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,01^{*1}$	$0,98 \pm 0,02^{*1}$	$1,2 \pm 0,01^{*1,2,3}$
ИЛ-1, пг/мл	$7,9 \pm 0,9$	$37,9 \pm 3,7^{*1}$	$41,02 \pm 2,1^{*1}$	$18,2 \pm 1,5^{*1}$
ИЛ-4, пг/мл	$9,7 \pm 2,8$	$8,1 \pm 1,2$	$4,8 \pm 2,6$	$0,9 \pm 0,1^{*1,2}$
ИЛ-8, пг/мл	$3,4 \pm 1,3$	$41,1 \pm 3,3^{*1}$	$137,8 \pm 17,3^{*1,2}$	$171,6 \pm 10,8^{*1,2}$
ФНО α , пг/мл	$3,1 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,2$	$14,7 \pm 1,9^{*1,2}$	$18,6 \pm 2,1^{*1,2}$

Примечание: * – $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

Концентрация ФНО α также повышается по мере увеличения толщины КИМ, достигая степени достоверности у лиц с атеросклеротическими изменениями в сосудах, по сравнению с I и II группами ($p < 0,05$). Повышение уровня ФНО α рассматривается многими авторами как фактор повреждения эндотелия сосудов. Показано наличие связи между титром ФНО α и зависимой от оксида азота (NO) релаксацией плечевой артерии [11,12]. ФНО α способствует повышению генерации свободных радикалов и может стать причиной интенсификации процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации NO. Все это оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов [7,12]. Кроме регуляции воспалительной реакции ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО α стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов, привлекают в очаг воспаления клетки крови, усиливают синтез коллагена фибробластами [1,6], что при развитии воспаления в сосудах приводит к изменению структуры стенки сосудов, и может играть патогенетическую роль в формировании атеросклероза.

Противовоспалительный механизм действия ИЛ-4 заключается в подавлении им продукции ФНО α и стимуляции образования антител. В настоящем исследовании выявлено уменьшение количества ИЛ-4 по мере увеличения толщины КИМ, что, вероятно, указывает на снижение его противовоспалительной активности у лиц с наличием АБ.

Корреляционный анализ между изучаемыми маркерами воспаления и показателями состояния сосудистой стенки подтверждает связь воспаления с толщиной КИМ. В группе практически здоровых лиц с ФР толщина КИМ связана с содержанием ИЛ-1 ($r=0,38$, $p < 0,05$). У лиц с наличием АБ и толщиной КИМ ассоциировано содержание СРБ ($r=0,36$, $p < 0,05$), ИЛ-8 ($r=0,50$, $p < 0,05$) и ФНО α ($r=0,51$, $p < 0,05$). У пациентов с ПИКС толщина КИМ также имеет корреляционную связь с уровнями СРБ ($r=0,47$, $p < 0,05$), провоспалительных цитокинов ИЛ-1 ($r=0,41$, $p < 0,05$) и ФНО α ($r=0,47$, $p < 0,05$).

Литература

1. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб: Наука 2001; 423 с.
2. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероза: значение С-реактивного белка. Кардиология 1999; 2: 81–5.
3. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002; 1(1): 9–16.
4. Головской Б.В., Хомаева Я.Б., Тарасов В.А. и др. Система авторизованного медицинского профилактического обследования (САМПО). Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. № 2001611516. Москва Роспатент 2001.
5. Торховская Т.И., Фортинская Е.С., Гороховская Г.Н. и др. Гиполипидемия и вторичная роль атеросклероза в развитии ишемической болезни сердца у больных с полицитемией. Кардиология 2005; 1: 18–21.
6. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов. Мед иммунол 2001; 3(3): 361–8.

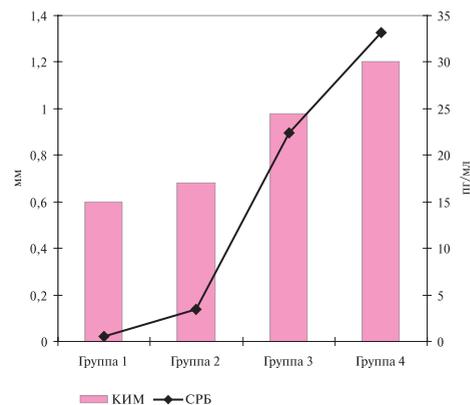


Рис. 1. Содержание СРБ и толщина КИМ в исследуемых группах.

Заключение

Обнаружено наличие взаимосвязи между толщиной сосудистой стенки и выраженностью латентного воспалительного процесса, причем качественные изменения в интенсивности воспалительного процесса отмечаются на начальных этапах формирования атеросклероза.

Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8 достоверно повышается у лиц с ФР даже при незначительном увеличении толщины КИМ. У лиц с явным атеросклеротическим процессом повышение уровня СРБ и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α указывает на наличие воспалительного процесса в сосудах, о чем свидетельствует прямая корреляционная связь между толщиной КИМ и маркерами воспаления. Учитывая, что провоспалительные цитокины могут изменять функцию эндотелия сосудов [12], увеличение их концентрации в крови может стать одной из причин формирования атеросклероза.

Таким образом, можно предположить, что формирование атеросклеротического процесса наряду с другими патогенетическими факторами, тесно связано с наличием латентного воспалительного процесса и его активностью.

Поступила 07/11–2008

Многолетнее наблюдение за больными артериальной гипертонией, осложненной ишемическим инсультом

В.Б.Симоненко, Е.А.Широков, Ю.В.Овчинников*

ФГУ “2 Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка”. Москва, Россия

Long-term follow-up of patients with arterial hypertension and ischemic stroke

V.B. Simonenko, E.A. Shirokov, Yu.V. Ovchinnikov*

P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital No. 2. Moscow, Russia

Цель. Изучить особенности клинического течения артериальной гипертонии (АГ), приводящие к развитию ишемического инсульта (ИИ), выявить изменения в гемодинамической структуре АГ после мозговой катастрофы, разработать алгоритм обследования больных АГ при многолетнем наблюдении в целях профилактики ИИ.

Материал и методы. 198 больных АГ, ежегодно проходивших стационарное и амбулаторное обследования во 2 ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, были разделены на 2 группы. В I вошли 98 больных АГ, перенесших ИИ, у которых ретроспективно изучены клиническая картина и результаты инструментальных методов исследования: суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, в течение 5 лет, предшествующих развитию ИИ; в течение последующих 5 лет изучалось клиническое течение АГ с ежегодным проведением исследования инструментальными методами. II группу составили 100 больных АГ, с клиническими проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) I, II, III степеней, без указания на перенесенный ИИ, наблюдавшихся в течение 10 лет.

Результаты. Выявлены особенности клинической, неврологической картины заболевания и результатов инструментальных методов обследования, позволяющие выделить новый критерий оценки течения АГ по предрасположенности к развитию ИИ: инсульт-предрасположенное и инсульт-индифферентное течение.

Заключение. Предложен алгоритм обследования больных АГ при многолетнем наблюдении в целях профилактики развития ИИ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемический инсульт, суточное мониторирование артериального давления, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография.

Aim. To study the features of arterial hypertension (AH) clinical course predisposing to ischemic stroke (IS) development; to evaluate hemodynamic changes after IS; to develop a clinical algorithm for long-term follow-up and IS prevention in AH patients.

Material and methods. In total, 198 AH individuals, annually examined at the clinical hospital as out and in-patients, were divided into two groups. Group I included 98 AH patients after IS. Retrospectively, clinical course and test results in the 5 years before IS were analyzed (24-hour blood pressure monitoring, echocardiography, duplex ultrasound of brachiocephalic arteries). During the 5 post-IS years, AH clinical course was monitored, with annual examinations and tests. Group II included 100 AH patients with Stage I-III dyscirculatory encephalopathy (DE) but no IS in anamnesis, followed up for 10 years.

Results. The identified clinical, neurological and instrumental features were used for developing a new criterion of AH course assessment, differentiating stroke-predisposing and stroke-indifferent clinical course variants.

Conclusion. An algorithm for long-term follow-up and IS prevention in AH patients was developed.

Key words: Arterial hypertension, ischemic stroke, 24-hour blood pressure monitoring, duplex ultrasound of brachiocephalic arteries, echocardiography.

©Коллектив авторов, 2009
e-mail: vbsimonenko@2cvkg.ru
Тел.: (499) 785-40-06

[Симоненко В.Б. – начальник 2ЦВКГ им. П.В.Мандрыка, Широков Е.А. – консультант невролог госпиталя, Овчинников Ю.В. (*контактное лицо) – начальник терапевтического отделения].

Артериальная гипертония (АГ) является одной из важнейших медико-социальных проблем в мире, что обусловлено ее широкой распространенностью среди населения [1,2]. Наиболее грозные осложнения АГ – ишемический инсульт (ИИ), который часто приводит к летальному исходу, инвалидности, существенному ухудшению качества жизни выживших и значительному экономическому ущербу [3,4].

В настоящее время работ, посвященных изучению течения АГ после перенесенного ИИ, мало [5–7], и практически отсутствует информация о влиянии перенесенного ИИ на течение АГ. В то же время указанные ситуации представляют большой интерес для практикующих врачей в связи с существенным количеством больных АГ, перенесших ИИ, численность которых из года в год растет [8–10]. Отсутствует четкая общепринятая тактика обследования больных АГ с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (БЦА) при многолетнем наблюдении в целях профилактики ИИ. Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования.

Цель его – изучить особенности клинического течения АГ, приводящие к развитию ИИ, выявить изменения гемодинамической структуры АГ, возникающие после мозговой катастрофы, разработать алгоритм обследования больных АГ при многолетнем наблюдении в целях профилактики ИИ.

Материал и методы

Работа выполнена во 2 Центральном военном клиническом госпитале имени П.В. Мандрыка. Критериями включения в исследование служили:

- ежегодные амбулаторное и стационарное обследования в течение последних 5 лет;
- наличие в истории болезни результатов инструментального и лабораторного обследований: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), дуплексное сканирование (ДС) экстракраниальных отделов БЦА;
- использование при обследовании больных в течение всего периода наблюдения единых методов.

Исследование проведено методом “случай-контроль” в 2 этапа. На первом этапе изучены 2342 истории болезни пациентов, лечившихся во 2 ЦВКГ им. П. В. Мандрыка в 1996–2001 гг. Из них отобраны 306 историй болезни больных АГ, разделенных на 2 группы. I (основную) группу (ОГ) составили 147 больных АГ, перенесших

ИИ, в течение предшествующих 12 мес. II группу сравнения (ГС) составили 149 больных АГ с симптомами дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) 1, 2, 3 стадий без указаний на перенесенное нарушение мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе.

На втором этапе велось наблюдение за обеими группами пациентов в течение 5 лет (2001–2006 гг.) с ежегодным стационарным или амбулаторным обследованием. Из групп выбывали пациенты, у которых развивались заболевания, попадавшие в критерии исключения: симптоматические АГ, пароксизмальные и постоянные формы нарушения сердечного ритма (НРС), указание на перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые заболевания внутренних органов: хроническая почечная недостаточность II-III стадий, хроническая печеночная недостаточность, бронхиальная астма с дыхательной недостаточностью II-III степени (ст.), заболевания системы крови, онкопатология, выраженные нарушения реологических свойств крови, доказанные случаи ИИ кардиоэмболической этиологии и инсульт (МИ) по типу гемореологической микроокклюзии, а также случаи, закончившиеся летальным исходом.

Указанные заболевания исключались в связи с тем, что они могут оказывать заметное влияние на показатели центральной гемодинамики, гемореологию, биохимические параметры, усугублять картину ДЭ. НРС, такие как мерцательная аритмия, пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии и др., исключались в связи с большой вероятностью кардиоэмболического генеза ИИ.

Через 5 лет из 147 пациентов ОГ остались 98 больных АГ. В ГС были 26 пациентов по вышеперечисленным причинам; дополнительно исключены 23 пациента методом случайной выборки в целях создания группы, сопоставимой по количеству человек с ОГ. Таким образом, I группу составили 98 больных АГ I-III ст., перенесших ИИ. II группа включала 100 больных АГ с клиническими проявлениями ДЭ I, II, III стадии, не переносивших ИИ. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (таблица 1). Сроки наблюдения за больными в обеих группах с учетом ретроспективного изучения историй болезней составили 10 лет.

Диагноз МИ верифицировали, применяя магнитно-резонансную или компьютерную томографию (МРТ или КТ).

Методы исследования:

- ретроспективный анализ течения АГ по данным архивных историй болезней,
- изучение клинической и неврологической картины заболевания,
- лабораторные методы, включающие клинический и биохимический анализы крови, показатели коагулограммы,
- инструментальные методы: ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате “Ultramark-9” фирмы ATL (США)

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Группа	Диагноз	Число больных (n)	Мужчины		Женщины		Возраст, лет X±m
			Абс.ч (n)	%	Абс.ч (n)	%	
I – ОГ	АГ+ИИ	98	51	52,04	47	47,96	71,2±3,4
II – ГС	АГ+ДЭ	100	53	53,0	47	47,0	74,8±4,1
Всего		198	104	52,5	94	47,5	73,1±3,8

Таблица 2

Динамика САД ср. (мм рт.ст.) в течение периода наблюдения

Группа	Год наблюдения									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
I (ОГ) АГ+И	144,7±5,43	146,5±5,13	150,1±5,74	152,7±5,32	154,5±5,09	151,5±5,49	148,6±5,33	149,5±5,14	150,6±5,25	151,7±5,32
II (ГС) ГБ+ДЭ	139,1±5,56	139,3±5,36	140,5±5,37	141,7±5,01	142,8±5,72	142,7±5,82	142,8±5,89	143,6±5,36	143,7±5,81	143,8±5,61

Примечание: * – различия между I и II группами достоверные (p<0,05).

Таблица 3

Динамика ДАД ср. (мм рт.ст.) в течение периода наблюдения

Группа	Год наблюдения									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
I (ОГ) АГ+ИИ	87,3±4,41	86,5±4,47	88,3±4,52	90,4±4,59	91,6±4,47	90,7±4,64	87,7±4,41	88,3±4,44	88,8±4,39	88,6±4,38
II (ГС) АГ+ДЭ	82,7±4,45	82,4±4,45	82,2±4,39	81,8±4,45	81,5±4,48	81,4±4,48	80,9±4,47	80,2±4,43	80,0±4,45	79,9±4,46

Примечание: * – различия между I и II группами достоверные (p<0,05).

по стандартной методике из общепринятых доступов (парастернального и апикального); СМАД с помощью автоматической системы мониторинга АД “АВРМ-02” фирмы “Meditech” (ВНР) с последующей компьютерной обработкой полученных результатов; ДС экстракраниальных отделов БЦА с помощью ультразвуковых аппаратов LOGIQ-7 фирмы “General Electric” (США) и ACUSON Sequoia фирмы “Siemens” (Германия).

Для статистической обработки данных была создана электронная таблица с использованием пакета программ “Excel” версия 7,0 с последующей обработкой на персональной ЭВМ IBM Pentium-4. Табличные данные представлены в виде среднеарифметического значения и среднеарифметической ошибки.

Результаты

На основании клинико-anamnestического анализа выявлены следующие особенности течения АГ, осложненной ИИ:

- длительное течение АГ: в ОГ – 26,6±3,4г, в ГС – 18,2±3,1 лет от начала развития АГ до конца исследования. Среднее время от появления АГ до развития ИИ в I группе составило 19,9±4,5 лет.

- быстрое увеличение ст. тяжести АГ: количество больных АГ III ст. выросло за 10 лет в ОГ с 2,0% до 25,5%, в ГС – с 0% до 8%;

- быстрое нарастание ст. тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН): увеличение числа больных АГ с явными формами ХСН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) за 10 лет в ОГ с 13,3% до 39,8%, в ГС с 2,0% до 22,0%;

- быстрое нарастание клинической картины ДЭ: количество больных ДЭ 3 стадии увеличилось за 10 лет в I группе с 0% до 49,0%, во II – с 0% до 5%;

- более частое сочетание с ишемической болезнью сердца (ИБС): за 10 лет произошло увеличение количества больных стенокардией напряжения III-IV ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов в ОГ с 2,1% до 22,5% (в 10,7 раза),

в ГС – с 3,0% до 14,0% (в 4,7 раза), т. е. через 10 лет таких больных в ОГ было в 1,6 раза больше, чем в ГС;

- нарушения углеводного обмена – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарный диабет 2 типа (СД-2) в ОГ в конце исследования встречались в 1,7 раза чаще, чем в ГС. В I группе увеличилось число больных с нарушением углеводного обмена с 17,3% в 1-й год исследования, до 38,7% на 10-й год, тогда как во II группе – с 11,0% до 23,0%;

- более частое (в 3,3 раза) развитие транзиторных ишемических атак (ТИА) в ОГ: за 10 лет в I группе зафиксировано 215 эпизодов ТИА, в ГС – 66;

- учащение ТИА перед развитием ИИ: в ОГ в год развития МИ ТИА имели место у 38,8% больных, тогда как в 1-й год – только у 7,1% пациентов;

- локализация ТИА у больных в ОГ в 70,0% совпадала с локализацией будущего ИИ;

- отмечена низкая приверженность проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) и меньшая ее эффективность у больных, перенесших ИИ.

Не менее выраженные различия между двумя исследуемыми группами обнаружены при инструментальном исследовании. ЭхоКГ с расчетом показателей центральной гемодинамики в течение 10 лет выполнена 1741 раз, что составило в среднем 8,8 исследований на 1 пациента. СМАД проведено за весь период наблюдения 1696 раз, или 8,6 исследований на 1 пациента. ДС БЦА выполнено 1738 раз или в среднем 8,7 исследований на 1 больного. Лиц, у которых было < 7 исследований ЭхоКГ, СМАД и ДС БЦА за 10 лет, в исследование не включали.

Достоверные различия (p<0,05) между двумя группами выявлены по показателям среднего и максимального систолического АД (САД ср., max) только в год развития МИ (таблица 2). Отмечено,

Таблица 5

Распределение больных II (ГС) группы по типам СП АД (n/%)

Типы СП АД	Год наблюдения									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
“Dippers”	43*/54,5	45*/54,2	45*/52,9	45*/51,1	46*/50,0	47*/50,0	46*/48,9	47*/47,9	45*/46,9	44*/44,9
“Nondippers”	28*/35,4	30*/36,2	31*/36,5	33*/37,5	35*/38,0	36*/38,3	36*/38,3	38*/38,8	38*/39,6	40*/40,8
“Overdippers”	5/6,3	5/6,0	6/7,1	6/6,8	7/7,6	7/7,5	7/7,5	8/8,2	8/8,3	8/8,2
“Night-peakers”	3*/3,8	3*/3,6	3*/3,5	4*/4,6	4*/4,4	4*/4,2	5*/5,3	5*/5,1	5*/5,2	6*/6,1
Всего	79/100	83/100	85/100	88/100	92/100	94/100	94/100	98/100	96/100	98/100

Примечание: * – различия между I и II группами в соответствующей строке достоверные (p<0,05) (см. таблицу 4); # – различия между 1-м и указанным годом наблюдения в соответствующей строке достоверные (p<0,05).

Таблица 4

Распределение больных I (ОГ) группы по типам СП АД (n/%)

Типы СП АД	Год наблюдения									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
“Dippers”	19*/29,2	20*/27,8	19*/25,6	18*/24,0	17*/21,5	18*/22,2	18*/21,4	17*/20,0	16*/18,6	15*/17,1
“Nondippers”	31*/47,7	35*/48,6	37*/50,0	38*/50,6	41*/51,9	42*/51,9	46*/54,8	47*/55,3	48*/55,8	51*/57,9
“Night-peakers”	10*/15,4	12*/16,7	12*/16,2	13*/17,4	14/17,7	14*/17,3	13*/15,5	14*/16,5	15*/17,4	15*/17,0
“Overdippers”	5/7,7	5/6,9	6/8,2	6/8,0	7/8,9	7/8,6	7/8,3	7/8,2	7/8,2	7/8,0
Всего	65/100	72/100	74/100	75/100	79/100	81/100	84/100	85/100	86/100	88/100

Примечание: * – различия между I и II группами в соответствующей строке достоверные (p<0,05) (см. таблицу 5); # – различия между 1-м и указанным годом наблюдения в соответствующей строке достоверные (p<0,05).

что графически эти показатели в течение 10 лет выглядели однотипно (рисунок 1). В ОГ они похожи на волну с максимальным подъемом на 5-й год исследования и последующим снижением, не достигающим, однако, исходных значений; в ГС – в виде плавного возрастающей кривой.

Подобные изменения отмечены при исследовании минимального, среднего и максимального диастолического АД (ДАД min, ср., max), где достоверные различия между двумя группами также зарегистрированы в год развития ИИ (таблица 3). Профили ДАД min, ср. и max в течение 10 лет в ОГ практически однотипны, похожи на волну, так же как САД, а в ГС ДАД в течение 10-летнего периода наблюдения в отличие от САД плавно снижается (рисунок 2).

Наибольшие достоверные различия между двумя группами в течение исследуемого периода зафиксированы по показателям вариабельности (Var) САД и ДАД. В ОГ с 1 по 10 год исследования отмечена повышенная Var САД и ДАД. В ГС значения Var САД стали превышать норму (> 15 мм рт. ст.) с 3-го года, тогда как Var ДАД в течение всего периода наблюдения оставалась в пределах нормальных величин.

Значения индексов времени и площади САД, ДАД и АД ср. в ОГ превышали таковые в ГС в течение всего периода исследования. Однако в связи со значительным разбросом значений этих показателей в обеих группах статистические различия между ними отсутствовали (p>0,05).

В ОГ в 1-й год исследования преобладали пациенты, у которых имел место тип “non-dippers” суточного профиля (СП) АД – 47,7%, далее следовали “dippers” – 29,2%, “night-peakers” – 15,4% и “over-dippers” – 7,7% (таблица 4). В течение исследуемого периода наблюдения в ОГ произошли достоверные изменения в виде уменьшения числа больных с СП АД типа “dippers” и увеличения числа пациентов “non-dippers” и “night-peakers”.

В результате этого в конце исследования типы СП АД в ОГ изменились: “non-dippers” – 57,9%, “dippers” – 17,1%, “night-peakers” – 17,0% и “over-dippers” – 8,0%.

В ГС в 1-й год исследования преобладали пациенты с СП АД “dippers” (таблица 5) – 54,5%, далее следовали “non-dippers” – 35,4%, “over-dippers” – 6,3% и “night-peakers” – 3,8%. В дальнейшем отмечалось постепенное уменьшение числа больных “dippers”, тогда как число больных “non-dippers”, “over-dippers” и “night-peakers” на протяжении 10 лет наблюдения недостоверно увеличивалось. В конце исследования пациенты “dippers” составили 44,9%, “non-dippers” – 40,8%, “over-dippers” – 8,2% и “night-peakers” – 6,1%.

Таким образом, в течение 10 лет наблюдения появились различия между I и II группами по числу больных “dippers”, “non-dippers” и “night-peakers” (p<0,05).

В целях изучения влияния ИИ на течение АГ проанализирована динамика уровня САД ср. по данным всех 789 протоколов СМАД в ОГ.

Таблица 7

Динамика МОК (л/мин) в течение периода наблюдения

Группа	Год наблюдения									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
I (ОГ) АГ+ИИ	4,84±0,55	4,65±0,54	4,39±0,59	4,21±0,56	4,05±0,51	3,84±0,56	3,67±0,58	3,54*±0,55	3,42**±0,57	3,37**±0,58
II (ГС) АГ+ДЭ	5,31±0,54	5,24±0,58	5,11±0,57	4,92±0,51	4,85±0,59	4,76±0,55	4,74±0,56	4,71±0,59	4,66±0,57	4,62±0,55

Примечание: * – различия между I и II группами в соответствующие годы достоверные (p<0,05); ** – различия между указанным и 1-м годами наблюдения в одной группе достоверные (p<0,05).

Таблица 6

Распределение больных по степени АГ в течение периода наблюдения в ОГ (по результатам СМАД)

Больные АГ	Год наблюдения									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
I ст., n/%	15/23,1	14/19,4	12/16,2	9/12,0	7/8,9	4/4,9	3/3,6	2/2,4	1/1,2	0/0
II ст., n/%	48/73,8	53/73,6	55/74,3	58/77,3	61/77,2	62/76,6	64/76,2	64/75,3	64/74,4	64/72,7
III ст., n/%	2/3,1	5/6,9	7/9,5	8/10,7	11/13,9	15/18,5	17/20,2	19/22,3	21/24,4	24/27,3
Всего...	65/100	72/100	74/100	75/100	79/100	81/100	84/100	85/100	86/100	88/100

Показатель САД ср. выбран в связи с тем, что он является одним из наиболее важных параметров АД, влияющих на развитие МИ.

За 10 лет отмечено постепенное уменьшение числа больных АГ I ст. за счет перехода из этой категории в подгруппу больных АГ II ст., в результате чего через 10 лет из 15 пациентов не осталось ни одного больного с диагнозом АГ I ст. (таблица 6). В 1-й год исследования 48 больных АГ II ст., через 10 лет их стало 64. За это время в подгруппу “прибыли” 17 пациентов: 15 – из подгруппы АГ I ст., 2 – из подгруппы АГ III ст. и убыли 22 – в подгруппу АГ III ст. В подгруппе больных АГ III ст. за 10 лет их число увеличилось с 2 до 24 к концу исследования, из них 22 перешли из подгруппы больных АГ II ст. В это же время из подгруппы АГ III ст. убыли 2 больных в подгруппу АГ II ст.

При анализе протоколов СМАД обнаружено, что в постинсультный период течение АГ изменяется: у 54,1% больных увеличивается ст. АГ, в 39,8% случаях ее ст. после ИИ соответствует доинсультному периоду, в 6,1% случаев происходит снижение ст. АГ.

При изучении основного показателя гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) отмечалось постепенное его повышение в обеих группах с течением времени.

Достоверных различий между ОГ и ГС за все время наблюдения не зафиксировано. Однако отмечено, что в ОГ за 10 лет ИММЛЖ увеличился на 30,6%, тогда как в ГС – на 19,1%, т. е. в ОГ этот индекс за 10 лет рос в 1,6 раза быстрее, чем в ГС.

Достоверные изменения между изучаемыми группами выявлены только по показателю минутного объема кровообращения (МОК) (таблица 7). Через 10 лет его значение в ОГ снизилось на 30% по сравнению с исходными данными, что было достоверно больше, чем в ГС, где снижение произошло на 13%. По остальным показателям ЭхоКГ достоверные различия между группами отсутствовали.

При анализе типа гемодинамики, определяемого при ЭхоКГ, отмечено, что если в начальный период исследования как в I, так и во II группах преобладал гиперкинетический тип гемодинамики, то в течение периода наблюдения в обеих группах произошел переход его в гипокинетический тип. При этом, если в ОГ эти изменения имели статистически значимые различия между 1-м и 10-м годами исследования (p<0,05), то в ГС изменение типа гемодинамики не достигло статистически значимых величин. Однако эта тенденция нивелировала различия между I и II группами, в результате чего достоверных различий между ними не получено.

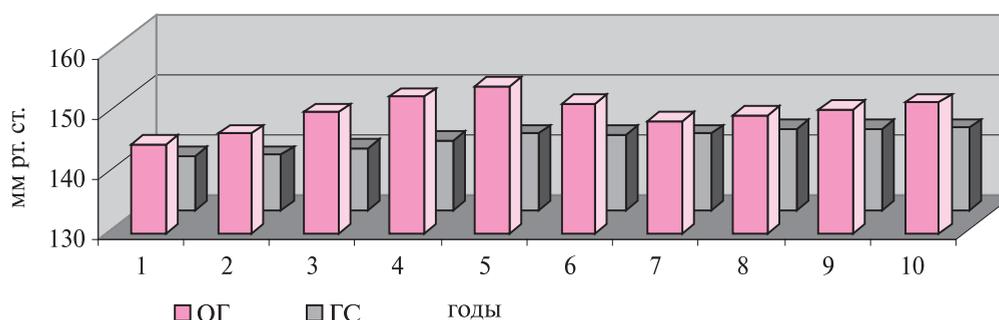


Рис. 1 Динамика САД ср. в течение периода наблюдения.

Таблица 8

Изменение количества атеросклеротических стенозов БЦА в I группе за период наблюдения

Кол-во стенозов n/%	Год наблюдения									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
Стенозов нет	21/31,3	21/29,2	21/28,4	19/25,3	18 [#] /24	19 [#] /22,1	18 [#] /20,4	17 [#] /18,7	15 [#] /16,1	14 [#] /14,7
1 стеноз БЦА	41/61,2	44/61,1	46/62,1	47/62,7	47/62,7	53/61,6	54/61,4	56/61,5	57/61,3	57/60,0
≥ 2 стенозов	5/7,5	7/9,7	7/9,5	9/12	10 [#] /13,3	14 [#] /16,3	16 [#] /18,2	18 [#] /19,8	21 [#] /22,6	24 [#] /25,3
Всего...	67/100	72/100	74/100	75/100	75/100	86/100	88/100	91/100	93/100	95/100

Примечание: * – различия между I и II группами (см. таблицу 9) по указанному параметру достоверные (p<0,05); # – различия между 1-м и указанным годом наблюдения в соответствующей строке достоверные (p<0,05).

Таблица 9

Изменение количества атеросклеротических стенозов БЦА в ГС за период наблюдения

Кол-во стенозов n/%	Годы наблюдения									
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
Стенозов нет	27/35,5	27/33,3	27/32,6	26/31,0	25/29,1	25 [#] /26,9	24 [#] /25,2	23 [#] /24,5	22 [#] /22,9	21 [#] */21,4
1 стеноз БЦА	44/57,9	49/60,5	50/60,2	50/59,5	52/60,5	57/61,3	58/61,1	57/60,6	59/61,5	60/61,2
≥ 2 стенозов	5/6,6	5/6,2	6/7,2	8/9,5	9/10,4	11/11,8	13 [#] /13,7	14 [#] /14,9	15 [#] */15,6	17 [#] */17,4
Всего...	76/100	81/100	83/100	84/100	86/100	93/100	95/100	94/100	96/100	98/100

Примечание: * – различия между I и II группами (см. таблицу 8) достоверные (p<0,05). # – различия между 1-м и указанным годом наблюдения в соответствующей строке достоверные (p<0,05).

Для выявления признаков атеросклеротического поражения БЦА и их патологической извитости, изучены результаты ДС. В ОГ за 10 лет количество больных, у которых стенозы не обнаружены, уменьшилось с 31% до 15% – в 2,1 раза, а число больных с ≥ 2 стенозами БЦА увеличилось в 3,4 раза – с 7,5% до 25% (таблица 8). Число пациентов, у которых имел место только один стеноз БЦА, за время наблюдения достоверно не изменилось.

В ГС наблюдалась менее выраженная динамика (таблица 9). За 10 лет число больных без стенозов БЦА уменьшилось в 1,7 раза – с 35% до 21%. Количество пациентов, у которых было ≥ 2 стенозов БЦА, увеличилось в 2,6 раза – с 6% до 17%. Количество больных с 1 стенозом БЦА за 10 лет достоверно не изменилось.

Прослежена динамика нарастания степени стенозирования БЦА в обеих группах. В ОГ за 10 лет число пациентов, у которых имелись атеросклеротические стенозы БЦА < 30%, уменьшилось с 60% до 47%. Тогда как количество пациентов со стенозированием БЦА от 30% до 70% за 10 лет увеличилось в ~ 3 раза (с 9% до 26%). Менее существенной была динамика у пациентов со стенозированием БЦА

> 70% и с окклюзией БЦА. Если в 1-й год таких больных не было, то через 10 лет количество пациентов со стенозом БЦА > 70% возросло достоверно до 6,3%, а с окклюзией БЦА – до 5,3% недостоверно.

В ГС нарастание стенозов БЦА происходило менее быстрыми темпами. Число больных без стенозов уменьшилось за 10 лет с 35% до 21%, а больных со стенозированием БЦА от 30% до 70% увеличилось в 2,7 раза – с 6% в 1-й год до 18% в 10-й год.

Достоверные различия по локализации стенозов за все годы наблюдения между пациентами I и II групп отсутствовали. Таким образом, у больных АГ не локализация атеросклеротических бляшек, а их количество и степень стенозирования влияют на предрасположенность к развитию ИИ.

Изменения в течение периода наблюдения были определены при изучении признаков макроангиопатии БЦА – непрямолинейность хода артерий и их извитость, в обеих группах (таблица 10). В 1-й год исследования достоверные (p<0,05) различия между I и II группами имели место только по признаку отсутствия макроангиопатии – у 34,3%

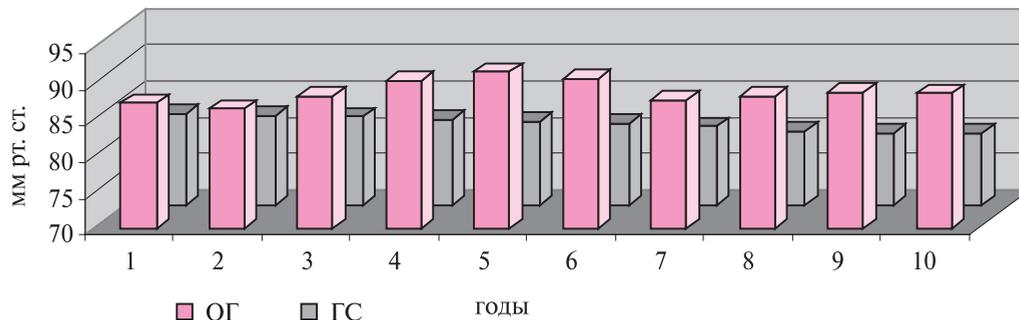


Рис. 2 Динамика ДАД ср. в течение периода наблюдения.

Таблица 10

Динамика признаков макроангиопатии в обеих группах за 10 лет (n/%)

Макроангиопатия	Год наблюдения			
	ОГ		ГС	
	1-й	10-й	1-й	10-й
Нет макроангиопатии	23*/34,3	5*/5,3	34*/44,8	27/27,5
Непрямолинейность БЦА	22*/32,9	24/25,4	21/27,7	23/23,5
S-образная извитость БЦА	19*/28,3	52*/54,6	18*/23,6	40/40,8
Многососудистое поражение позвоночных и сонных артерий	3*/4,5	14*/14,7	3/3,9	8/8,2
Всего ...	67/100	95/100	76/100	98/100

Примечание: * – различия между I и II группами в соответствующие годы достоверные (p<0,05); # – различия между 1-м и 10-м годами наблюдения в соответствующих группах достоверные (p<0,05).

больных ОГ и 44,8% – в ГС. Через 10 лет количество больных без макроангиопатии БЦА составило 5,3% и 27,5% в I и II группах, соответственно. Иными словами, в ОГ число пациентов по этому показателю уменьшилось за время наблюдения в 6,47 раза, а в ГС – только в 1,63 раза.

Извитость хода позвоночных или сонных артерий в 1-й год исследования обнаружена у 32,9% больных ОГ и 27,7% ГС. Через 10 лет их количество в I группе достоверно (p<0,05) уменьшилось (25,4%), а во II группе уменьшилось недостоверно (23,5%).

S-образная извитость одной сонной или позвоночной артерии в начале исследования отмечена у 28,3% больных ОГ и у 23,6% пациентов ГС, что было статистически незначимо (p>0,05). В конце исследования количество таких больных достоверно (p<0,05) увеличилось в обеих группах: 54,6% – в ОГ и 40,8% – в ГС. Рост по этому показателю составил 1,93 раза в ОГ и 1,73 раза – в ГС; при этом зарегистрированы статистически значимые различия между I и II группами (p<0,05).

Многососудистое поражение (патологическая извитость нескольких БЦА) в 1-й год наблюдения находили у небольшого числа больных: у 4,5% в ОГ и у 3,9% ГС. Достоверные различия между группами по этому параметру отсутствовали. Через 10 лет макроангиопатию одновременно нескольких артерий обнаружили у 14,7% больных ОГ и у 8,2% ГС, что было достоверно меньше (p<0,05), т. е. через 10 лет в I группе больных с многососудистой макроангиопатией БЦА стало в 1,79 раза больше, чем во II группе.

Отмеченные особенности течения АГ и трансформации ее симптомокомплексов при многолетнем наблюдении у больных, перенесших и не переносивших ИИ, позволяют выделить новый критерий клинической оценки АГ по предрасположенности к развитию МИ – инсульт-предрасположенное и инсульт-индифферентное течение.

Инсульт-предрасположенное течение АГ проявляется развитием в течение 3–5 лет гипертонической макроангиопатии; ≥ 2 атеросклеротических стенозов

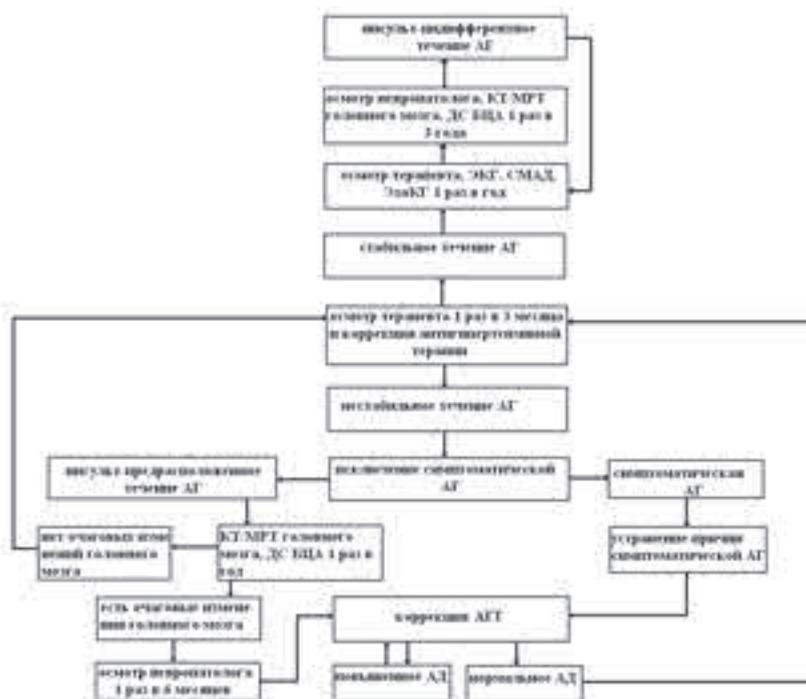


Рис. 3 Алгоритм обследования больных АГ в целях профилактики ИИ

БЦА, окклюзий и стенозов этих артерий от 30% и выше; ГЛЖ; гиподинамического типа гемодинамики на фоне неблагоприятных СПАД и/или повышенной Вар АД, сопровождающихся появлением ТИА, признаков ХСН и ДЭ.

Инсульт-индифферентное течение АГ характеризуется отсутствием нарастания указанных цереброваскулярных осложнений в течение пятилетнего периода наблюдения.

Целесообразность данного разделения АГ обусловлена дифференцированным подходом к лечению и обследованию больных с целью профилактики цереброваскулярных событий.

Для выявления больных АГ, предрасположенных к развитию ИИ, предложен алгоритм обследования (рисунок 3). Краеугольным камнем такого алгоритма является то, что любая нестабильность АД должна быть изучена для определения причины повышения АД, приведшей к ее возникновению.

Предложенный алгоритм обследования больных АГ с изучением клинической и неврологической картины заболевания и применением инструментальных методов исследования позволяет наиболее оптимально осуществлять многолетнее диспансерное наблюдение за такими пациентами с целью профилактики развития ИИ.

Литература

1. Оганов Р.Г. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний и здоровье населения России. Сердце 2003; том 2: 2(8): 58–61.
2. Whelton PK, Brancati FL. Hypertension management in populations. Clin Exp Hypertension 1993; 15: 1147–56.
3. Алексеева Л.А., Вахлаков А.Н., Багаева Н.Е. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения у больных артериальной гипертонией. Кремл мед. Клин вест 2003; 2: 21–3.
4. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб: “Фолиант” 2002; 397 с.
5. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основы кардионеврологии. Москва 1998; 240 с.
6. Широков Е.А. Ишемический инсульт (диагностическое и профилактическое значение факторов этиологии и патогенеза). Дисс докт мед наук. Москва 1995.
7. Смышляева М.М. Особенности течения гипертонической болезни после мозгового инсульта в условиях амбулаторного наблюдения. Автореф дисс канд мед наук. Пермь 2005.
8. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Антигипертензивная терапия при сосудистой патологии мозга: успехи, спорные и нерешенные вопросы. Кремл мед: клин вестн. Москва 2003; 2: 7–10.
9. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии, ВНОК и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1). Клин фармак тер 2000; 9(3): 1–23.
10. Седьмой доклад Объединенного национального комитета по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению высокого артериального давления (США) – JNC (ОНК-VII). Основные положения. Кардиология 2003; 7: 87–90.

Поступила 12/02–2009

Предгипертония и сердечно-сосудистый риск у мужчин молодого возраста в Дальневосточном военном округе

С.А. Жарский^{1*}, И.М. Давидович¹, О.В. Афонасков²

¹ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», ²301 Окружной военный клинический госпиталь. Хабаровск, Россия

Pre-hypertension and cardiovascular risk in young men from the Far East Military Region

S.L. Zharsky^{1*}, I.M. Davidovich¹, O.V. Afonaskov²

¹Far East State Medical University, ²Regional Military Clinical Hospital № 301. Khabarovsk, Russia

Цель. Изучить распространенность предгипертензии (предАГ), сопутствующих факторов риска (ФР) и ассоциированных клинических состояний (АКС) у мужчин молодого и среднего возрастов, офицеров по контракту сухопутных войск Дальневосточного военного округа (ДВО).

Материал и методы. Обследованы 1250 мужчин, средний возраст 33,0±0,22 года, военнослужащих по контракту сухопутных войск ДВО, отклик составил 95,7% (n=1197). Исследование проводили путем опроса, измерения артериального давления (АД), антропометрии и выборки данных из медицинской документации с последующим заполнением «Карты лица участвующего в мониторинговании АД».

Результаты. Среди мужчин молодого возраста преобладали лица с оптимальным и нормальным АД. Высокое нормальное АД встречалось примерно у одного из 10 человек. Таким образом, лица с предАГ составили 612 человек (74,73%). Избыточная масса тела (МТ) или ожирение, а также гиперхолестеринемия достоверно чаще наблюдались у пациентов с предАГ. Средний индекс МТ и содержание общего холестерина также было выше у лиц с предАГ. Среди мужчин с предАГ 381 (62,25%) имел низкий, а 13 человек (2,12%) умеренный сердечно-сосудистый риск.

Заключение. ПредАГ широко распространена среди мужчин молодого возраста, офицеров по контракту ДВО. Учитывая характер их деятельности и наличие в большом проценте ФР, данная группа людей требует к себе повышенного внимания со стороны медицинской службы Вооруженных сил.

Ключевые слова: предгипертония, факторы риска, сердечно-сосудистый риск

Aim. To study the prevalence of arterial pre-hypertension (pre-AH), its risk factors (RFs) and associated clinical states (ACS) in young and middle-aged male officers – contract workers in the Far East Military Region (FEMR).

Material and methods. In total, 1250 men – contract workers in the FEMR were examined (mean age 33,0±0,22 years), with 95,7% response rate (n=1197). The examination included questionnaire survey, blood pressure (BP) measurement, anthropometry and medical history analysis, with the following completion of the “BP monitoring participant chart”.

Results. Among young men, most participants had optimal or normal BP. High normal BP was registered in every 10th person. In total, 612 individuals were diagnosed with pre-AH (74,73%). Overweight (OW), obesity, and hypercholesterolemia were significantly more prevalent in pre-AH patients. Mean body mass index and total cholesterol levels were also higher in pre-AH individuals. Among pre-AH patients, 381 (62,25%) had low cardiovascular risk, and 13 (2,12%) – moderate cardiovascular risk.

Conclusion. Pre-AH is widely prevalent in young male officers from the FEMR. Considering the professional specifics and high RF prevalence, these people need active monitoring by the military medical service.

Key words: Pre-hypertension, risk factors, cardiovascular risk.

©Коллектив авторов, 2008
Тел.: (4212) 30–40–54;
8–914–541–81–93
e-mail: sergey.zharskiy@mail.ru

[*Жарский С.Л. (*контактное лицо) – профессор кафедры факультетской терапии, ¹Давидович И.М. – профессор кафедры факультетской терапии, ²Афонасков О.В. – ведущий терапевт].

В 1939г Robinson SC и Bruce M на основании наблюдения за 11383 пациентами с нормальным артериальным давлением (АД) выделили когорту лиц, у которых систолическое АД (САД) находилось в пределах 120–140 мм рт.ст. и при последующем 10-летнем наблюдении отметили их более выраженную предрасположенность к формированию патологически высокого АД. На этом основании интервал САД 120–140 мм рт.ст. авторы назвали “опасной зоной”, повышающей риск развития артериальной гипертензии (АГ) [16].

Выдающийся отечественный терапевт Г.Ф. Ланг в монографии “Гипертоническая болезнь”, подготовленной в 1947г и изданной в 1950г, выделил раздел “Прегипертоническое состояние”, в котором отметил, что “...лица, у которых давление находится в пределах “опасной зоны” (120–140 мм рт.ст. – прим. авторов) действительно более предрасположены к заболеванию гипертонической болезнью, чем лица с более низким давлением. Такой пограничный между нормотонией и гипертонией уровень кровяного давления определяется так же, как проявление *прегипертонического состояния*” [4].

Начавшиеся во второй половине прошлого века, завершившиеся и продолжающиеся в настоящее время долгосрочные, клинические исследования способствовали возобновлению интереса к предгипертензии (предАГ), как к фактору риска (ФР) формирования клинически явной АГ, увеличения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В начале 2006г Американская Кардиологическая Ассоциация объявила о десяти самых значимых событиях 2005г в области кардиологии. Одно из них – уточнение значения предАГ как важного ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта (МИ).

К предАГ относят уровни АД, превышающие оптимальный, но еще не достигшие границ, определенных как АГ, т. е. от 120/80 до 139/89 мм рт.ст. Впервые отдельную группу предАГ выделили в 2003г американские кардиологи. В национальных рекомендациях США по диагностике и лечению АГ (JNC-7) в эту категорию были объединены диапазоны нормального (120–129/80–84) и высокого нормального (130–139/85–89) АД [17].

ПредАГ отличается достаточно высокой распространенностью, которая не только сопоставима с распространенностью АГ, но и превышает ее. В США в ходе исследования NHNES (National Health and Nutrition Examination Survey) у 3488 лиц > 20 лет АГ была выявлена в 29% случаев, а предАГ – в 31% чаще встречаясь у мужчин, чем у женщин – 39,0% и 23,1% соответственно [8]. По данным официального статистического отчета США по заболеваниям сердца и МИ среди населения этой страны > 20 лет предАГ отмечается у 37,4% и охватывает 41,9 млн. мужчин и 27,8 млн. женщин [11].

Таблица 1

Распределение здоровых мужчин в зависимости от величин нормального АД

Показатели нормального АД	Здоровые мужчины	
	п	%
оптимальное	207*	25,27
нормальное	515**	62,88
Высокое нормальное	97	11,84
Всего	819	100

Примечание: * – достоверно (p=0,001) по отношению к нормальному и высокому нормальному; ** – достоверно (p=0,001) по отношению к высокому нормальному.

Преобладание мужчин с предАГ отмечают и другие авторы [9,20]. Показано, что у лиц с предАГ существует более высокий риск становления АГ, чем у людей с оптимальным АД [17].

Особенную актуальность проблема предАГ может иметь применительно к контингенту тех, к здоровью которых в силу определенных профессиональных обязанностей предъявляются повышенные требования. Один из таких контингентов – военнослужащие [1,3,7]. В армии Израиля частота предАГ особенно высока и, несмотря на молодой возраст военнослужащих (20–50 лет), достигает в целом 48,9%, при этом отмечается у 50,6% мужчин и 35,9% женщин [9].

Распространенность предАГ среди военнослужащих, офицеров по контракту, привлекает к себе особое внимание, поскольку работа этих лиц напрямую связана с дополнительными специфическими стрессовыми ситуациями, часто ненормированным рабочим днем, ночными дежурствами, участием в боевой подготовке и военных действиях [1,3,7]. Необходимо отметить, что исполнение воинских обязанностей – несение службы с оружием и свя-

Таблица 2

Сравнительная характеристика мужчин с оптимальным АД и предАГ

Характеристика	Показатель	
	Оптимальное АД	ПредАГ
Общее количество, п	207	612
Средний возраст, лет	32,1±0,22	33,0±0,64
Курят, п (%)	143 (69,08)	507 (82,79)
Употребляют алкоголь, п (%)	167 (80,68)	698 (87,63)
Имеют избыточную МТ или ожирение, п (%)	77 (37,2%)	439 (71,73) (p=0,001)
Средний ИМТ, кг/м ²	25,56±0,12	26,94±0,35 (p=0,023)
ГХС, п (%)	28 (13,53%)	151 (24,67%) (p=0,008)
Среднее содержание ОХС в крови, ммоль/л	4,56±0,05	4,92±0,07 (p=0,004)
Низкая физическая активность	29 (14,01%)	84 (13,73%)
Сочетание 2 и более ФР	138 (66,67%)	491 (80,23%)

Примечание: p – достоверно с группой с оптимальным АД.

Таблица 3

Распространенность ПОМ и АКС у мужчин с оптимальным АД и предАГ

Органы-мишени	Оптимальное АД (n=207)		ПредАГ (n=612)	
	n	%	n	%
ГЛЖ	4	1,93	7	1,14
Ретинопатия	0	0	1	0,16
Болезни сосудов	1	0,48	3	0,49
ИБС	2	0,97	6	0,98
ЦВЗ	0	0	2	0,33
Болезни почек	0	0	1	0,16
СД	1	0,48	3	0,49

занные с этим вопросы безопасности, наличие частых неординарных и стрессовых ситуаций, а также целый ряд других проблем могут способствовать и без того частой трансформации предАГ в клинически явную АГ. Поэтому изучение распространенности предАГ среди военнослужащих, офицеров по контракту, носит не только научный, но и прикладной характер.

Цель исследования – изучить распространенность предАГ, сопутствующих ФР и ассоциированных клинических состояний (АКС) у мужчин молодого и среднего возрастов, офицеров по контракту сухопутных войск Дальневосточного военного округа (ДВО).

Материал и методы

Была обследована репрезентативная выборка мужчин молодого и среднего возрастов, военнослужащие по контракту сухопутных войск из шести административных образований ДВО. Всего для обследования отобрали 1250 мужчин, отклик составил 95,7% (n=1197) человек. В исследование были включены только мужчины в возрасте 25–50 лет. Подобный возрастной состав был обусловлен тем, что службу офицеры начинают в 25-летнем возрасте и при достижении 50 лет они увольняются из рядов Вооруженных Сил.

Исследование проводили специально подготовленные медицинские работники путем опроса, измерения АД, антропометрии и выборки данных из медицинской документации с последующим заполнением «Карты лица участвующего в мониторинговании АД» [5]. АД измеряли дважды на правой руке в положении сидя после 5 мин отдыха. Среднее из 2 измерений принимали в качестве уровня САД и диастолического АД (ДАД). При диагностике нормального АД, АГ и оценке ее тяжести пользовались современными рекомендациями Европейских обществ по гипертензии и кардиологии (ESH и ESC) 2007г [10].

Всем пациентам измеряли рост (м) и массу тела (кг) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ $\text{кг}/\text{м}^2$) – индекса Кетле (ИК). Согласно классификации ВОЗ (1997) за норму принимали ИМТ $<25 \text{ кг}/\text{м}^2$, избыточную МТ диагностировали при ИМТ ≥ 25 и $<30 \text{ кг}/\text{м}^2$ и ожирение – при ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ [6].

Уровни общего холестерина (ОХС) в крови выбирали из данных медицинской книжки. За оптимальное содержание ОХС принимали уровень $<5,0 \text{ ммоль}/\text{л}$ [2].

Таблица 4

Стратификация ССР у мужчин молодого возраста с предАГ

Категория ССР	Мужчины с предАГ (n=612)	
	n	%
Средний (отсутствие добавочного риска)	218*	35,62
Добавочный низкий	381**	62,25
Добавочный умеренный	13	2,12
Всего	612	100

Примечание: * – достоверно ($p=0,0001$) по отношению к добавочным низкому и умеренному риску; ** – достоверно ($p=0,0001$) по отношению к добавочному умеренному риску.

К поражению органов-мишеней (ПОМ) относили гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и гипертоническую ретинопатию (ГР).

ГЛЖ оценивали по результату ЭКГ-исследования: индексу Соколова-Лайона (сумма $SV_1+RV_{5-6}>38 \text{ мм}$); ГР определяли по результатам офтальмологического осмотра, представленного в медицинской книжке.

К АКС относили – цереброваскулярные заболевания, ишемическую болезнь сердца (ИБС), поражения почек (хроническую почечную недостаточность), заболевания периферических артерий и сахарный диабет (СД), наличие которых определяли из данных медицинской книжки.

Стратификацию сердечно-сосудистого риска (ССР) рассчитывали в соответствии с рекомендациями ESH и ESC 2007 [10].

При статистическом анализе использовали программы Statistics, вычисляя средние и стандартные ошибки. Для сравнения качественных признаков в исследуемых группах применяли χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента для оценки достоверности различий. Результаты признавались значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Среди всех обследуемых различные варианты нормального АД, согласно современным критериям [10] были установлены у 819 (68,42%). Средний возраст мужчин без АГ составил $33,0\pm 0,22$ года. Распределение здоровых лиц согласно трем вариантам нормального АД представлено в таблице 1. Среди мужчин молодого возраста, офицеров по контракту, преобладали лица с оптимальным и нормальным АД. Высокое нормальное АД встречалось примерно у одного из 10 человек, включенных в исследование. Учитывая, что диапазон предАГ включает нормальное и высокое нормальное АД, в дальнейшем была проведена сравнительная оценка между группами лиц с оптимальным АД и предАГ.

Среди всей когорты обследуемых, лица с предАГ составили 612 (74,73%) человек, средний возраст – $33,0\pm 0,64$ года. При этом лиц в возрасте <40 лет среди них было подавляющее большинство – 520 (84,96%). Сравнительный анализ показал (таблица 2), что средний возраст военнослужащих с оптимальным АД и предАГ был практи-

чески одинаков. Не отличались обе группы и по таким ФР как курение и употребление алкоголя, которые были достаточно широко распространены в каждой группе. Вместе с тем избыточная МТ или ожирение достоверно, в ~ 2 раза чаще, наблюдались у пациентов с предАГ – 71,73% и 37,2% соответственно ($p=0,001$). Это способствовало тому, что средний ИМТ также оказался выше у лиц с предАГ. В группе с предАГ достоверно в ~ 2 раза чаще встречались пациенты с гиперхолестеринемией (ГХС), отмеченной у каждого четвертого. Содержание ОХС в среднем по группе, хотя не выходило за пределы нормы, но было достоверно выше у лиц с предАГ. ПОМ и АКС в обеих группах мужчин были распространены довольно редко и примерно в одинаковом проценте случаев (таблица 3).

Оценка стратификации добавочного ССР показала, что у всех людей с оптимальным АД добавочный риск отсутствовал. Что касается мужчин с предАГ, то из них 381 (62,25%) имели добавочный низкий, а 13 (2,12%) человек – добавочный умеренный ССР (таблица 4).

Обсуждение

ПредАГ является состоянием, предшествующим АГ I степени. Этот факт сам по себе свидетельствует о необходимости повышенного внимания к лицам с предАГ и проведения превентивных мер, направленных на выявление и модификацию имеющихся у них ФР развития ССЗ. Среди обследованных офицеров по контракту молодого возраста лица с предАГ составили подавляющее большинство (74,73%), что оказалось вдвое выше, чем в исследованиях других авторов, проведенных в общей популяции [8,9]. Возможно, это обусловлено особенностями воинской службы [3,7]. В связи с этим следует отметить, что более высокий процент лиц с предАГ (50,6%) был выявлен ранее и среди мужчин военнослужащих Армии обороны Израиля [9].

Вероятность развития АГ у лиц с предАГ в несколько раз выше, чем у людей с оптимальными цифрами АД. При повторных измерениях АД у 4200 мужчин и 5645 женщин (средний возраст 52 года), участвовавших во Фремингемском исследовании в 1978–1994гг и имевших в то время АД < 140/90 мм рт.ст., через 4 года у лиц < 65 лет частота развития АГ составила при исходно оптимальном АД (<120/80) – 5,3%, в то время как у лиц с АД, определенным как “нормальное” (120–129/80–84 мм рт.ст.) и “высокое нормальное” (130–139/85–89 мм рт.ст.) АГ развилась у 17,6% и 37,3% обследованных, соответственно [19]. По данным другого более чем 50-летнего наблюдения за участниками Фремингемского исследования относительный риск (ОР) развития АГ у лиц с предАГ оказался вдвое выше, чем у людей с оптимальными цифрами АД [18].

ПредАГ является независимым фактором, увеличивающим риск смерти от ССЗ. Согласно мета-анализу, сделанному на основе 61 проспективного исследования по влиянию уровня АД на смертность, при уровне АД 135/85 мм рт.ст., который относится к диапазону предАГ или, так называемого “высокого нормального” давления, ОР смерти увеличивается в 2 раза [13]. В результате 18-летнего наблюдения за участниками исследования NHNES I (1971–1975) для людей с предАГ также была установлена более высокая вероятность развития больших сердечно-сосудистых событий – ИМ, МИ и смерти от них. В общей группе лиц с предАГ ОР возрастал в 1,79 раза, а при высоком нормальном АД – в 2,13 раза [14]. По данным Фремингемского исследования предАГ увеличивает ОР развития ИМ в 3,5 раза, а всех форм ИБС (стенокардии, ИМ, острого коронарного синдрома, смерти от ИБС) – в 1,7 раза [18].

У лиц с оптимальным АД также было отмечено отсутствие добавочного ССР. В то же время у мужчин с предАГ добавочный риск отсутствовал только у одной трети обследованных, остальные же две трети имели в основном добавочный низкий, а, в ряде случаев, и добавочный умеренный риск.

Более высокая сердечно-сосудистая смертность у лиц с предАГ связана с наличием у подавляющего большинства из них сочетания нескольких факторов ССР, в т.ч. и таких важнейших, как СД, избыточная МТ и гиперлипидемия [8,12,15]. Лица с предАГ чаще имеют повышенный ИМТ, более высокие уровни глюкозы, ОХС, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, сниженное содержание липопротеинов высокой плотности. При этом общее и центральное ожирение, повышенный ИМТ сами по себе являются факторами, наиболее способствующими развитию предАГ [9]. Среди участников с предАГ исследования TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) только у 4% не было дополнительных ФР, в то время как у 81% их было не менее 2, у 59% – не менее 3, у 33% – не менее 4 и у 13% ≥ 5 [15].

У мужчин с предАГ также наблюдались достоверно чаще, чем у лиц с оптимальным АД эти же ФР: избыточная МТ или ожирение – 71,73% vs 37,2%, ГХС – 24,67% vs 13,53%. У мужчин с предАГ были выше ИМТ – $26,94 \pm 0,35$ кг/м² vs $25,56 \pm 0,12$ кг/м²) и содержание ОХС – $4,92 \pm 0,07$ ммоль/л vs $4,56 \pm 0,05$ ммоль/л.

Таким образом, проведенное исследование показало, что предАГ широко распространена среди мужчин молодого возраста, офицеров по контракту ДВО. Учитывая характер их деятельности и высокую частоту основных ФР, данная группа молодых людей требует к себе повышенного внимания со стороны медицинской службы Вооруженных сил.

Выводы

У мужчин молодого возраста, офицеров по контракту сухопутных войск ДВО, распространенность предАГ составляет 74,73%, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей популяции.

Среди этого контингента в группе с предАГ

в сравнении с лицами с оптимальным АД достоверно чаще встречаются такие ФР как избыточная МТ или ожирение и ГХС.

Сочетание предАГ с имеющимися ФР обуславливает формирование у офицеров молодого возраста добавочного низкого либо добавочного умеренного ССР.

Литература

1. Багмет А.Д., Улунов А.Д., Шлык С.В. Артериальная гипертония и война в XX веке. Кардиология 2001; 6: 88–90.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации III пересмотр 2007г. Кардиоваск тер профил 2007; 6(6): (приложение 3).
3. Кодочигова А.И., Киричук Ф.В., Тужилкин Ю.А. К вопросу о психологических факторах риска возникновения болезней сердечно-сосудистой системы у военнослужащих молодого возраста. Военно-мед ж 2005; 5:25–8.
4. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Москва “Медгиз” 1950; 496 с.
5. Приказ МЗ РФ № 440 от 16.09.2003 “О разработке системы мониторинга за эпидемиологической ситуацией, связанной с артериальной гипертонией среди населения 19–64 лет”.
6. “Проект рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома”. Кардиоваск тер профил 2007; Приложение.
7. Симоненко В.Б., Каракозов А.Г., Никитина И.Б. и др. Распространенность начальных форм ишемической болезни сердца в зависимости от факторов риска у военнослужащих опасных профессий. Клин мед 2008; 2: 19–22.
8. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999–2000. Arch Intern Med 2004; 164(19): 2113–8.
9. Grotto I, Grossman E, Huerta M, Sharabi Y. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young Israeli adults. Hypertension 2006; 48(2): 254–9.
10. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1462–536.
11. Heart Disease and Stroke Statistics 2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117: e25–146.
12. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, et al. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. Am J Med 2006; 119: 133–41.
13. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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(9349): 1903–13.
14. Liszka HA, Mainous AG, King DE, et al. Prehypertension and Cardiovascular Morbidity. Ann Fam Med 2005; 3(4): 294–9.
15. Nesbitt SD, Julius S, Leonard D, et al. Is Low-Risk Hypertension Fact or Fiction? Cardiovascular Risk Profile in the TROPHY Study. Am J Hypertens 2005; 18: 980–5.
16. Robinson SC, Brucer M. Range of normal blood pressure. A statistical and clinical study of 11 383 persons. Arch Int Med 1939; 64: 409–44.
17. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560–72.
18. Qureshi AI, Suri MFK, Kirmani JF, et al. Is Prehypertension a Risk Factor for Cardiovascular Diseases? Stroke 2005; 36(9): 1859–63.
19. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2001; 345(18): 1291–7.
20. Wang Y, Wang QJ. The Prevalence of Prehypertension and Hypertension Among US Adults According to the New Joint National Committee Guidelines: New Challenges of the Old Problem. Arch Intern Med 2004; 164(19): 2126–34.

Поступила 30/07–2008

Оптимизация антигипертензивной терапии у пациенток с метаболическим синдромом в постменопаузе

О.Н. Порывкина¹, Т.В. Адашева^{1*}, В.С. Задионченко¹, О.Ю. Демичева², Т.М. Терехова¹, З.О. Гринева¹

¹ ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава; ² ГKB № 11 Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Optimizing antihypertensive therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome

O.N. Poryvkina¹, T.V. Adasheva^{1*}, V.S. Zadionchenko¹, O.Yu. Demicheva², T.M. Terekhova¹, Z.O. Grineva¹

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

Цель. Сравнить влияние антигипертензивных препаратов (АГП) на параметры центральной гемодинамики, метаболический профиль, инсулинорезистентность (ИР), состояние окислительной и антиокислительной систем у пациенток с метаболическими нарушениями и артериальной гипертензией (АГ) с I-II степенями (ст.) повышения артериального давления (АД) в постменопаузе.

Материал и методы. Обследованы 47 пациенток с метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе, которые имели АГ с I-II ст. повышения АД. Пациентки I группы (n=31) получали в течение 6 мес. ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) спираприл 6 мг/сут. Больные II группы (n=16) получали различные АГП, назначенные в амбулаторных условиях. Всем пациенткам исходно и через 6 мес. лечения проводили суточное мониторирование АД, эхокардиографию, определяли липидный профиль (ЛП), пероральный глюкозотолерантный тест, индекс ИР НОМА-IR, выполняли двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию с общим и регионарным анализом композиционного состава тела по стандартным зонам, исследовали содержание ацилгидроперекисей липидов, изучали активность супероксиддисмутазы в эритроцитах крови.

Результаты. В обеих группах пациентки достигли целевых уровней АД. У пациенток I группы на фоне терапии отмечалось достоверное снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (p<0,001). У пациенток II группы была отмечена лишь тенденция к уменьшению ИММЛЖ (p=0,062). Индекс массы тела и процент висцеральной жировой ткани статистически значимо увеличился в обеих группах. На фоне терапии спираприлом повысился холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) (p=0,001) и снизилось содержание триглицеридов (p=0,03). Во II группе динамики ЛП не отмечалось, однако наблюдалось увеличение ИР. На фоне терапии спираприлом нормализовался индекс ИР (НОМА) (p<0,001). На фоне лечения ИАПФ улучшился баланс системы окислитель/антиокислитель (p<0,001) при отсутствии динамики во II группе.

Заключение. Спирраприл продемонстрировал преимущества в виде положительного влияния на показатели углеводного, липидного обменов и ИР, коррекции сдвигов в системе окислитель/антиокислитель, кардиопротективного воздействия.

Ключевые слова: метаболический синдром, постменопауза, ожирение, инсулинорезистентность, окислительный стресс.

Aim. To compare the effects of antihypertensive medications (AHM) on central hemodynamics, metabolic profile, insulin resistance (IR), oxidant and antioxidant systems in postmenopausal patients with metabolic disturbances and Stage I-II arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 47 postmenopausal women with metabolic syndrome (MS) and Stage I-II AH. Group I (n=31) received an ACE inhibitor spirapril (6 mg/d) for 6 months. Group II (n=16) received

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: adashtv@mail.ru

[¹Порывкина О.Н. – аспирант кафедры терапии и семейной медицины, ¹Адашева Т.В. (*контактное лицо) – доцент кафедры, ¹Задионченко В.С. – заведующий кафедрой, ²Демичева О.Ю. – врач-эндокринолог, ¹Терехова Т.М. – ассистент кафедры, ¹Гринева З.О. – доцент кафедры].

various AHM administered as a part of ambulatory therapy. At baseline and after 6 months of the treatment, all participants underwent 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography, lipid profile (LP) and IR index HOMA assessment, oral glucose tolerance test, double energy X-ray absorptiometry with general and regional analysis of body composition, as well as the measurement of lipid acylhydroperoxide levels and erythrocyte superoxide dismutase activity.

Results. In both groups, target BP levels were achieved. In Group I, left ventricular myocardial mass index (LVMMI) significantly decreased ($p < 0,001$). In Group II, only a tendency towards LVMMI reduction was observed ($p = 0,062$). Body mass index and visceral fat tissue percentage increased in both groups. Spirapril therapy was associated with increased levels of high-density lipoprotein cholesterol, HDL-CH ($p = 0,001$), and decreased concentration of triglycerides ($p = 0,03$). In Group II, no LP dynamics was observed, while IR increased. Spirapril therapy was associated with IR index (HOMA) normalisation ($p < 0,001$) and improved oxidant-antioxidant balance ($p < 0,001$), with no similar changes in Group II.

Conclusion. Spirapril demonstrated beneficial effects on carbohydrate and lipid metabolism, IR and oxidant-antioxidant parameters, as well as cardioprotective activity.

Key words: Metabolic syndrome, postmenopause, obesity, insulin resistance, oxidant stress.

В 2007г были представлены новые рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) Европейского общества по артериальной гипертензии – Европейского общества кардиологов (ESH\ESH 2007), в которых метаболический синдром (МС) впервые был включен в стратификацию сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. В национальных рекомендациях по АГ 2008 была подтверждена эта позиция [2]. Пациенты с АГ и метаболическими нарушениями представляют группу высокого ССР и требуют особого внимания кардиологов [3]. В женской популяции своеобразной “красной линией” для врачей является наступление менопаузы, с момента которой частота МС увеличивается в несколько раз [4]. Роль менопаузы в качестве этиологического фактора данных нарушений в настоящий момент является предметом оживленной дискуссии среди гинекологов и кардиологов. С одной стороны, нельзя не учитывать последствия эстрогенодефицита и, в т.ч., прогрессирование инсулинорезистентности (ИР) [5]. С другой стороны, женщины этой возрастной группы, как правило, ведут малоподвижный образ жизни и не соблюдают корректное пищевое поведение, что также способствует формированию метаболических нарушений, которые увеличивают частоту сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная патология у женщин > 50 лет выходит на первое место среди всех причин заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран [6].

У пациенток с МС в постменопаузе необходимо разрабатывать особые терапевтические стратегии с обязательным акцентом на изменение образа жизни [7]. При отсутствии модификации пищевого поведения и физической активности невозможно скорректировать метаболические нарушения. Медикаментозное лечение больных с МС, согласно современным позициям, должно быть направлено на решение двух основных задач: улучшение метаболического профиля, адекватное достижение и поддержание целевых уровней артериального давления (АД) [8]. До выхода в свет последних европей-

ских рекомендаций по терапии и профилактике АГ не выделяли особый клинический вариант АГ при МС и классы выбора антигипертензивной терапии (АГТ). В настоящее время можно утверждать, что препаратами выбора в данной клинической группе являются средства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). У пациентов с МС и сахарным диабетом 2 типа (СД-2) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) обладают целым рядом преимуществ: снижение ИР, улучшение гликемического контроля, отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены, нефропротективное действие, эндотелий-регулирующий эффект [9].

Было проведено открытое, сравнительное исследование по оценке метаболических, кардио- и вазопротективных эффектов различных антигипертензивных препаратов (АГП) у пациенток с МС в постменопаузе.

Цель исследования – сравнить эффекты АГП на параметры центральной гемодинамики, метаболический профиль, ИР, состояние окислительной и антиокислительной систем у пациенток с метаболическими нарушениями и АГ с I-II степенями (ст.) повышения АД в постменопаузе.

Материалы и методы

Обследованы 47 пациенток с МС, которые имели АГ с I-II ст. повышения АД. Средний возраст пациенток составил 54,0 [52,5;57,0] года. Больные путем простой, фиксированной рандомизации были разделены на 2 группы. Пациентки основной группы (ОГ) (n=31) получали ИАПФ спираприл (Квадроприл®, ПЛИВА, Хорватия) 6 мг/сут. Больные контрольной группы (ГК) (n=16) получали различные АГП, назначенные в амбулаторных условиях: диуретик (Д) индапамид 1,5 мг/сут., β -адреноблокаторы (β -АБ) бисопролол 7,5–10 мг/сут. и метопролола тартрат 75 мг/сут., антагонист кальция (АК) амлодипин 5–7,5 мг/сут. Группы были сопоставимы по показателям АД: среднесуточное систолическое АД (САД) 134,5 и 132,2 мм рт.ст., соответственно, среднесуточное диастолическое АД (ДАД) 86,6 и 84,9 мм рт.ст.,

Таблица 1

Динамика показателей ЛП на фоне терапии

Показатели, моль/л	ГК (n=16)		Δ%	ОГ (n=31)		Δ%
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ОХС	6,3 [5,9; 6,8]	6,3 [6,2; 6,9]**	+3,2	6,0 [5,6; 6,4]	6,0 [5,5; 6,2]**	-2,5
ХС ЛНП	4,4 [3,7; 4,5]	4,3 [4,0; 4,6]	+2,7	3,8 [3,2; 4,2]	3,8 [3,5; 4,2]	+2,4
ХС ЛВП	1,5 [1,4; 1,6]	1,6 [1,4; 1,6]	0	1,6 [1,4; 1,6]	1,7 [1,6; 1,8]***	+12,5
ТГ	1,9 [1,8; 2,0]	1,8 [1,8; 2,0]	0	1,9 [1,8; 2,2]	1,7 [1,6; 2,1]*	-10,2

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

соответственно, антропометрическим данным – индексу массы тела (ИМТ), возрасту, значениям гликемии и липидного спектра. Отобранные для исследования женщины в течение последнего месяца не получали АГТ. Пациентки подписали информированное согласие. Продолжительность лечения составила 6 мес.

Всем больным исходно и через 6 мес. лечения выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), определение липидного профиля (ЛП), индекса ИР НОМА-IR, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию с общим и регионарным анализом композиционного состава тела по стандартным зонам. Исследование содержания ацилгидроперекисей (АГП) липидов – первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови проводили по методу В.Б. Гаврилова и др. Для изучения активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови пациенток был использован спектрофотометрический метод. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу Fridovich I.

Критерии включения: ранняя естественная постменопауза, МС (критерии IDF 2005): центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии > 80 см) в сочетании, как минимум, с 2 из следующих 4 факторов: повышение триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л, снижение липопротеидов высокой плотности (ЛВП) < 1,29 ммоль/л, повышение систолического или диастолического АД (САД) > 130 мм рт.ст. или (ДАД) > 80 мм рт.ст. или АГТ, глюкоза венозной плазмы натощак > 5,6 ммоль/л.

Критерии исключения: АГ III ст., симптоматические АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа (СД-2), сопутствующие заболевания, требующие дополнительной терапии и затрудняющие оценку эффективности и переносимости препаратов, курение.

При статистическом анализе использовали пакет программ SPSS15. Описательная статистика представлена в виде медианы, 25 и 75 квартиля – Ме [k25; k75]. Для расчета различий на фоне терапии использован критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Всем пациенткам в начале исследования были даны рекомендации по модификации пищевого поведения и двигательной активности. Однако большинство из них самостоятельно справиться с поставленными задачами не сумело. В ОГ на фоне терапии Квадроприлом® вес пациенток до лечения составлял 83,0 [76,3; 89,0] кг, после полугодовой терапии также был равен 83,0 [77,5; 90,0] кг (p=0,017).

В ГК масса тела (МТ) пациенток значимо увеличилась с 83,0 [79,0; 87,0] кг исходно до 86,0 [81,0; 89,5] кг после лечения (p=0,030). Индекс МТ (ИМТ) у больных ОГ увеличился с 30,2 [28,5; 35,1] кг/м² до 31,1 [29,0; 35,8] кг/м² (p=0,014), а в ГК – с 30,6 [28,9; 31,1] кг/м² до 31,3 [30,5; 33,1] кг/м² (p=0,003). Анализ результатов, полученных при рентгеновской абсорбциометрии, показал, что процент висцеральной жировой ткани в области живота увеличился у пациенток обеих групп. У женщин, лечившихся ИАПФ, данный показатель соответствовал 41,0% [39,0; 43,2] до лечения и 42,2% [40,7; 44,1] через 6 мес. терапии (p<0,001). В ГК при стандартной АГТ до лечения количество висцеральной жировой ткани соответствовало 41,0% [39,0; 43,2], после лечения – 42,2% [40,7; 44,1] (p=0,018). Полученные изменения были связаны с естественным течением постменопаузы и прогрессированием МС. Несмотря на исходно рекомендуемые мероприятия по модификации образа жизни, большинство пациенток не изменили пищевое поведение и двигательную активность. Этот факт в значительной степени способствует увеличению количества жировой ткани в области живота. Выявленные тенденции подтверждают ранее полученные сведения, что при отсутствии модификации образа жизни невозможна коррекция МС [10].

По результатам СМАД в обеих группах удалось адекватно снизить АД. Все пациентки как в ОГ, так и в ГК достигли целевых уровней АД. У больных ОГ, показатель среднесуточного САД снизился со 134,5 [131,6; 144,2] мм рт.ст. до 120,3 [112,7; 122,5] мм рт.ст. (p<0,001). В ГК САД понизилось со 132,2 [126,3; 143,1] мм рт.ст. до 118,3 [112,7; 121,2] мм рт.ст. (p=0,005). Значения среднесуточного ДАД на фоне терапии также достигли нормальных значений в обеих группах. В ОГ до лечения значение ДАД соответствовало 86,6 [79,3; 92,1] мм рт.ст., после терапии – 72,7 [69,1; 76,7] мм рт.ст. (p<0,001). В ГК до лечения ДАД соответствовало 84,9 [79,5; 91,3] мм рт.ст., после терапии – 72,1 [64,6; 76,2] мм рт.ст. (p=0,005). В ГК вариабельность (Var) САД снизилась на 25,8% (p<0,05), в ОГ зафиксировано снижение на 22,5% (p<0,001). Вар ДАД за сутки в ГК снизилась на 22,2% (p<0,01), в ОГ на 21,7% (p<0,001). В обеих группах наблюдалась нормализация суточного индекса (СИ) и снижение нагрузки давлением.

Изменение показателей углеводного обмена и индекса ИР на фоне терапии

Показатели	ГК (n=16)		Δ%	ОГ (n=31)		Δ%
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Гликемия натощак, моль/л	5,3 [5,0; 5,9]	5,5 [5,4; 5,7]	-3,3	5,7 [5,1; 5,8]	5,2 [4,8; 5,5]***	-5,6
Постприандиальная гликемия, моль/л	8,2 [5,8; 8,7]	8,6 [8,0; 10,3]	+18,4	7,8 [7,1; 8,6]	7,8 [7,2; 8,4]	-1,5
Инсулинемия натощак, мкЕд/мл	12,0 [9,4; 14,0]	21,0 [12,7; 22,0]*	+57,1	12,3 [10,4; 14,0]	8,9 [7,9; 10,8]***	-23,0
Постприандиальная инсулинемия, мкЕд/мл	29,0 [19,6; 40,7]	60,0 [46,0; 67,2]**	+65,1	48,0 [35,2; 71,1]	42,8 [28,9; 64,4]	-5,4
НОМА-IR	2,8 [2,5; 2,9]	3,0 [2,9; 3,9]	+17,5	2,9 [2,0; 3,2]	2,2 [1,9; 2,6]***	-8,4

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

При адекватном подборе дозы препарата, антигипертензивный эффект их идентичен.

Для изучения влияния терапии на степень гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) при ЭхоКГ определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). В качестве нормального значения был выбран критерий Devereux R 1977, согласно которому ИММЛЖ не должен превышать 110 г/м². У пациенток ОГ на фоне терапии отмечалось достоверное снижение ИММЛЖ с 116,3 [101,4; 127,1] до 108,2 [99,6; 119,2] г/м² (p<0,001). К концу лечения показатель в этой группе достиг нормы. У пациенток ГК была отмечена лишь тенденция к редукции ИММЛЖ с 116,4 [112,3; 123,8] г/м² до 112,7 [111,6; 114,2] г/м² (p=0,062). На фоне терапии улучшалась исходно нарушенная диастолическая функция, что проявлялось в ГК в виде увеличения соотношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (VE/VA) на 25,0% (p=0,004), снижения времени падения фазы быстрого наполнения (Dte) на 18,1% (p=0,01) и времени изоволюмического расслабления (IVRT) на 16,0% (p=0,109). На фоне терапии Квадроприлом® к окончанию периода наблюдения диастолическая функция ЛЖ практически нормализовалась. Отмечалось увеличение соотношения VE/VA на 12,1% (p<0,001), снижение Dte на 21,4% (p<0,001) и IVRT на 9,4% (p=0,006). Изменения объемных параметров и сократительной функции миокарда отсутствовали. Таким образом, было зафиксировано преимущество ИАПФ перед препаратами, не влияющими на РААС, в уменьшении ГЛЖ. По способности коррекции диастолической дисфункции ЛЖ препараты были сопоставимы. Полученные результаты согласуются с данными литературы о более выраженном влиянии ИАПФ в сравнении с препаратами других групп на процессы ремоделирования сердца за счет механизмов подавления активности тканевых РААС [11]. Органопротективные эффекты применяемых вмешательств при МС имеют особое значение из-за наличия высокой степени повреждения органов-мишеней (ПОМ), в т.ч. сердца [12].

Значимых изменений ЛП в ГК получено не было (таблица 1). На фоне терапии спираприлом

отмечено достоверное снижение содержания общего холестерина (ОХС) на 2,5% (p<0,05). Выявлена отчетливая положительная динамика, представленная увеличением антиатерогенной фракции ХС ЛВП на 12,5% (p=0,001) и снижением уровня ТГ на 10,2% (p=0,03). Положительный холестерин-снижающий эффект ИАПФ неоднократно отмечали в клинических исследованиях, что также нашло подтверждение в настоящей работе [13]. Квадроприл® обладает благоприятным влиянием на ЛП у пациенток с МС в постменопаузе. Однако целевых цифр липидограммы достигнуто не было, что подтверждает необходимость коррекции пищевого поведения больных и применения липид-снижающих препаратов.

По результатам ПГТТ (таблица 2) в группе препаратов, не влияющих на РААС, имела место отрицательная динамика в виде прогрессирования ИР. На фоне терапии была выявлена тенденция к снижению уровня гликемии натощак на 3,3% (p=0,344), но показатели инсулинемии до и после ПГТТ достоверно увеличились на 57,1% (p<0,05) и 65,1% (p<0,01) соответственно. Индекс НОМА-IR вырос на 17,5% (p=0,364). В ОГ наблюдалось значительное снижение тощачковой гликемии на 5,6% (p=0,001). Уровень базальной и постнагрузочной инсулинемии в этой группе снизился на 23,0% (p<0,001) и 5,4% (p=0,324), соответственно. К окончанию периода наблюдения индекс ИР НОМА достиг нормальных значений. Среди препаратов, которые получали пациентки, включенные в ГК, отсутствовали тиазидные Д (тД) и неселективные β-АБ. Полученные негативные эффекты воздействия на углеводный обмен связаны не только с медикаментозным влиянием, но и с естественным течением постменопаузы и прогрессированием МС.

Результаты, полученные в ОГ, еще раз подтверждают тесную связь РААС и ИР [14–16]. Негативные эффекты АТ II ассоциированы с двумя ведущими патогенетическими механизмами формирования нарушений углеводного обмена – снижением секреции инсулина и усилением ИР периферических тканей. Исходя из этого, становятся более понятными возможные механизмы профилактического действия

Таблица 3

Изменение показателей ОС на фоне терапии

Показатели	КГ n=16		Δ%	ОГ n=31		Δ%
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Ацилгидроперекиси, нмоль/мг липида Норма 5,0 [2,3; 6,7]	8,4 [7,6; 8,9]	8,6 [8,2; 9,7]	+11,0	10,6 [8,5; 11,0]	8,2 [7,2; 9,3] ***	-18,9
СОД, ед. акт./мг Нв Норма 31,7 [22,1; 44,8]	97,9 [93,1; 115,0]	100,2 [98,0; 113,5]	+2,1	98,5 [87,8; 109,0]	112,0 [102,8; 116,6] ***	+11,0

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

торможения РААС в отношении возникновения новых случаев СД. По данным ряда клинических и экспериментальных исследований ИАПФ способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижают количество новых случаев СД-2 при лечении АГ [17]. В классическом мета-анализе сравнивали метаболические и, особенно, “диабетогенные”, эффекты различных групп антигипертензивных препаратов. “Старые” (тД, β-АБ) и “новые” (ИАПФ, АРА, АК) препараты сравнивались посредством мета-анализа, включающего семь крупных, многоцентровых исследований (n=58010). ИАПФ и АРА снижали риск возникновения новых случаев СД на 20%, АК – на 16% [18]. В настоящем исследовании обращает на себя внимание, что даже при отсутствии специфических воздействий препаратами, корректирующими чувствительность тканей к инсулину, в ОГ индекс НОМА-IR достиг нормальных значений. Полученные результаты позволяют позиционировать ИАПФ как препараты выбора у пациенток с МС, что и было постулировано в последних европейских и национальных рекомендациях по ведению АГ [1,2].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают проблемы окислительного стресса (ОС). Под этим состоянием понимают сдвиги тканевого баланса антиоксидантов и прооксидантов в сторону последних [19]. Механизмы сосудистого повреждения при МС реализуются, прежде всего, через активацию хронического воспаления, интенсификацию процессов свободнорадикального окисления на фоне нарушений липидного и углеводного обменов. Доказано очевидное влияние ОС как важного пускового механизма в сложной цепи событий, приводящих к атеросклерозу. Активные формы кислорода (АФК) могут вызывать развитие дисфункции эндотелия (ЭД) и активацию макрофагов, приводя к выбросу цитокинов, факторов роста, которые стимулируют ремоделирование сосудистого матрикса и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК). В процессы окисления вовлечены поперечные соединительно-тканые волокна коллагена и это, вместе с сокращением гладкомышечной мускулатуры и ЭД, приводит к долгосрочной вазоконстрикции. Повышенное генерирование АФК при АГ было продемонстрировано в опытах на животных со спонтанной АГ и при

исследовании больных эссенциальной АГ. Показательно, что в крови больных АГ, особенно при кризовом течении заболевания, обнаружено достоверное снижение активности антиоксидантных ферментов [20–22].

Исходя из этого, представляется актуальным изучение особенностей функционирования этих систем у пациенток с МС в постменопаузе. Исходную активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) сыворотки определяли по содержанию его первичных продуктов – ацилгидроперекисей (АцГП) (таблица 3). Изначально концентрация АцГП в исследуемых группах была повышена, что свидетельствует о высокой значимости повышения продуктов ПОЛ в развитии и поддержании сосудистого повреждения и патогенезе МС. На фоне терапии препаратами, не влияющими на РААС, отмечена тенденция к увеличению концентрации АцГП на 11,0% (p=0,721). В ОГ, напротив, получена высоко достоверная динамика снижения концентрации АцГП на 18,9% (p<0,001), которая не достигла уровня условной “нормы”. Это подтверждает факт подавления интенсивности ПОЛ на фоне блокады АТ II со снижением продукции АФК.

Ответной реакцией на усиление ПОЛ является активация антиоксидантной системы клетки, в т.ч. СОД. При исследовании исходного уровня активности эритроцитарной СОД было обнаружено ее увеличение во всех группах. На фоне АГТ препаратами различных классов была отмечена тенденция к росту активности СОД на 2,1% (p=0,43). В ОГ уровень данного показателя увеличился на 11,0% (p<0,001).

Таким образом, применение препарата Квадроприл® корректирует баланс в системе окислитель/антиоксидант в сторону усиления антиоксидантных влияний, что способствует уменьшению воспалительного ответа и эндотелиального повреждения.

Заключение

Таким образом, терапевтические стратегии у пациенток с МС в постменопаузе должны обязательно включать программу модификации образа жизни с коррекцией пищевого поведения и двигательной активности. При выборе АГТ должны учитываться воздействия на ИР, липидный и углевод-

ный обмена. Принимая во внимание высокий уровень ПОМ при МС, терапевтические вмешательства, помимо антигипертензивного эффекта, должны быть направлены на создание максимальной кардио-, вазопротекции, эндотелий-регулирующих воздействий. Спирарил продемонстрировал поло-

жительное влияние на показатели углеводного, липидного обменов и ИР, коррекцию в системе окислитель/антиокислитель, кардиопротективное воздействие. Это позволяет рекомендовать препарат для широкого применения у женщин в постменопаузе с МС.

Литература

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Национальные клинические рекомендации. Москва 2008; 20–56.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2013–8.
4. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. *Cons med* 2003; 5(9): 543–6.
5. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. *Cons med* 2002; экстравыпуск: 7–10.
6. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе. Круглый стол. *Кардиология* 2003; 4: 88–95.
7. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18): 1343–50.
8. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40–7.
9. Califf RM. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies. *Eur Heart J* 2003; 5: 13–8.
10. Staessen JA, Bieniazewski L, Brosens I, Fagard R. The epidemiology of menopause and its association with cardiovascular disease. In Messerli F (ed): *Hypertension and Other Cardiovascular Risk Factors After the Menopause*. New York, Marsel Dekker Inc 1995; 43–78.
11. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368(9535): 581–8.
12. Zwieta PA, Mancina G. The metabolic syndrome – a therapeutic challenge. 2007; 99.
13. Небиеридзе Д.В. Ингибиторы АПФ: метаболические и сосудистые эффекты. *PMЖ* 2005; 15: 3–6.
14. Young JB, Landsberg L. The role of the sympathoadrenal system in modulating energy expenditure. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 475–99.
15. Astrup A, MacDonald IA. Sympathoadrenal system and metabolism. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds). *Handbook of Obesity* Marcel Dekker: New York, 1998; 491–511.
16. Osei SY, Price DA, Laffel LM, et al. Effect on angiotensin II antagonist eprosartan on hyperglycaemia-induced activation of intrarenal renin–angiotensin system in healthy humans. *Hypertension* 2000; 36(1): 122–6.
17. Punzi HA. Antihypertensive and Lipid-Lowering Heart Attack Trial Study; Trinity Hypertension Research Institute. Metabolic issues in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Heart Attack Trial Study. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 106–10.
18. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453–8.
19. Scholkens BA, Unger T. ACE Inhibitors, Endothelial function and Atherosclerosis. Amsterdam Media Medica Publications. March 1993; 36.
20. Kumar KW, Das UM. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Rad Res Commun* 1993; 19: 59–66.
21. Ярема Н.И., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З. Изменение активности антиоксидантных ферментов у больных гипертензивной болезнью. *Кардиология* 1992; 32(3): 46–8.
22. Кения М.В., Лукаш А.И., Гуськов Е.П. Роль низкомолекулярных оксидантов при окислительном стрессе. *Усп совр биол* 1993; 4: 456–69.

Поступила 02/03–2009

Роль низкоинтенсивного лазерного излучения в коррекции микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью

Н.М. Бурдули, О.М. Александрова*

ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Росздрава». Россия, Республика Северная Осетия – Алания, Владикавказ

Low-intensity laser radiation in microcirculation correction among patients with arterial hypertension

N.M. Burduli, O.M. Aleksandrova*

North Ossetia State Medical Academy. Russia, North Ossetia – Alania Republic, Vladikavkaz

Цель. Оценить влияние внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) на микроциркуляцию (МЦ) у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Обследованы 120 пациентов с ГБ I-II стадий, средний возраст $53,4 \pm 1,3$ года. Больные были разделены на 2 группы: основную (ОГ) и контрольную (ГК). ГК получала медикаментозную терапию, ОГ помимо медикаментозной терапии дополнительно прошла курс ВЛОК. МЦ исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-02.

Результаты. У больных ГБ была обнаружена гетерогенность гемодинамических типов МЦ (ГТМЦ) с увеличением доли патологических типов: застойно-стазического ГТМЦ, спастического ГТМЦ и гиперемического ГТМЦ. Включение ВЛОК в комплексную терапию ГБ сопровождалось достоверным улучшением МЦ независимо от исходного типа нарушения гемодинамики, главным образом, за счет уменьшения явлений спазма приносящих сосудов.

Заключение. Сравнение результатов исследования у больных ГК и ОГ позволяет судить о патогенетическом обоснованном использовании ВЛОК у больных ГБ для коррекции нарушений МЦ, которые способствуют прогрессированию ГБ и стабилизации артериального давления на высоком уровне.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, низкоинтенсивное лазерное излучение, микроциркуляторные нарушения.

Aim. To investigate the effects of intravenous blood laser radiation (IBLR) on microcirculation (MC) in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 120 patients (mean age $53,4 \pm 1,3$ years) with Stage I-II AH. All participants were divided into two groups: the main group (MG) received pharmaceutical therapy plus IBLR, the control group (CG) was administered pharmaceutical therapy only. MC was assessed by laser Doppler flowmetry (LDF) method with LAKK-02 device.

Results. AH patients demonstrated heterogeneity of hemodynamic MC types (HMCT), with higher prevalence of pathological types: congestive-static, spastic and hyperemic HMCT. IBLR addition to complex AH treatment was associated with significant MC improvement, regardless of the initial HMCT – mostly due to reduced spasm of afferent vessels.

Conclusion. Comparing the MG and CG results, it could be assumed that IBLR is an effective method for MC correction in AH patients. These MC disturbances are linked to AH progression and high blood pressure stabilization.

Key words: Arterial hypertension, low-intensity laser radiation, microcirculation disturbances.

© Коллектив авторов, 2008
Тел. (8672) 73–00–32, 56–58–58
e-mail: alexolia@yandex.ru

[Бурдули Н.М. – зав.кафедрой терапии последипломного и дополнительного образования, Александрова О.М. (*контактное лицо) – ассистент кафедры терапии ФПДО].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность гипертонической болезни (ГБ) увеличивается. Длительное и стойкое повышение уровня артериального давления (АД) приводит к поражению органов-мишеней (сердца, почек, головного мозга), что способствует развитию серьезных сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечной (СН) и почечной недостаточности, обуславливает высокую смертность и инвалидизацию населения [1–4].

В формировании и прогрессировании ГБ огромную роль играют морфофункциональные изменения микроциркуляторного русла (МЦР). Основная задача МЦ заключается в оптимальной доставке питательных веществ, кислорода к тканям в зависимости от их потребностей и удалении продуктов обмена; другая задача состоит в том, чтобы избежать слишком сильного повышения гидростатического давления в капиллярах. Наконец, именно состояние МЦ в наибольшей степени определяет величину периферического сосудистого сопротивления (ПСС) [5–8]. Поэтому изучение особенностей периферического кровообращения позволяет глубже понять механизмы развития и прогрессирования ГБ, найти патогенетические обоснования ее лечения.

Повышение рефрактерности к применяемым лекарственным средствам у больных ГБ, нарастание побочных эффектов лекарственной терапии, а также высокая стоимость препаратов заставляет вести поиски новых путей, позволяющих, если не заменить полностью медикаментозное лечение, то хотя бы определить возможные эффективные сочетания медикаментозной и немедикаментозной терапий. Одним из современных методов немедикаментозного лечения различных заболеваний является применение низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) [9–11]. Отсутствие достаточной информации о лечебных эффектах лазерной терапии и ее влиянии на качество жизни больных существенно ограничивает ее рациональное применение.

В связи с этим цель настоящего исследования заключалась в оценке влияния внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) на состояние МЦ у больных ГБ.

Материал и методы

Обследованы 120 больных ГБ I-II стадий по классификации ВОЗ/МОАГ 1999, средний возраст пациентов – $53,4 \pm 1,3$ года, из них 37 – мужчины, 83 – женщины. Средняя длительность ГБ составила – $7,2 \pm 1,5$ лет.

Диагноз ГБ верифицирован на основании критериев ВОЗ/МОАГ 1999, 2001. Все пациенты проходили клинико-лабораторное обследование. В исследование не включали пациентов с симптоматическими артериальными гипертензиями (АГ), с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в т.ч. с сахарным диабетом, заболеваниями крови, почек, органов дыхания, а также пациентов со сте-

нокардией напряжения III-IV функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, с хронической СН (ХСН) IIБ-III стадий согласно классификации Общества сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН) 2002, с экстрасистолами высоких градаций, мерцательной аритмией, облитерирующими поражениями магистральных сосудов, больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и ИМ.

Все больные ГБ были разделены на две группы: основную (ОГ) ($n=83$) и контрольную (ГК) ($n=37$). ГК составили сопоставимые по возрасту и полу 25 практически здоровых лиц с нормальным уровнем артериального давления (АД) – систолическое АД < 130 мм рт.ст., диастолическое АД < 85 мм рт.ст., и без признаков заболевания сердца и сосудов. Пациентам ОГ дополнительно к медикаментозной терапии: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты кальция, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, назначали ВЛОК. Оно проводилось через одноразовые внутривенные (в/в) световоды с применением аппарата лазерной терапии “Мулат” (фирма “Техника”, Россия) с длиной волны 0,63 мкм, мощностью излучения на выходе из магистрального световода 1,5–2,0 мВ. Курс состоял из 7 ежедневных процедур длительностью 20 мин. [12]. Больные ГК получали только медикаментозную терапию. Все пациенты были обследованы в динамике – до назначения курса терапии и после ее завершения.

Состояние системы МЦ исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-02 (производство НПП ЛАЗМА, РФ). ЛДФ-сигнал регистрировался в точке расположенной на тыльной поверхности левого предплечья на 4 см выше лучезапястного сустава. Исходно записывали базальный кровоток в течение 5 мин, затем выполняли окклюзионную пробу (ОП) [6,13]. Исходную ЛДФ-грамму обрабатывали на компьютере. В расчет брали следующие параметры: показатель МЦ (ПМ) характеризует величину потока эритроцитов в единицу времени в объеме ткани; среднеквадратичное отклонение параметра М (СКО). При амплитудно-частотном анализе (АЧС) оценивали амплитуду медленных колебаний (A_{LF}), амплитуду эндотелиальных ритмов (A_{α}), амплитуду быстрых колебаний (A_{HF}), амплитуду кардиоритмов (A_{CF}), также рассчитывали внутрисосудистое сопротивление (CC)= $A_{CF}/M \cdot 100$ и индекс эффективности МЦ (ИЭМ)= $A_{LF}/A_{HF}+A_{CF}$. В процессе анализа результатов ОП определяли следующие показатели: биологический ноль (M_{min}) – базальный уровень МЦ, возникающий в процессе окклюзии, максимальный показатель реактивной гиперемии (M_{max}), возникающий после окклюзии; резерв капиллярного кровотока (РКК). На основании соотношения ПМ в исходной ЛДФ-грамме и РКК при ОП, оценивали гемодинамические типы микроциркуляции (ГТМ). Выделяли следующие ГТМ: нормоциркуляторный (НГТМ), гиперемический (ГГТМ), спастический (СГТМ) и застойно-стазический (ЗСГТМ).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя пакет статистических программ Microsoft Excel 2003. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий между группами определяли по критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При корреляционном анализе рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона.

Таблица 1

Динамика параметров МЦ у больных ГБ до и после лечения

Показатель	Здоровые		НГТМ		ГГТМ		СГТМ		ЗСГТМ	
			До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.
ПМ, перф. ед.	4,6±0,5	ОГ	4,7±0,4	4,9±0,3	10,6±0,3 ^{***}	5,6±0,2 ^{***}	2,6±0,2 ^{**}	4,5±0,3 ^{***}	3,4±0,3 [*]	5,0±0,2 ^{***}
		ГК	4,8±0,2	4,9±0,1	10,2±0,4 ^{***}	7,9±0,5 ^{**}	2,8±0,1 ^{**}	3,1±0,2	3,5±0,2 [*]	3,9±0,3
СКО, перф. ед.	0,29±0,03	ОГ	0,3±0,03	0,31±0,01	0,73±0,05 ^{***}	0,33±0,03 ^{***}	0,22±0,01 [*]	0,29±0,02 ^{**}	0,18±0,02 ^{**}	0,29±0,03 ^{**}
		ГК	0,28±0,02	0,29±0,02	0,71±0,03 ^{***}	0,62±0,05	0,21±0,02 [*]	0,24±0,02	0,19±0,02 ^{**}	0,23±0,03
Mmin., перф. ед.	2,4±0,2	ОГ	2,3±0,1	2,3±0,3	3,8±0,3 ^{***}	2,5±0,2 ^{**}	1,5±0,1 ^{***}	2,3±0,3 [*]	1,8±0,1 ^{**}	2,3±0,2 [*]
		ГК	2,2±0,2	2,2±0,2	3,7±0,4 ^{**}	3,2±0,3	1,6±0,2 ^{**}	1,9±0,2	1,9±0,1 [*]	2,0±0,1
Mmax., перф. ед.	12,5±0,4	ОГ	12,6±0,3	12,7±0,1	18,8±0,8 ^{***}	13,1±0,5 ^{***}	9,3±0,4 ^{***}	12,1±0,5 ^{***}	5,1±0,2 ^{***}	11,8±0,5 ^{***}
		ГК	12,5±0,2	12,6±0,1	18,5±0,5 ^{***}	16,4±0,5 ^{**}	9,5±0,3 ^{***}	11,2±0,6 [*]	5,3±0,3 ^{***}	7,0±0,7 [*]
РКК, %	235±20	ОГ	225±20	230±15	146±20 ^{**}	230±10 ^{**}	445±20 ^{***}	250±10 ^{***}	156±20 ^{**}	220±20 [*]
		ГК	230±15	230±20	148±15 ^{**}	180±15	430±20 ^{***}	370±25	158±10 ^{**}	185±10
A _{LF} , перф. ед.	0,93±0,05	ОГ	0,87±0,05	0,92±0,03	1,26±0,05 ^{**}	0,94±0,02 ^{***}	0,57±0,02 ^{***}	0,9±0,04 ^{***}	0,54±0,07 ^{***}	0,89±0,05 ^{***}
		ГК	0,9±0,03	0,91±0,05	1,24±0,03 ^{**}	1,18±0,05	0,58±0,05 ^{***}	0,66±0,05	0,56±0,05 ^{***}	0,63±0,04
A, перф. ед.	0,6±0,03	ОГ	0,58±0,01	0,6±0,01	0,7±0,02 ^{**}	0,61±0,01 ^{***}	0,46±0,03 ^{**}	0,59±0,02 ^{**}	0,38±0,02 ^{***}	0,58±0,03 ^{***}
		ГК	0,59±0,01	0,6±0,01	0,69±0,01 ^{**}	0,65±0,02	0,48±0,02 ^{**}	0,53±0,03	0,37±0,03 ^{***}	0,41±0,04
A _{HF} , перф. ед.	0,2±0,02	ОГ	0,19±0,03	0,2±0,01	0,46±0,03 ^{***}	0,21±0,02 ^{***}	0,3±0,02 ^{**}	0,21±0,01 ^{***}	0,33±0,03 ^{**}	0,22±0,02 ^{**}
		ГК	0,2±0,01	0,19±0,02	0,43±0,05 ^{***}	0,4±0,06	0,29±0,03 [*]	0,26±0,02	0,32±0,04 ^{**}	0,28±0,05
A _{CF} , перф. ед.	0,14±0,03	ОГ	0,14±0,02	0,15±0,03	0,38±0,05 ^{***}	0,16±0,04 ^{**}	0,27±0,03 ^{**}	0,15±0,03 ^{**}	0,25±0,02 ^{**}	0,14±0,03 ^{**}
		ГК	0,15±0,01	0,15±0,02	0,36±0,03 ^{***}	0,3±0,05	0,27±0,02 ^{**}	0,25±0,03	0,24±0,01 ^{**}	0,21±0,03
ИЭМ, %	2,7±0,1	ОГ	2,62±0,1	2,63±0,1	1,5±0,2 ^{***}	2,54±0,1 ^{***}	1,0±0,3 ^{***}	2,5±0,4 ^{**}	0,93±0,3 ^{***}	2,47±0,4 ^{**}
		ГК	2,57±0,1	2,6±0,1	1,5±0,2 ^{***}	1,68±0,2	1,05±0,2 ^{***}	1,37±0,3	1,0±0,2 ^{***}	1,31±0,2
СС, %	3,04±0,3	ОГ	2,98±0,2	3,06±0,1	3,58±0,2	2,86±0,2 [*]	10,38±0,1 ^{***}	3,33±0,1 ^{***}	7,35±0,2 ^{***}	2,8±0,2 ^{***}
		ГК	3,13±0,1	3,06±0,1	3,53±0,3	3,81±0,2	9,64±0,2 ^{***}	8,08±0,8	6,86±0,4 ^{***}	5,38±0,7

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 по сравнению с ГК; # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001 различия до и после лечения в пределах одной группы.

Результаты и обсуждение

При ЛДФ у больных ГБ до лечения преобладали СГТМ и ЗСГТМ. СГТМ наблюдался у 36% (n=30) больных в ОГ и у 35% (n=13) в ГК, а ЗСГТМ у 30% (n=25) и у 27% (n=10) больных, соответственно. Регистрация СГТМ была обусловлена снижением притока крови в МЦР за счет спазма приносящих микрососудов, происходящего в результате выработки локальных вазоконстрикторов, а возникновение ЗСГТМ обусловлено функциональным и структурным разрежением сети МЦ. ГГТМ регистрировался в 25% (n=21) случаев в ОГ и в 27% (n=10) случаев в ГК, что свидетельствует об увеличении числа функционирующих капилляров, способствующих снижению давления на каждый сосуд МЦР в ответ на увеличение сердечного выброса (СВ), является компенсаторной реакцией организма. Реже всего наблюдался НГТМ в 9% (n=7) случаев в ОГ и в 11% (n=4) случаев в ГК. Таким образом, у обследованных больных ГБ была выявлена гетерогенность ГТМ с достоверным увеличением доли патологических: СГТМ, ЗСГТМ и ГГТМ.

При оценке параметров МЦ исходно у всех больных ГБ обнаружены существенные отклонения основных параметров ЛДФ-граммы от нормального уровня (таблица 1). ПМ, отражающий скорость периферического кровотока у больных со СГТМ и ЗСГТМ, оказался достоверно сниженным по сравнению с ГК, что свидетельствует о сниженных компенсаторных возможностях МЦР: уменьшении

числа функционирующих капилляров, замедлении скорости капиллярного кровотока. У больных с ГГТМ, для которого характерен большой приток крови к тканям, отмечалось достоверное повышение ПМ по сравнению со здоровыми.

Показатель СКО, позволяющий определить выраженность нарушений механизмов регуляции тканевого кровотока, был повышен только у больных с ГГТМ, что свидетельствует о более интенсивном включении регуляторных механизмов. У больных с СГТМ и ЗСГТМ отмечалось снижение данного показателя.

При ОП в группе больных с ЗСГТМ и ГГТМ отмечено достоверное снижение РКК, что отражает развитие стаза и застоя в посткапиллярном звене МЦР, а также функциональное и морфологическое разрежение сети артериол и капилляров. Высокий РКК отмечался в группе больных со СГТМ, что обусловлено вазоконстрикторными влияниями на сосуды МЦР.

При анализе АЧС у больных ГБ (таблица 1) при СГТМ и ЗСГТМ имело место достоверное уменьшение A_{LF}. Повышение A_{LF} у больных с ГГТМ, вероятно, обусловлено компенсаторными механизмами, которые выражены на ранних этапах формирования АГ. В норме показатель A_{LF}, связанный с ритмической активностью собственных компонентов МЦР (эндотелий капилляров, прекапиллярные сфинктеры, пути "шунтирующего" кровотока), является преобладающим среди других в спектре

колебаний. Уменьшение амплитуды колебаний свидетельствует о патологических изменениях в микрососудах, в результате чего снижается способность прекапиллярных сфинктеров к активному сокращению. Известно, что LF колебания представляют собой совокупность нескольких видов колебаний: α -ритмы – наиболее медленные ритмы, возникающие при ритмической активности эндотелия капилляров; β -ритмы, обусловленные сокращением прекапиллярных сфинктеров, и γ -ритмы, характеризующие функционирование путей “шунтирующего” кровотока. Наибольший интерес представляют собой α -ритмы, по амплитуде ($A\alpha$) которых можно судить об эндотелиальной функции. У больных ГБ отмечалось достоверное снижение $A\alpha$, что свидетельствует о повреждении эндотелия и уменьшении секреции вазодилататоров. Некоторое повышение $A\alpha$ зафиксировано у больных с ГГТМ, что отражает компенсаторные возможности эндотелия на ранних этапах стабилизации АД.

A_{HF} у больных ГБ была достоверно выше, что, вероятно, обусловлено уменьшением влияния активных колебаний микрокровоотока и превалированием пассивных пульсовых и дыхательных колебаний.

Уровень A_{CF} , характеризующий состояние приносящего артериолярного звена МЦР, был достоверно повышен, что связано, прежде всего, с влиянием повышенного тонуса артериол, нарушениями гемостаза, процессами ремоделирования артериолярно-капиллярного русла – увеличением соотношения медиа/просвет в системе артериол, разрежением артериол и капилляров, а также участием объем-зависимых механизмов, за счет которых при ГБ депонируется избыточное количество крови в венулах, еще более усиливая демпфирующую роль микрососудов в отношении пульсовых колебаний.

Изучали ИЭМ, величина которого отражает соотношение активных и пассивных механизмов регуляции МЦ реакций. Анализ ИЭМ свидетельствует о его достоверном уменьшении, что характеризует преобладание пассивных механизмов регуляции кровотока, преимущественно связанных с респираторно-пульсовыми флуктуациями и вазоконстрикторными влияниями.

При оценке в ОГ показателя СС (реологический фактор) было выявлено его достоверное повышение по сравнению с ГК, что связано со спастическими, стазическими и застойными явлениями в МЦР, которые являются следствием нейрогормонального дисбаланса при нарастании дисфункции эндотелия, увеличении проницаемости сосудистой стенки, ремоделировании микрососудов, гиперактивации симпатоадреналовой системы и снижении СВ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преобладании у больных ГБ спазма микро-

сосудов с явлениями стаза – застоя крови. Выявленное уменьшение роли активных механизмов и увеличение роли пассивных механизмов регуляции МЦ можно объяснить прогрессированием эндотелиальной дисфункции.

После проведенного лечения произошло существенное и достоверное перераспределение ГТМ в ОГ больных, получавших вместе с медикаментозной терапией ВЛОК. В ОГ после лечения увеличилось число пациентов с НГТМ до 68% (n=56) преимущественно за счет уменьшения доли ЗСГТМ до 4% (n=3) и СГТМ до 8% (n=7). Доля ГГТМ снизилась также с 25% до 20% (n=17). Ни у одного пациента в этой группе не произошла трансформация типа ГТМ в ЗСГТМ и СГТМ. В ГК также отмечалось увеличение количества больных с НГТМ, однако в целом, значительных изменений в соотношении гемодинамических типов МЦ не произошло. Доля СГТМ составила 22% (n=8), ЗСГТМ – 8% (n=3), ГГТМ – 38% (n=14) и НГТМ – 32% (n=12).

Изменение структуры ГТМ после лечения у больных ГБ в ОГ можно объяснить регрессом застойно-стазических явлений, уменьшением спастического влияния вазоконстрикторных факторов за счет восстановления клеток эндотелия сосудов и устранения дисбаланса вырабатываемых эндотелием нейрогормонов.

Динамика ПМ в ОГ и ГК после лечения была различной (таблица 1). У больных ОГ с ЗСГТМ и СГТМ после лечения отмечалось достоверное повышение ПМ: у больных с ЗСГТМ ПМ повысился до $5,0 \pm 0,2$ перф. ед. ($p < 0,001$), а с СГТМ до $4,5 \pm 0,3$ перф. ед. ($p < 0,001$); в ГК ПМ достоверно не увеличился и составил $3,9 \pm 0,3$ перф. ед. и $3,1 \pm 0,2$ перф. ед., соответственно. Повышение ПМ отражает увеличение объемного периферического кровотока, что вызвано вазодилатирующим эффектом, улучшением реологических свойств крови.

Снижение исходно повышенного ПМ при ГГТМ произошло в обеих группах и составило $5,6 \pm 0,2$ перф. ед. ($p < 0,001$) в ОГ и $7,9 \pm 0,5$ перф. ед. ($p < 0,01$) в ГК. Снижение ПМ в ГК хотя и носило достоверный характер, но не достигло нормального уровня.

СКО, изначально повышенный у больных с ГГТМ, достоверно снизился в ОГ до $0,33 \pm 0,03$ перф. ед. ($p < 0,001$). В ГК после лечения достоверного снижения не наблюдалось, и показатель СКО составил $0,62 \pm 0,05$ перф. ед. ($p > 0,05$). Исходно сниженный показатель СКО у больных с ЗГТМ и СГТМ после лечения достоверно увеличился только в ОГ до $0,29 \pm 0,03$ перф. ед. ($p < 0,01$) и до $0,29 \pm 0,02$ перф. ед. ($p < 0,01$), соответственно, что свидетельствует о нормализации регуляторных механизмов. В ГК у больных с ЗСГТМ и СГТМ после лечения показатель СКО существенных изме-

нений не претерпел и составил $0,23 \pm 0,03$ перф.ед., и $0,24 \pm 0,02$ перф.ед., соответственно.

Увеличение РКК при проведении ОП под влиянием терапии является важным свидетельством улучшения реактивности микрососудов в ответ на изменения напряжения сдвига в ходе окклюзии. У больных с ЗСГТМ в ОГ после лечения произошло достоверное повышение РКК до 220 ± 20 % ($p < 0,05$), в ГК РКК достоверно не увеличился и составил 185 ± 10 %. У больных ОГ с ГТМ также отмечалось повышение РКК до 230 ± 10 % ($p < 0,01$), в отличие от ГК, где достоверного повышения РКК не наблюдалось – 180 ± 15 %. Достоверное снижение исходно повышенного показателя РКК у больных с СГТМ наблюдалось только у больных ОГ – 250 ± 10 % ($p < 0,001$), в отличие от ГК, где достоверного снижения РКК не отмечалось – 370 ± 25 %. Снижение РКК в группе больных с СГТМ говорит об увеличении количества перфузируемых кровью микрососудов, артериол и капилляров.

При анализе АЧС ЛДФ-граммы после лечения в ОГ выявлено достоверное увеличение A_{LF} у больных с ЗСГТМ до $0,89 \pm 0,05$ перф. ед. ($p < 0,001$) и у больных с СГТМ – до $0,9 \pm 0,04$ перф. ед. ($p < 0,001$), что отражает уменьшение патологических изменений в микрососудах, повышение тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров. В ГК достоверного увеличения A_{LF} не произошло. A_{LF} у больных с ЗСГТМ повысилась лишь до $0,63 \pm 0,04$ перф. ед., а у больных с СГТМ до $0,66 \pm 0,05$ перф. ед. A_{LF} изначально повышенная у больных с ГТМ, после лечения достоверно снизилась до нормальных величин и составила $0,94 \pm 0,02$ перф. ед. ($p < 0,001$) только в ОГ, тогда как в ГК снижение до $1,18 \pm 0,05$ перф. ед. имеет недостоверный характер.

У больных с ЗСГТМ и СГТМ в ОГ после лечения отмечалось достоверное повышение A_a до нормальных величин – $0,58 \pm 0,03$ перф. ед. ($p < 0,001$) и $0,59 \pm 0,02$ перф. ед. ($p < 0,01$), соответственно, в отличие от ГК, где повышение носило недостоверный характер и не достигло нормальных значений – $0,41 \pm 0,04$ перф. ед. и $0,53 \pm 0,03$ перф. ед., соответственно. A_a изначально повышенная у больных с ГТМ после лечения уменьшилась до значений нормы и составила $0,61 \pm 0,01$ перф. ед. ($p < 0,001$) в ОГ и $0,65 \pm 0,02$ перф. ед. в ГК. Нормализация показателя A_a , независимо от типа гемодинамики, в ОГ, вероятно, отражает восстановление функциональной активности эндотелия при воздействии ВЛОК.

Уровень A_{HF} связанный с актом дыхания достоверно снизился после лечения только в ОГ, и составил у больных с ГТМ – $0,21 \pm 0,02$ перф. ед. ($p < 0,001$), с СГТМ – $0,21 \pm 0,01$ перф. ед. ($p < 0,001$) и с ЗСГТМ – $0,22 \pm 0,02$ перф. ед. ($p < 0,01$), что связано с уменьшением нагрузки на артериальное звено МЦР, уменьшением ишемии ткани. В ГК после

лечения достоверного снижения не отмечалось, и A_{HF} составила у больных с ГТМ – $0,4 \pm 0,06$ перф. ед., у больных с СГТМ – $0,26 \pm 0,02$ перф. ед. и у больных с ЗСГТМ – $0,28 \pm 0,05$ перф.ед.

Уровень A_{CF} повышенный до лечения у больных с ГТМ, СГТМ и ЗСГТМ, нормализовался только в ОГ – $0,16 \pm 0,04$ перф. ед. ($p < 0,01$), $0,15 \pm 0,03$ перф. ед. ($p < 0,01$) и $0,14 \pm 0,03$ перф. ед. ($p < 0,01$), соответственно, что характеризует снижение изначально повышенного тонуса артериол, улучшение в системе гемостаза, замедление процессов ремоделирования МЦР. В ГК этот показатель после лечения достоверно не изменился и составил при ГТМ – $0,3 \pm 0,05$ перф. ед., при СГТМ – $0,25 \pm 0,03$ перф. ед. и при ЗСГТМ – $0,21 \pm 0,03$ перф. ед. Увеличение A_{LF} тканевого кровотока, улучшение реакции сосудов МЦР свидетельствуют о восстановлении собственной активности прекапиллярных сфинктеров, улучшении веноартериолярных реакций, так называемая “миогенная” эндотелий-зависимая реакция.

При оценке ИЭМ после лечения у больных ОГ происходило его достоверное повышение при ГТМ до $2,54 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$), при СГТМ до $2,5 \pm 0,4$ % ($p < 0,01$) и при ЗСГТМ до $2,47 \pm 0,4$ % ($p < 0,01$), что связано со снижением пассивных механизмов и превалированием активных механизмов регуляции кровотока. В ГК повышения ИЭМ после лечения не отмечалось, и ИЭМ у больных с ГТМ составил $1,68 \pm 0,2$ %, с СГТМ – $1,37 \pm 0,3$ % и у больных с ЗСГТМ – $1,31 \pm 0,2$ %, что характеризует преобладание пассивных механизмов регуляции кровотока.

Анализ динамики показателя СС после лечения выявил его достоверное снижение только у больных ОГ. Показатель СС в ОГ у больных с СГТМ составил $3,33 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$), у больных с ЗСГТМ – $2,8 \pm 0,2$ % ($p < 0,001$). Уменьшение СС связано с уменьшением спастических, стазических и застойных явлений в МЦР, нормализацией функции эндотелия, уменьшением проницаемости сосудистой стенки, замедлением процессов ремоделирования сосудов МЦР. В ГК достоверного снижения показателя СС не отмечено. При СГТМ показатель СС составил $8,08 \pm 0,8$ %, при ЗСГТМ – $5,38 \pm 0,7$ %.

Заключение

Таким образом, суммируя полученные данные, можно констатировать, что только при включении в комплексное лечение больных ГБ ВЛОК происходит достоверное улучшение состояния МЦ независимо от исходного типа нарушения гемодинамики, главным образом за счет уменьшения явлений спазма приносящих сосудов. Сравнение результатов исследования у больных ГК и ОГ позволяет говорить о патогенетически обоснованном использовании ВЛОК у больных ГБ для коррекции нарушений МЦ, которые способствуют прогрессированию ГБ и стабилизации АД на высоком уровне.

Литература

1. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. Артериальная гипертония и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Профил забол укреп здор 2001; 4: 11–5.
2. Чазова И.Е. Артериальная гипертония. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы. Сердце 2002; 5: 217–9.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 10–5.
4. JNC – VII: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560–71.
5. Маколкин В.И. Микроциркуляция и поражение органов мишеней при артериальной гипертензии. Кардиология 2006; 2: 83–5.
6. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. и др. Микроциркуляция в кардиологии. Москва 2004.
7. Кириченко Л.Л., Шарандак А.П., Цека О.С. и др. Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профил 2005; 4: 21–8.
8. Levy B. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? Circulation 2001; 104: 735–40.
9. Куртаев О.М., Гречкина З.Ф., Хадасевич Л.С. Влияние сероводородной бальнеотерапии на микроциркуляцию при артериальной гипертензии. Вопросы курортол 2004; 4: 4–7.
10. Велижанина И.А., Гапон Л.И., Шабалина М.С., Камалова Н.Н. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения при гипертонической болезни. Клиническая медицина 2001; 1: 41–4.
11. Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. Москва – Тверь 2006.
12. Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное облучение крови. Москва 2003.
13. Козлов В.И., Мач Э.С., Сидоров В.В. Инструкция по применению анализатора лазерного микроциркуляции крови компьютеризированного ЛАКК-02. Москва 2002.

Поступила 02/07–2008

Фармакогенетические аспекты терапии эпросартаном у больных эссенциальной гипертонией узбекской национальности с учетом полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Д.Р. Курбанова*, Н.З. Срождинова, Н.Б. Турсунова, М.Р.Елисеева

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

Pharmacogenetic aspects of eprosartan therapy and polymorphic markers of renin-angiotensin-aldosterone system genes in Uzbek patients with essential arterial hypertension

D.R. Kurbanova*, N.Z. Srozhidinova, N.B. Tursunova, M.R. Eliseeva

Republican Specialized Cardiology Centre. Tashkent, Uzbek Republic

Цель. Изучить антигипертензивную и антиремоделирующую эффективность эпросартана у больных эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) узбекской национальности с учетом полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Материал и методы. В исследование были включены 48 мужчин-узбеков с АГ I-II степенями. Массу миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), его диастолическую функцию – с использованием доплер-ЭхоКГ. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200. Изучение полиморфизмов генов AGT, ACE, AT1R, CYP11B2 проводилось путем амплификации соответствующих участков генов методом полимеразной цепной реакции с соответствующими праймерами. Больным была назначена монотерапия эпросартаном на протяжении 12 недель.

Результаты. На фоне 12-недельной терапии эпросартаном отмечены высокая антигипертензивная эффективность препарата и возможность регрессии гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) с позитивной динамикой его диастолических свойств независимо от носительства I/D полиморфизма гена ACE, M235T полиморфизма гена AGT, A1166C полиморфизма гена AT1R, C344T полиморфизма гена CYP11B2.

Заключение. Антигипертензивная эффективность эпросартана не зависит от носительства полиморфных маркеров генов AGT, ACE, AT1R и CYP11B2. Возможность регрессии ГЛЖ на фоне терапии эпросартаном в большей степени ассоциируется с носительством DD-генотипа I/D полиморфного маркера гена ACE, TT-генотипом M235T полиморфного маркера гена AGT, AA-генотипом A1166C полиморфного маркера гена AT1R и CT-генотипом C344T полиморфного маркера гена CYP11B2.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертония, эпросартан, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Aim. To investigate antihypertensive and anti-remodeling effects of eprosartan in Uzbek patients with essential arterial hypertension (AH), taking into consideration renin-angiotensin-aldosterone system genetic polymorphism.

Material and methods. The study included 48 Uzbek men with Stage I-II AH. Left ventricular (LV) myocardial mass was assessed by echocardiography (EchoCG), LV diastolic function – by Doppler EchoCG. Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes according to standard protocol, using the Diatom™ DNA Prep 200 kit. AGT, ACE, AT1R, and CYP11B2 gene polymorphism was investigated by gene amplification and primer PCR method. Eprosartan monotherapy lasted for 12 weeks.

Results. Twelve-week eprosartan therapy was associated with a good antihypertensive effect, LV hypertrophy regression, and LV diastolic function improvement, regardless of ACE gene I/D polymorphism, AGT gene M235T polymorphism, AT1R gene A1166C polymorphism, or CYP11B2 gene C344T polymorphism.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: cardio@sarkor.uz;
mari.5858@mail.ru
Тел.: +998931723309

[Курбанова Д.Р. (*контактное лицо) – научный сотрудник лаборатории артериальной гипертонии; Срождинова Н.З. – научный сотрудник лаборатории; Турсунова Н.Б. – младший научный сотрудник лаборатории; Елисеева М.Р. – заведующая лабораторией].

Conclusion. Antihypertensive effectiveness of eprosartan was independent of AGT, ACE, AT1R, or CYP11B2 gene polymorphic markers. LV hypertrophy regression during eprosartan treatment was associated with DD genotype of ACE gene I/D polymorphism, TT genotype of AGT gene M235T polymorphism, AA genotype of AT1R gene A1166C polymorphism, and CT genotype of CYP11B2 gene C344T polymorphism.

Key words: Essential arterial hypertension, eprosartan, renin-angiotensin-aldosterone system genes.

Артериальная гипертония (АГ) является широко распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, определяя высокую заболеваемость и смертность. У пациентов с АГ общая смертность в 2–5 раз, а смертность от ССЗ в 2–3 раза выше, чем у людей без АГ [16]. В настоящее время роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии АГ хорошо известна. Компоненты РААС участвуют в регуляции тонуса кровеносных сосудов, поддержании водно-солевого гомеостаза, стимуляции пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов и миокарда. Повышенная активность РААС служит фактором, способствующим гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) независимо от уровня АД [11].

Внедрение молекулярно-генетических методов в кардиологию определило концепцию существенной роли генетических факторов не только в развитии самой АГ, но и в процессах ремоделирования сердца и сосудов. Изучение роли отдельных генов в сердечно-сосудистом ремоделировании привело к определению так называемых генов-кандидатов, т. е. тех генов, чей функционально значимый структурный полиморфизм может послужить причиной развития поражения органов-мишеней при АГ.

Таблица 1

Изменение параметров системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе 12-недельной терапии эпросартаном

Параметры	До лечения (n=48)	p	После лечения (n=48)
САД, мм рт.ст.	155,83±16,09	0,000	127,29±8,18
ДАД, мм рт.ст.	99,17±8,46	0,000	80,21±3,85
АДср. мм рт.ст.	118,06±10,54	0,000	95,83±4,37
ЧСС, уд./мин	74,46±12,66	нд	73,21±9,84
ТМЖП, см	1,21±0,17	0,000	1,17±0,17
ТЗСЛЖ, см	1,26±0,15	0,000	1,23±0,15
КДР, см	5,15±0,40	0,000	5,04±0,40
КСР, см	3,17±0,35	0,013	3,09±0,40
ОТС, %	48,26±6,50	нд	47,94±6,64
ММЛЖ, г	310,61±75,61	0,000	285,71±72,33
ИММЛЖ, г/м ²	154,73±34,77	0,000	142,35±30,81
КДО/ММЛЖ	0,42±0,07	0,000	0,44±0,08
ГЛЖ (% лиц)	75%	нд	54,2%
Е, м/сек	0,63±0,15	0,029	0,68±0,13
А, м/сек	0,56±0,12	нд	0,59±0,13
Е/А, усл.ед.	1,15±0,31	нд	1,18±0,23
Е/А<1,0 (% лиц)	43,7%	0,015	18,7%
ВИР, мс	110,00±30,00	0,000	100,00±30,00

Примечание: p – достоверность различий между группами; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ОТС – относительная толщина стенок.

В качестве генов-кандидатов АГ могут рассматриваться гены, кодирующие основные компоненты РААС, т. к. изменение активности РААС является важным звеном в патогенезе АГ.

В настоящее время на фармацевтическом рынке существует более ста препаратов, способных бороться с “эпидемией” АГ; разработано множество рекомендаций по ее контролю. Однако окончательный выбор терапии остается эмпирическим. Снижение АД до целевых уровней достигается только у четверти больных, получающих антигипертензивную терапию (АГТ). Это частично можно объяснить гетерогенностью реакции на АГТ и спектром нежелательных побочных эффектов, которые способствуют снижению приверженности больных терапии. Разновидность реакции на АГТ вызывает большой интерес к фармакогенетическим исследованиям, изучающим широко применяемые классы антигипертензивных препаратов (АГП): диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) и антагонисты кальция (АК).

Целью настоящего исследования явилось изучение антигипертензивной и антиремоделирующей эффективности эпросартана у больных эссенциальной АГ узбекской национальности с учетом полиморфизмов генов РААС: ген ангиотензиногена (AGT), ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ген рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1R), ген альдостерон-синтазы (CYP11B2).

Материал и методы

В исследование были включены 48 больных АГ I-II степеней (ст.) согласно классификации ESH/ESC 2003; средний возраст пациентов – 47,1±8,2 лет; средняя длительность АГ – 5,9±3,8 лет.

Больным была назначена монотерапия эпросартаном продолжительностью 12 недель. Начальная доза эпросартана составила 600 мг/сут. В последующем дозу титровали каждые 2 недели до достижения целевых значений систолического (САД) < 140 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) < 90 мм рт.ст., либо снижения АДср. на ≥10%. Максимальная доза эпросартана составила 1200 мг/сут. в два приема: утром и вечером с 12-часовым интервалом. Обследование проводилось до и после 12-недельной терапии.

Параметры центральной гемодинамики и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оценивались, используя М-режим эхокардиографии (ЭхоКГ) по методу Американской ассоциации эхокардиографии. ГЛЖ определяли на основании расчета ММЛЖ по методу Penn convention [4] и ее индексированной к площади поверхности тела величины – индекса ММЛЖ

(ИММЛЖ). Для оценки систолической функции ЛЖ определены следующие показатели: конечно-диастолический, конечно-систолический объемы (КДО и КСО) по формуле Teicholtz LE, et al. [15], фракция выброса (ФВ). Диастолическая функция сердца оценивалась по доплер ЭхоКГ индексам: время изоволюмического расслабления (ВИР), пиковые скорости раннего (РЕ) и предсердного (РА) наполнения и их соотношение (РЕ/РА).

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО “Лаборатория ИзоГен”).

Изучение полиморфизмов генов AGT, ACE, AT1R, CYP11B2 проводили путем амплификации соответствующих участков генов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с соответствующими праймерами.

M235T полиморфные сегменты гена AGT были амплифицированы с учетом следующей последовательности праймеров:

5' – CCG TTT GTG CFG GGC CTG GCT CTCT-3'
5' – CAG GGT GCT GTC CAC ACT GGA CCCC-3'

Для идентификации аллелей применялась рестриктаза Tth 111I (1 ед/мкл). Номенклатура аллелей: 235M – 303 п.н., 235T – 279 п.н. [14].

Для оценки I/D-полиморфизма гена использовалась следующая последовательность праймеров:

5' – CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TC-3'
5' – GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'

Номенклатура аллелей была следующей: аллель I (490 п.н.) – наличие (инсерция) Alu – повтора, аллель D (190 п.н.) – его отсутствие (делеция) [3].

Для оценки A1166C полиморфизма гена AT1R последовательность праймеров была следующей:

5' – CCTGCACCAT-GTTTGTGAGGTTGAGT GAC-3'
5' – AAAATAACAGGACA-AAAGCAGGCTAGG GAG -3'

Для идентификации аллелей использовали рестриктазу BstDEI.

Номенклатура аллелей: 1166A – 352 п.н., 1166C – фрагменты из 114 п.н. и 238 п.н. [1].

C344T полиморфные сегменты гена CYP11B2 были амплифицированы с учетом следующей последовательности праймеров:

5' – CAG GAG GAG ACC CCA TGT GAC-3'
5' – CCT CCA CCC TGT TCA GCCC-3'

Номенклатура аллелей: 344T аллель – 273 п.н., 344C аллель – 202 п.н. и маленькие фрагменты в обоих случаях [5].

При статистической обработке полученных результатов использовали стандартные программы из пакета “Microsoft Office Excel-2003” и “Biostatistics” для Windows (версия 4.03). Оценивалось соответствие числовых данных нормальному закону распределения. Определяли: выборочное среднее арифметическое \bar{X} ; выборочное среднее квадратичное (стандартное) отклонение – SD; результаты представлены $\bar{X} \pm SD$. При нормальном распределении для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых параметров использовали t-критерий Стьюдента (2 группы) или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением критерия F (> 2 группы); для оценки зависимых параметров, использовали парный критерий Стьюдента. При малых объемах выборки и несоответствии числовых данных нормальному закону распределения применяли критерии Манна-Уитни и Уилкоксона. Для анализа достоверности различий между качественными признаками принимали критерий χ^2 .

Результаты

В процессе исследования оценена антигипертензивная эффективность эпросартана, а также возможность регрессии ГЛЖ, его диастолической дисфункции (ДД) на фоне 12-недельной терапии у 48 больных. Побочные эффекты терапии во всех случаях отсутствовали. В целом по группе среднесуточная доза эпросартана составила $693,75 \pm 232,84$ мг (таблица 1). Целевые уровни САД были достигнуты у 81,2%, ДАД – 93,7%, САД и ДАД одновременно – 79,17%. Степень снижения САД составила $18,09 \pm 7,24\%$, ДАД – $18,65 \pm 6,82\%$, АДср. – $18,47 \pm 6,23\%$. Частота сердечных сокращений

Таблица 2

Изменение параметров системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе терапии эпросартаном с учетом I/D полиморфизма гена ACE

Параметры	DD-генотип (n=12)	ID-генотип (n=24)	I-генотип (n=12)	I-аллель (n=48)	D-аллель (n=48)
САД, мм рт.ст.	<u>155,0±13,1</u> 129,1±7,9*	<u>155,8±17,9</u> 125,8±8,8*	<u>156,6±16,1</u> 128,3±7,1*	<u>156,2±16,7</u> 127,1±7,9*	<u>155,4±15,4</u> 127,5±8,3*
ДАД, мм рт.ст.	<u>98,3±8,3</u> 80,8±2,9*	<u>99,1±8,8</u> 79,1±4,0*	<u>100,0±8,5</u> 81,7±3,9*	<u>99,5±8,6</u> 80,4±4,1*	<u>98,7±8,4</u> 80,1±3,5*
Δ САД, %	-16,2±6,8	-18,6±6,6	-17,5±7,1	-18,1±6,7	-17,4±6,7
Δ ДАД, %	-17,3±6,2	-19,7±6,2	-17,7±8,6	-18,7±7,4	-18,5±6,2
ММЛЖ, г	<u>330,9±48,3</u> 299,2±53,4^	<u>308,7±94,8</u> 284,9±88,1*	<u>294,1±50,4</u> 273,7±53,8	<u>301,4±75,1</u> 279,3±72,0*	<u>319,8±74,9</u> 292,1±72,*
ИММЛЖ, кг/м ²	<u>160,4±23,8</u> 145,2±26,7^	<u>153,5±38,8</u> 141,7±36,3*	<u>151,4±23,2</u> 140,7±23,8^	<u>152,5±31,5</u> 141,2±30,2*	<u>156,9±31,9</u> 143,5±31,3°
ДИММЛЖ, %	-9,8±4,9	-7,4±7,0	-7,0±6,8	-7,22±6,8	-8,6±6,1
ВИР, м/с	<u>121,0±33,5</u> 102,0±17,5*	<u>110,8±32,0</u> 96,1±29,9^	<u>115,5±35,0</u> 100,0±41,8^	<u>112,9±32,9</u> 98,8±34,6*	<u>115,6±32,3</u> 98,8±24,7*
Е/А, усл.ед.	<u>1,22±0,36</u> 1,18±0,31	<u>1,19±0,33</u> 1,24±0,18	<u>1,10±0,24</u> 1,06±0,19	<u>1,15±0,29</u> 1,15±0,20	<u>1,16±0,34</u> 1,21±0,25

Примечания: в числителе представлены значения параметров до лечения, в знаменателе – после лечения; * – $p=0,000$, ^ – $p<0,02$, ° – $p=0,04$ – достоверность различий до и после лечения внутри каждой группы; Δ – изменение показателя.

Таблица 3

Изменение параметров системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе терапии эпросартаном с учетом M235T полиморфизма гена AGT

Параметры	MM-генотип (n=8)	MT-генотип (n=35)	TT-генотип (n=6)	M-аллель (n=51)	T-аллель (n=45)
САД, мм рт.ст.	162,5±17,5	155,4±16,1	148,0±10,9	157,6±16,5	153,8±15,2
ДАД, мм рт.ст.	130,0±9,2 [^]	127,1±8,2*	124,0±5,5 [°]	128,0±8,5*	126,4±7,7*
Δ САД, %	-19,5±6,4	-17,6±6,9	-15,9±6,5	-18,2±6,7	-17,3±6,7
Δ ДАД, %	-19,1±6,1	-18,8±7,3	-16,4±4,8	-18,9±6,8	-18,3±6,8
ММЛЖ, г	275,9±51,9	322,6±81,6	282,2±34,2	307,9±75,9	313,6±75,1
ИММЛЖ, г/м ²	255,4±39,6 [^]	296,7±79,7 [^]	256,7±27,3 [^]	283,7±71,7*	287,9±73*
Δ ИММЛЖ, %	140,9±21,9	160,0±34,2	139,7±13,0	154,0±31,8	166,4±37,1
ВИР, м/с	130,6±16,4 [^]	147,1±33,8 [^]	127,6±14,9 [^]	141,9±30,2*	155,7±34*
Δ ВИР, %	- 6,8±4,8	- 8,0±7,0	- 8,6±5,9	- 7,7±6,3	- 8,2±6,6
Е/А, усл.ед.	121,4±21,1	115,8±34,0	90,0±31,6	117,5±30,3	110,5±34,4
	107,1±19,8 [^]	99,0±32,1 [^]	77,5±20,6 [^]	101,6±28,7*	94,6±30,6*
	1,18±0,35	1,14±0,29	1,21±0,44	1,15±0,30	1,15±0,32
	1,25±0,20	1,15±0,23	1,26±0,29	1,186±0,22	1,20±0,15

Примечания: в числителе представлены значения параметров до лечения, в знаменателе – после лечения; * – p=0,000, ^ – p<0,02, ° – p<0,062 – достоверность различий до и после лечения внутри каждой группы; Δ – изменение показателя.

(ЧСС) достоверно не менялась: от 74,46±12,66 уд./мин. до 73,21±9,84 уд./мин. В целом отмечено достоверное уменьшение ММЛЖ на 24,9±21,11 г, что соответствовало снижению ИММЛЖ на 7,91±6,49%. Такая динамика ассоциировалась с достоверным уменьшением степени концентрической трансформации ЛЖ, оцениваемой по динамике КДО/ММЛЖ, от 0,42±0,07 до 0,44±0,08 (p=0,0002). Анализ динамики диастолического спектра ЛЖ указывал на увеличение РЕ (пик Е) от 0,63±0,15 до 0,68±0,13 м/с (p=0,029), при этом средние значения соотношения Е/А оставались без существенной динамики, однако имело место уменьшение более чем в 2 раза количества больных с гипертрофическим типом ДД ЛЖ. Отмечено улучшение релаксационных свойств ЛЖ по динамике ВИР от 110,0±30,0 мс до 100,0±30,0 мс (p=0,000).

Оценивались возможные особенности антигипертензивной и органопротективной эффективности

эпросартана с учетом исследуемых полиморфизмов генов AGT, ACE, AT1R, CYP11B2.

Следует отметить, что исходные значения параметров системной и внутрисердечной гемодинамики достоверно не различались по группам больных с носительством различных генотипов и аллелей (таблицы 2–5).

Отмечено, что у больных АГ антигипертензивная эффективность эпросартана не ассоциировалась с тем или иным генотипом I/D полиморфного маркера гена ACE: ΔСАД – -16,2% у носителей II-генотипа; -18,6% у носителей ID-генотипа; -17,5% у носителей DD-генотипа; ΔДАД: -17,3%; -19,7%; -17,7%, соответственно (таблица 2). Возможность регрессии ГЛЖ на фоне терапии эпросартаном была несколько большей у носителей DD-генотипа (-9,8%) по сравнению с носителями II-генотипа (-7,0%). Во всех случаях было отмечено улучшение релаксационных свойств

Таблица 4

Изменение параметров системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе терапии эпросартаном с учетом A1166C полиморфизма гена AT1R

Параметры	AA-генотип (n=31)	AC+CC-генотип (n=17)	A-аллель (n=77)	C-аллель (n=19)
САД, мм рт.ст.	155,5±17,3	156,5±14,1	155,4±16,4	157,4±14,5
ДАД, мм рт.ст.	126,8±8,3*	128,2±8,1*	127,0±8,3*	128,4±7,6*
Δ САД, %	99,7±9,1	98,2±7,3	99,3±8,6	98,4±7,6
Δ ДАД, %	80,0±4,5*	80,6±2,4*	80,1±4,1*	80,5±2,3*
ММЛЖ, г	-17,8±7,7	-17,7±4,8	-17,7±7,1	-18,0±5,2
ИММЛЖ, кг/м ²	-19,2±7,5	-17,6±5,5	-18,8±7,0	-17,8±5,9
Δ ИММЛЖ, %	306,3±65,4	318,5±93,2	308,9±71,9	317,3±89,1
ВИР, м/с	280,1±61,9*	295,9±89,4*	282,9±68,5*	296,9±85,5*
Δ ВИР, %	150,7±28,7	162,1±36,5	152,7±30,2	162,8±36,4
Е/А, усл.ед.	137,7±27,2*	150,7±35,8*	139,8±28,9*	152,4±35,9*
	-8,3±7,0	-7,1±5,4	-8,3±6,6	-6,4±5,5
	110,0±20,0	120,0±40,0	125,0±48,0	112,0±28,0
	90,0±30,0*	110,0±40,0*	113,0±47,0*	94,1±32,0*
	1,15±0,34	1,16±0,27	1,17±0,27	1,152±0,32
	1,17±0,23	1,20±0,23	1,20±0,24	1,18±0,23

Примечания: в числителе представлены значения параметров до лечения, в знаменателе – после лечения; * – p=0,000 – достоверность различий до и после лечения внутри каждой группы; – изменение показателя.

Таблица 5

Изменение параметров системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе терапии эпросартаном с учетом С344Т полиморфизма гена СYP11B2

Параметры	ТТ-генотип (n=23)	СТ-генотип (n=18)	СС-генотип (n=7)	Т-аллель (n=64)	С-аллель (n=32)
САД, мм рт.ст.	159,6±17,7	153,3±15,7	150,0±8,1	157,8±17,1	151,9±12,8
ДАД, мм рт.ст.	129,1±7,9*	125,0±8,6*	127,1±7,5#	127,9±8,2*	125,9±7,9*
Δ САД, %	100,9±9,4	98,3±7,8	95,7±5,3	100,1±8,9	97,2±6,8
Δ ДАД, %	80,4±3,7*	80,5±4,1*	78,6±3,8*	80,4±3,7*	79,7±4,0*
ММЛЖ, г	-18,5±6,9	-17,9±7,3	-15,1±4,6	-18,3±6,9	-16,7±6,3
ИММЛЖ, кг/м ²	-19,6±7,9	-17,7±6,2	-17,8±4,6	-19,1±7,4	-17,7±5,4
ВИР, м/с	311,8±51,2	310,0±99,2	308,1±85,3	311,3±66,9	309,2±90,6
Е/А, усл.ед.	289,1±50,5*	280,6±94,9*	287,9±77,1^	286,7±65,0~	283,8±85,2
	157,5±25,6	149,8±37,5	158,3±37,3	155,3±29,1	153,5±36,4
	146,2±26,5*	135,3±35,1*	147,9±33,5^	143,1±29,1†	140,8±33,9
	-7,38±5,8	-9,3±8,0	-6,4±3,3	-7,8±6,5	-8,0±6,5
	120,0±40,0	110,0±30,0	100,0±30,0	105,1±27,7	119,1±33,7
	110,0±40,0*	100,0±20,0*	90,0±20,0§	91,0±19,1*	102,2±33,6*
	1,08±0,26	1,33±0,32	0,96±0,28	1,16±0,34	1,15±0,30
	1,09±0,22	1,31±0,22	1,13±0,15	1,23±0,21	1,16±0,24

Примечания: в числителе представлены значения параметров до лечения, в знаменателе – после лечения; * – p=0,000, ^ – p=0,009, # – p=0,008, ° – p=0,007, ~ – p=0,037, † – p=0,019, § – p=0,013 – достоверность различий до и после лечения внутри каждой группы; Δ – изменение показателя.

ЛЖ по динамике ВИР. При этом следует отметить, что все анализируемые параметры на протяжении лечения не имели достоверных межгрупповых различий.

Анализ антигипертензивной эффективности эпросартана с учетом M235T-полиморфного маркера гена AGT показал что, препарат был высоко эффективным независимо от носительства различных генотипов M235T-полиморфного маркера гена AGT (таблица 3): ΔСАД – 17,1% у носителей ММ-генотипа; -17,7% у носителей МТ-генотипа; -15,9% у носителей ТТ-генотипа; ΔДАД – 17,9%, -18,8% и -16,4%, соответственно. При этом отмечена возможность заметного снижения ММЛЖ/ИММЛЖ у носителей так называемого “повреждающего” ТТ-генотипа. Во всех случаях улучшились релаксационные свойства ЛЖ по динамике ВИР. Следует отметить, что все анализируемые параметры на протяжении лечения не имели достоверных межгрупповых различий.

Антигипертензивная эффективность эпросартана также не зависела от носительства A1166C полиморфного маркера гена AT1R (таблица 4). У больных с AA-генотипом A1166C полиморфного маркера гена AT1R отмечена достоверная регрессия ГЛЖ со снижением ИММЛЖ на 8,3%, что было несколько более существенным по сравнению с динамикой ИММЛЖ (-7,1%) у носителей AC+CC-генотипов. Во всех случаях наблюдали улучшение релаксационных свойств ЛЖ по динамике ВИР. Следует отметить, что все анализируемые параметры на протяжении лечения не имели достоверных межгрупповых различий.

Наблюдалась высокая антигипертензивная эффективность эпросартана в течение 12-недельной терапии у всех носителей генотипов С344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 (таблица 5). Анализ регрессии ГЛЖ на фоне терапии эпросартаном с учетом С344Т полиморфизма гена СYP11B2 показал возможность достоверного снижения ИММЛЖ

у носителей как Т, так и С-аллелей, при этом наибольшая степень регрессии ГЛЖ (-9,3%) была достигнута у СТ-гетерозигот. Именно у СТ-гетерозигот отмечено значительное снижение числа больных с исходной ГЛЖ почти в 2 раза с нормализацией диастолического наполнения. Малочисленность носителей СС-гомозигот затрудняет сделать четкие выводы по антиремоделлирующему эффекту эпросартана в данном случае. По всем генотипам и аллелям отмечено улучшение релаксационных свойств ЛЖ по динамике ВИР. Следует отметить, что все анализируемые параметры на протяжении лечения не имели достоверных межгрупповых различий.

Обсуждение

До настоящего времени выбор терапии во многом остается эмпирическим. В соответствии с новыми Европейскими рекомендациями по АГ 2007 ингибиторы РААС рассматриваются в качестве ведущих классов АГП по контролю АД, органопroteкции и позитивным метаболическим воздействиям [2]. Аспекты фармакогенетики, в частности БАР, нашли отражение в ряде исследований, среди которых наиболее часто анализируется исследование SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol).

В исследовании SILVHIA [7] было показано, что ответ на терапию ирбесартаном меняется в зависимости от генотипов I/D полиморфизма гена ACE и С344Т полиморфизма гена СYP11B2, но не зависит от полиморфизмов (M235T, G-6A, T174M) гена AGT и A1166C полиморфизма гена AT1R [6,8]. У лиц, гомозиготных по I-аллелю I/D полиморфизма гена ACE, частота ответа на ирбесартан составила 89% (снижение ДАД ≥ 10 мм рт.ст.), тогда как у лиц с D-аллелем – 42%. Различия в ответе ДАД были статистически достоверными (p=0,0096) [8]. В другом исследовании приводятся результаты иного рода

[13]. Среди 116 больных АГ, принимавших кандесартан в течение 4 недель, лица, гомозиготные по D-аллелю, имели тенденцию к повышению ответа по достижению ДАД \leq 85 мм рт.ст.: DD-45%, ID-33%, II-16% ($p=0,113$). Однако различия не носили достоверный характер, и они не подтверждают результаты исследования SILVHIA.

Полученные данные по ответу на БАР в зависимости от C344T полиморфизма гена CYP11B2 также разноречивые. В исследовании SILVHIA T-аллель ассоциировался с высоким ответом САД на прием ирбесартана в дозе 150 мг/сут. — ТТ: -21 ± 18 мм рт.ст.; ТС: -17 ± 19 мм рт.ст.; СС: -0 ± 19 мм рт.ст. ($p=0,02$), однако по ответу ДАД различия отсутствовали [6]. В противоположность этому пациенты с СС-генотипом имели более выраженный ответ — достижение ДАД \leq 85 мм рт.ст. — 65%, чем пациенты с ТС (34%) или ТТ (21%) генотипами ($p=0,005$). В исследовании SILVHIA изучали влияние полиморфизмов на снижение ММЛЖ. Пациенты с ТМ генотипом T174M полиморфного маркера гена AGT ответили большим снижением ММЛЖ на прием ирбесартана — ТМ: -23 ± 31 г/м² и ТТ: $+0,5\pm 18$ г/м² ($p=0,005$) независимо от снижения АД. Носители T-аллеля M235T полиморфного маркера гена AGT и AC-генотипа A1166C полиморфного маркера гена AT1R отреагировали большим снижением ММЛЖ на терапию ирбесартаном — АА: $-0,1\pm 19$ г/м²; АС: -18 ± 30 г/м² ($p=0,02$) независимо от снижения АД. Эти полиморфизмы не ассоции-

ровались с изменением ММЛЖ во время лечения ателололом [10]. К настоящему моменту исследование SILVHIA остается самым широким проспективным исследованием, в котором прослежена ассоциация реакции на терапию БАР с носительством полиморфных маркеров генов РААС [9]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности эпросаратана и возможности кардиопротекции независимо от носительства полиморфных маркеров основных генов РААС.

Несмотря на то, что гены, контролирующие функционирование РААС, вселяют некоторую надежду на разъяснение variability ответа на фармакотерапию, однако к настоящему времени ни один из исследованных их полиморфизмов не отличается четкой корреляцией с эффектами БАР [12].

Выводы

Высокая антигипертензивная эффективность эпросаратана не зависит от носительства полиморфных маркеров генов AGT, ACE, AT1R и CYP11B2.

В процессе 12-недельной терапии эпросартаном отмечается возможность снижения ММЛЖ с достоверным улучшением релаксационных свойств ЛЖ, независимо от носительства I/D полиморфизма гена ACE, M235T полиморфизма гена AGT, A1166C полиморфизма гена AT1R, C344T полиморфизма гена CYP11B2.

Литература

1. Минушкина Л.О., Затеишиков Д.А., Кудряшова О.Ю., и др. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 1: 20–4.
2. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1462–536.
3. Cambian F, Poirier O, Lecerc F, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme in a potent risk factor for myocardial infarction. Nature 1992; 359: 641–4.
4. Devereux RB, Reichek N. Echocardiography determination of left ventricular mass in man; anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613–8.
5. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, et al. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. Circulation 1998; 97: 569–75.
6. Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. Am J Hypertens 2004; 17(1): 8–13.
7. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. Am J Hypertens 2002; 15(5): 389–93.
8. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al; Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19(10): 1783–7.
9. Liljedahl U, Karisson J, Melhus H, et al. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. Pharmacogenetics 2003; 13: 7–17.
10. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. J Hypertens 2001; 19(6): 1167–76.
11. Mazzolai L, Nesselberger J, Anbert J, et al. Blood pressure independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. Hypertension 1998; 6: 1324–30.
12. Mellen PB, Herrington DM. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. J Hypertens 2005; 23: 1311–25.
13. Ortlev JR, Hanrath P, Mevissen V, et al. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan. Eur J Pharmacol 2002; 445: 151–2.
14. Russ AP, Maez W, Ruzicka V, et al. Rapid detection of the hypertension associated Met235Agt; Thr allele of the human angiotensinogen gene. Hum Mol Genet 1993; 2: 609–10.
15. Teichholtz LE, Kruehen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determination. Am J Cardiol 1976; 37: 7–11.
16. Yusuf S, Reddy S, Ounpun S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part 1: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation 2001; 104: 2746–53.

Поступила 28/01–2009

Клинико-фармакоэкономическая оценка ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и эналаприла у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию

Ю.М. Лопатин^{1*}, Е.П. Дронова²

¹Волгоградский государственный медицинский университет; ²Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

Clinical and pharmaco-economic assessment of ACE inhibitors perindopril and enalapril in coronary heart disease patients after coronary artery bypass graft surgery

Yu.M. Lopatin^{1*}, E.P. Dronova²

¹Volgograd State Medical University; ²Volgograd Region Cardiology Centre. Volgograd, Russia

Цель. Дать клинико-фармакоэкономическую оценку длительного применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и эналаприла у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с коронарным шунтированием (КШ).

Материал и методы. 250 пациентов с ИБС были включены в открытое, проспективное, рандомизированное, клиническое исследование. I группе больных (n=125) назначали периндоприл, II группе (n=125) – эналаприл. Длительность наблюдения составила 3 года после выполнения КШ. Все больные получали стандартную терапию ИБС.

Результаты. По сравнению с эналаприлом для длительного приема периндоприла были характерны: улучшение систолической функции левого желудочка, повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение частоты ишемических эпизодов.

Заключение. Назначение периндоприла пациентам с ИБС после КШ по сравнению с эналаприлом имеет очевидные преимущества, в т.ч. с точки зрения более низких материальных затрат на лечение данной категории пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, периндоприл, эналаприл.

Aim. To perform clinical and pharmaco-economic assessment of long-term therapy with ACE inhibitors perindopril and enalapril in coronary heart disease (CHD) patients after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Material and methods. This prospective, randomized clinical trial included 250 CHD patients. Group I (n=125) received perindopril, Group II (n=125) – enalapril. The follow-up period lasted for three years after CABG intervention. All participants received standard CHD therapy.

Results. Comparing to enalapril, perindopril demonstrated improved left ventricular systolic function, increased physical stress tolerance, and reduced frequency of ischemic episodes.

Conclusion. In CHD patients after CABG, perindopril therapy is more clinically efficient and cost-effective than enalapril treatment.

Key words: Coronary heart disease, coronary artery bypass graft surgery, perindopril, enalapril.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: lopatin@vlpost.ru

[¹Лопатин Ю.М. (*контактное лицо) – заведующий кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ, ²Дронова Е.П. – врач-кардиолог].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) по праву занимают свое место среди препаратов, способных улучшить прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). ИАПФ продемонстрировали способность снижать смертность при хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемической этиологии [1, 2], остром инфаркте миокарда (ОИМ) [3–5], а также у больных ИБС со стабильным течением [6,7].

Известно, что для ИАПФ характерна многосторонность действия. Среди их позитивных эффектов можно выделить антиатеросклеротическое влияние препаратов, их способность снижать пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, улучшать функцию эндотелия сосудов, предупреждать разрыв атеросклеротических бляшек, влиять на систему фибринолиза, активацию цитокинов, снижать активность нейрогуморальных систем, оказывать антиокислительное действие и целый ряд других эффектов. В какой степени эти эффекты могут оказаться полезными у больных ИБС в ранние сроки назначения ИАПФ после коронарного шунтирования (КШ), тем более что сама по себе процедура КШ сопровождается повреждением и дисфункцией эндотелия коронарных артерий (КА) и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8–11]?

Изучению возможности применения ИАПФ у пациентов ИБС, перенесших КШ, был посвящен ряд рандомизированных, клинических испытаний (РКИ), результаты которых оказались неоднозначными [12–14]. В одних из них: QUO VADIS (QUinapril On Vascular Ace and Determinants of Ischemia) [12] и APRES (Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularization Study) [13] были продемонстрированы позитивные эффекты ИАПФ, в другом – РКИ IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post bypass Graft via Inhibition of angiotensin converting Enzyme) [14], наоборот, отсутствие преимуществ очень раннего назначения ИАПФ больным ИБС после КШ. В этой связи целью настоящего исследования стала клинико-фармакоэкономическая оценка применения ИАПФ периндоприла и эналаприла у пациентов с ИБС, подвергнутых КШ.

Материал и методы

В открытое, проспективное, рандомизированное исследование были включены 250 больных ИБС (230 мужчин, 20 женщин) в возрасте 33–68 лет (средний возраст $54,4 \pm 8,1$), находившихся на стационарном лечении в кардиохирургическом и кардиологическом отделениях Волгоградского областного кардиологического центра (ВОКЦ), а затем наблюдавшихся в реабилитационном отделении поликлиники этого же учреждения. Показаниями к КШ у больных ИБС, включенных в исследование, явились сохраняющиеся приступы стенокардии на фоне комбинированной антиангинальной терапии, многососудистое поражение коронарного русла, гемоди-

намически значимое поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Средний функциональный класс (ФК) тяжести стабильной стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов составил $2,9 \pm 0,2$, а средний ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) – $2,2 \pm 0,1$.

Пациенты с ИБС, подвергнутые КШ, были рандомизированы “методом конвертов” на две группы. В первую группу (I) вошли 125 больных; 118 мужчин и 7 женщин, средний возраст $55 \pm 1,3$ лет и давность заболевания в среднем $4,67 \pm 0,2$ года, которым в послеоперационном периоде назначали ИАПФ периндоприл (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция). Во вторую группу (II) были включены 125 пациентов с ИБС; 112 мужчин и 13 женщин, средний возраст $55,6 \pm 2,1$ лет, давность заболевания – $5,6 \pm 0,8$ лет, которые в послеоперационном периоде принимали эналаприл (Эналаприл, ЗАО “Макиз-Фарма”, Россия). Назначение ИАПФ периндоприла и эналаприла в стартовых дозах 2 мг/сут. и 5 мг/сут. соответственно, продолжалось в течение 7 дней после КШ. Продолжительность наблюдения составила 3 года, в течение которых больные продолжили принимать сравнимые ИАПФ. Целевыми дозами изучаемых ИАПФ были 8 мг/сут. для периндоприла и 20 мг/сут. эналаприла. Пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию основного заболевания. Выбор лекарственных препаратов и их дозировок осуществлялся в соответствии с утвержденными внутрибольничными стандартами ведения таких больных, при этом допускался прием препаратов, предназначенных для лечения сопутствующих заболеваний в процессе предоперационной подготовки. Регистрировались сведения о дозе и кратности назначения этих медикаментов.

Затраты на лечение больных рассчитывались на основании стоимости койко-дня, лабораторного и инструментального обследования, оперативных вмешательств, амбулаторных визитов. Данные определялись по базовому тарифу цен Волгоградского Территориального фонда обязательного медицинского страхования и по ценам на платные услуги ВОКЦ, утвержденным Областным комитетом здравоохранения при администрации Волгоградской области на момент окончания каждого года с учетом коэффициента дефлятора в соответствии с Приказами Минэкономразвития РФ. Затраты на лечение пациентов с использованием таких групп препаратов как β -адреноблокаторов (β -АБ), нитратов, антагонистов кальция (АК), аспирина, нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов при условии выполнения КШ рассчитывались на конец каждого года исследования по данным прайс-листа компании “Протек” и розничным ценам на лекарственные средства в аптечной сети (аптека “Волгофарм”, “Пересвет”, “аптека 36,6”).

Для определения затратной эффективности в послеоперационном периоде использовали коэффициент затраты/эффективность $K_{ce} = C/E$. Анализ затраты/полезность определяли, применяя критерий соотношения количества лет продленной жизни к ее качеству – QALY (Quality-Adjusted-Life-Years).

Коронароангиография (КАГ) выполнялась на установке “VICOR” фирмы “SIEMENS” (Германия). При анализе коронарограммы определяли локализацию и степень поражения коронарной артерии (КА), гемодинамически значимыми считали сужение просвета КА $\geq 50\%$.

Структурно-функциональные параметры сердца оценивались с помощью эхокардиограммы (ЭхоКГ) на аппарате "ACUSON 128 XP/10 m" (США). Помимо определения стандартных показателей систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ), рассчитывали величину миокардиального стресса ЛЖ (МСЛЖ) по формуле: $МСЛЖ = САД \cdot КСР / (4 \cdot ТЗСЛЖс) \cdot (1 + ТЗСЛЖс / КСР)$, где САД – систолическое артериальное давление, КСР – конечно-систолический размер ЛЖ, ТЗСЛЖс – толщина задней стенки ЛЖ в систолу. Проба с физической нагрузкой (ФН) проводилась на велоэргометре (ВЭМ) фирмы "Marquette Hellige" (Германия) по протоколу "Французский стандарт".

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ Microsoft XN, StatSoft Statistica 6.0, программы BIOSTAT. Проводился дисперсионный анализ повторных измерений. Для определения степени значимости переменной в отношении непрерывных показателей использовался t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, для дискретных показателей – критерий χ^2 . Изменения считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-демографические характеристики пациентов с ИБС, включенных в исследование, представлены в таблице 1. По большинству анализируемых параметров достоверные отличия между больными, принимающими периндоприл (группа I) и пациентами, включенными в группу эналаприла (группа II), отсутствовали. Исключение составили лишь достоверно большая частота случаев предшествующей транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) со стентированием в I группе – 10 случаев по сравнению с 3 выполненными процедурами во II группе.

По данным КАГ не было выявлено достоверных различий по степени и характеру поражения КА в сравниваемых группах. Многососудистое поражение КА обнаружено у 108 (86,4%) пациентов с ИБС, принимавших периндоприл, в группе эналаприла – у 111 (88,8%), однососудистое поражение отмечено у 17 (13,6%) и 14 (11,2%) больных, соответственно. В I группе поражения ствола ЛКА, передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), огибающей ветви (ОВ), диагональной ветви (ДВ), ветви тупого края (ВТК) и правой КА (ПКА) наблюдались у 23 (18,4%), 112 (89,6%), 76 (60,8%), 41 (32,8%), 33 (26,4%) и 93 (74,4%) пациентов, соответственно. Во II группе поражения ствола ЛКА, ПМЖВ, ОВ, ДВ, ВТК и ПКА наблюдались в 24 (19,2%), 108 (86,4%), 76 (60,8%), 40 (32%), 48 (38,4%) и 95 (76%) случаях, соответственно.

Структура оперативных вмешательств, проведенных больным ИБС, отражена в таблице 2. Большинству пациентов в группах I и II была выполнена полная реваскуляризация миокарда – в 81,6% и 79,2% случаев, соответственно. Следует подчеркнуть, что у 17 больных I группы и 18 пациентов II группы, КШ сочеталось с резекцией анев-

Таблица 1
Характеристики больных ИБС, подвергшихся КШ в группах I и II

Показатель	Группа I (n=125)	Группа II (n=125)
Возраст, годы	55,0±1,3	55,6±2,1
Мужской пол, n (%)	118 (94,4%)	112 (89,6%)
Длительность заболевания, лет	4,7±0,2	5,6±0,8
ИМ в анамнезе, n (%)	111 (88,8%)	105 (84%)
предшествующая ТЛБАП, n (%)	10 (5,3%)*	3 (2,4%)
ФК стенокардии	2,85±0,01	3,06±0,01
Аневризма ЛЖ, n (%)	17 (13,6%)	18 (14,4%)
ФК ХСН	2,2±0,01	2,3±0,01
Артериальная гипертензия, n (%)	119 (95,2%)	118 (94,4%)
Сахарный диабет, n (%)	28 (22,4%)	30 (24%)
Ожирение, n (%)	34 (27,2%)	41 (32,8%)
Курение, n (%)	43 (34,4%)	44 (35,2%)
САД, мм рт.ст.	116,3±5,5	115,7±5,1
ДАД, мм рт.ст.	71,4±3,9	71,9±5
ЧСС, уд./мин	67,6±2,4	69,5±4,1
Общий холестерин, ммоль/л	5,3±0,02	5,5±0,02
Исходная медикаментозная терапия, n (%)	96,8%	96,8%
Аспирин	59,2%	55,2%
Статины	100%	100%
ИАПФ	96,8%	96%
β-АБ	45,6%	46,4%
АК	93,6%	96%
Нитраты	62,4%	52,8%
Триметазидин МВ	32,2%	30,8%

Примечание: * - достоверность отличий $p < 0,05$.

ризмы ЛЖ. В группе I достоверно чаще проводили эндартерэктомию из КА – 12 случаев vs 3 во II группе.

По таким характеристикам оперативных вмешательств как время искусственного кровообращения (ИК) и время пережатия аорты достоверных отличий между группами не получено. Время ИК у пациентов I группы составило 107,6±12,3 мин, II группы – 119,4±4,5 мин. Время пережатия аорты – 62,4±2,5 мин и 66,5±2,3 мин, соответственно.

В раннем послеоперационном периоде (14 дней после КШ) средние суточные дозы ИАПФ периндоприла и эналаприла составили 3,4±0,02 мг и 8,9±0,02 мг, соответственно. При этом АД в двух сравниваемых группах больных ИБС составило 104,6±2,8/70,8±2,1 мм рт.ст. и 106,4±4,6/72,7±4,4 мм рт.ст., соответственно; ЧСС – 63,2±2,1 уд/мин и 65,9±3,1 уд/мин, соответственно. В группе периндоприла к моменту выписки из стационара, а затем к 1, 2 и 3 годам наблюдения уровень АД равнялся 108,4±3,4/68,4±1,8, 110,4±5,1/70,3±4,1, 112,3±4,9/68,3±3,8 и 117,3±3,6/71,2±2,9 мм рт.ст., а ЧСС – 64,4±1,8, 65,0±2,1, 62,3±4,0 и 62,0±2,2 уд/мин, соответственно. В группе эналаприла к моменту выписки из стационара, а затем к 1, 2 и 3 годам наблюдения АД составило

Таблица 2

Характеристика оперативных вмешательств у больных ИБС

	Количество пациентов (%)	
	Группа I (n=125)	Группа II (n=125)
Полная реваскуляризация	102 (81,6%)	99 (79,2%)
КШ с ИК	80 (64%)	84 (67,2%)
КШ без ИК	14 (11,2%)	17 (13,6%)
КШ + резекция аневризмы ЛЖ	17 (13,6%)	18 (14,4%)
КШ + каротидная эндартерэктомия	2 (1,6%)	3 (2,4%)
эндартерэктомия из КА	12 (9,6%)*	3 (2,4%)

Примечание: * – достоверность отличий $p < 0,05$.

105,7±3,8/70,8±3,2, 108,6±4,1/68,2±3,3, 110,6±3,1/68,2±3,1 и 115,3±3,1/69,4±2,9 мм рт.ст., а ЧСС – 66,8±3,3, 68,0±4,4, 64,3±5,2 и 63,9±2,9 уд/мин, соответственно. К завершению исследования средние суточные дозы периндоприла и эналаприла – 7,1±0,03 мг и 18,5±0,1 мг, соответственно.

Следует подчеркнуть, что практически все пациенты с ИБС до включения в исследование находились на терапии ИАПФ. В экспериментальном исследовании было показано, что назначение ИАПФ квинаприла на протяжении 7 дней с последующими 90-минутной коронарной окклюзией, 45-минутной кардиоплегией и 180-минутной реперфузией обеспечивает достоверно меньшую потребность в кардиоверсии, лучше восстанавливает нарушения региональной сократимости, более полно предохраняет эндотелий-зависимую вазомоторную функцию КА и уменьшает размер ИМ [15]. Эти данные согласуются с результатами РКИ QUO VADIS [12], в котором было показано, что назначение этого ИАПФ за 27 дней до КШ, а затем его прием на протяжении 1 года обеспечивает достоверное (по сравнению с плацебо) снижение частоты развития ишемических событий.

Однако, в настоящем исследовании, назначение двух различных ИАПФ (периндоприла, энала-

прила) в раннем послеоперационном периоде (до 14 дней) привело к достоверным различиям в частоте развития ряда ишемических событий. Признаки электрической нестабильности миокарда: ригидный синусовый ритм, атриовентрикулярная (АВ) диссоциация, миграция водителя ритма, частые желудочковые и предсердные экстрасистолы, внутривентрикулярные, АВ- и синоатриальные блокады реже наблюдались в I группе – в 2,4% случаев vs 6,4% во II группе ($p < 0,05$). В I группе реже наблюдались пароксизмы фибрилляции предсердий, чем во II – 4% и 21,6% случаев, соответственно ($p < 0,05$). При этом гемодинамически значимые нарушения ритма сердца фиксировались у 21 (16,8%) больного I группы и у 35 (28%) пациентов из II группы. Признаки ишемии миокарда – эпизоды депрессии сегмента ST на ЭКГ без увеличения фракции МВ КФК в динамике и с отрицательным качественным тестом на тропонин, в раннем послеоперационном периоде также реже встречались у больных ИБС I группы – в 4,4% случаев vs 12% во II ($p < 0,05$).

Динамика снижения ФК стенокардии и ХСН у больных ИБС отражена на рисунке 1. Снижение ФК стенокардии имело высоко достоверный характер ($p < 0,001$): в группе I с 2,85±0,1 до 0,08±0,01 к 1 мес. наблюдения и до 0,3±0,03 к концу периода наблюдения; в группе II – с 3,06±0,1 до 0,17±0,01 к 1 мес. и до 0,41±0,02 к концу периода наблюдения. В I группе было отмечено достоверное снижение ФК ХСН с 2,2±0,02 до 1,4±0,03 ($p < 0,01$) к концу периода наблюдения, в то время как в группе II снижение ФК ХСН носило менее выраженный характер; за период наблюдения – с 2,3±0,02 до 2±0,02 ($p > 0,05$).

Изменения большинства структурно-функциональных параметров сердца в двух группах больных не носили статистически значимого характера. Вместе с тем, было отмечено, что фракция выброса (ФВ) ЛЖ в I группе увеличилась за период наблюдения на 15,5% – с 50,2±1,6% к 1 мес. до 53,4±1,1% и к

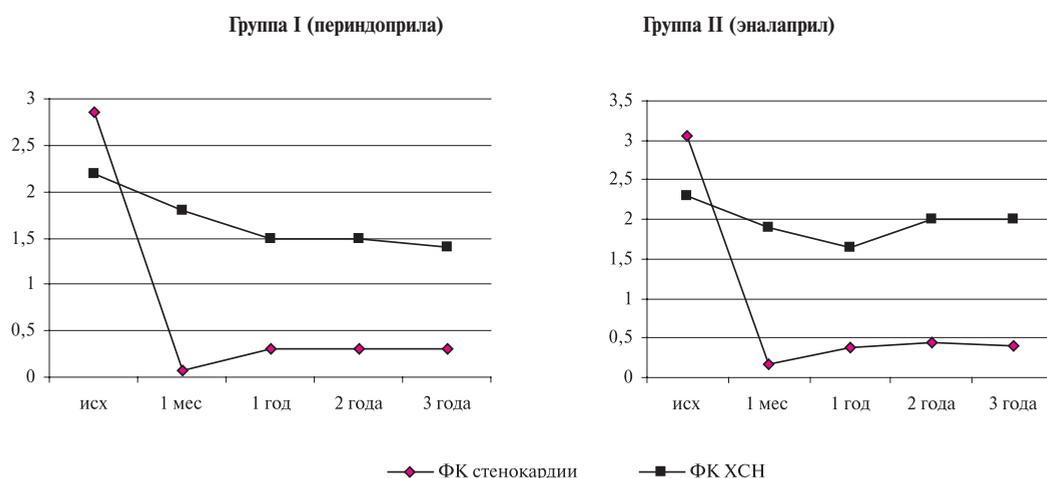


Рис. 1 Динамика снижения ФК стенокардии и ХСН у больных ИБС в группах I и II.

концу периода наблюдения до $58 \pm 0,7\%$; во II группе динамика этого показателя носила менее значимый характер, всего $6,7\%$ – с $49,5 \pm 2\%$, к концу 1 мес. – до $53,3 \pm 0,2\%$ и к концу периода наблюдения – до $52,8 \pm 1,5\%$ (рисунок 2).

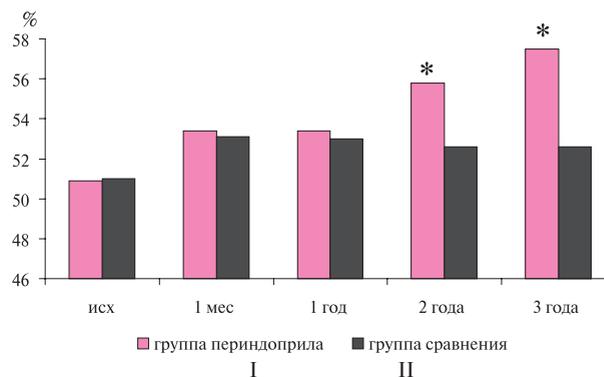
Следует подчеркнуть, что прирост ФВ ЛЖ в I группе пациентов (по сравнению с исходным значением показателя) ко второму и третьему годам лечения был достоверным. У $13,6\%$ больных в этой группе КШ сочеталось с резекцией аневризмы ЛЖ. Тем не менее, у этих пациентов удалось продемонстрировать увеличение ФВ ЛЖ на терапии периндоприлом.

Была обнаружена отчетливая тенденция к уменьшению МСЛЖ. Величина МСЛЖ в I группе до КШ составила $181,5 \pm 4,6$ ед, а через 1 мес. и далее 1, 2 и 3 года терапии – $178,8 \pm 3,7$ ед, $163,9 \pm 3,6$ ед, $164,4 \pm 3,6$ ед и $160,1 \pm 3,2$ ед, соответственно; причем к третьему году лечения различия носили достоверный характер ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением показателя. В свою очередь у пациентов с ИБС II группы отмечали достоверный рост ($p < 0,05$) величины МСЛЖ, начиная уже с первого мес. после КШ; через 1 мес. и 1, 2 и 3 года лечения – $179,9 \pm 3,3$ ед, $186,9 \pm 2,9$ ед, $188,6 \pm 2,8$ ед и $189,5 \pm 2,9$ ед, соответственно, при исходном значении показателя $179,2 \pm 4,1$ ед.

Увеличение продолжительности нагрузочной пробы у больных ИБС, включенных в исследование, было отмечено в каждой группе, однако только у пациентов, принимавших периндоприл, изменения носили достоверный характер – с $8,7 \pm 0,03$ мин до $17 \pm 0,04$ мин ($p < 0,05$) (рисунок 3).

За период наблюдения, равный 3 годам, отмечено, что возобновление стенокардии имело место у 17 ($14,3\%$) пациентов I группы и у 22 ($19,3\%$) больных II группы ($p < 0,05$). В I группе за время наблюдения 1 ($0,8\%$) больному выполнена шунтография и ТЛБАП со стентированием стенозированного аутовенозного шунта, 1 ($0,8\%$) пациенту – резекция аневризмы брюшного отдела аорты. Во II группе 3 ($2,7\%$) пациентам проведено ТЛБАП в связи с наличием у 3 ($2,7\%$) больных гемодинамически значимых поражений аутовенозных шунтов. 2 ($1,8\%$) больным были имплантированы электрокардиостимуляторы (ЭКС), 1 ($0,9\%$) выполнено аортобедренное бифуркационное шунтирование и 2 ($1,8\%$) имплантированы постоянные ЭКС.

В самом крупном исследовании ($n=2553$), посвященном обсуждаемой проблеме – IMAGINE [14], не удалось продемонстрировать преимущество очень раннего назначения ИАПФ квинаприла больным ИБС, перенесшим КШ. Время появления сердечно-сосудистых событий на 15% больше в группе пациентов, лечившихся квинаприлом. Частота развития артериальной гипотонии в группе квинаприла достоверно, более чем в 2 раза была выше, чем у больных, получавших плацебо. Такая же ситуация

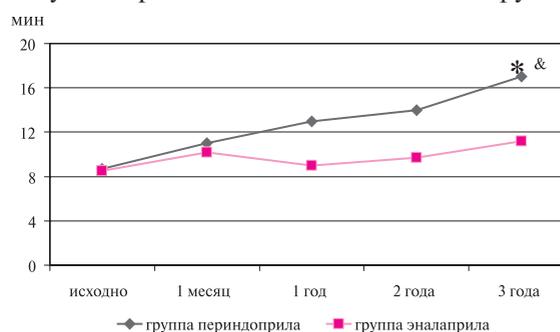


Примечание: * - $p < 0,05$, достоверность отличий в группе по сравнению с исходным значением.

Рис. 2 Динамика ФВ ЛЖ в двух группах больных ИБС.

имела место и в отношении частоты развития кашля. Тем не менее, результаты этого РКИ не противостоят современным рекомендациям о целесообразности назначения ИАПФ больным со стабильной ИБС [16,17]. Не случайно, в редакционной статье [18] журнала *Circulation*, в котором были опубликованы результаты РКИ IMAGINE [14], подчеркивается необходимость назначения ИАПФ всем больным, перенесшим КШ, выбирая при этом такой режим дозирования препарата, который сведет к минимуму эпизоды артериальной гипотонии [15]. В настоящем исследовании у пациентов с ИБС, принимающих периндоприл (группа I), не было зафиксировано ни одного клинически значимого эпизода артериальной гипотонии, а в группе II (группа эналаприла) это состояние отмечалось у $8,8\%$ больных.

Ранее фармакоэкономические аспекты применения ИАПФ у больных с КШ, не были предметом специального изучения, хотя вполне очевидно, что ведение таких пациентов требует достаточно больших материальных затрат. При анализе общих затрат в исследуемых группах средняя сумма общих, прямых, медицинских затрат в периоперационном периоде у пациентов I группы составила $237112,6 \pm 3863,4$ руб., во II группе – $239828,8 \pm 5456,4$ руб. Из них затраты на медикаментозную терапию составили в I группе –



Примечание: * - $p < 0,05$, достоверность отличий в группе по сравнению с исходным значением; & - $p < 0,05$ достоверность отличий между группами.

Рис. 3 Динамика времени ФН в двух группах больных ИБС (по данным ВЭМ).

Средние прямые медицинские затраты у больных ИБС с КШ в исследуемых группах за весь период наблюдения

	Группа I (n=125)	Группа II (n=125)
периоперационные затраты, руб.	237112,6±498,3	239828,8±5456,4
средний койко-день, дни	11,6±0,7	13,05±0,8
стоимость госпитализаций, руб.	5536,6±388,6	7426,1±535,5***
стоимость амбулаторных визитов, руб.	1690,1±59,3	1731,5±61,6
стоимость повторных операций, руб.	2124±22,6	5908,8±750***
стоимость медикаментозной терапии, руб.	38442,9±1338,6*	34625,3±1661,7
суммарная стоимость/3 года, руб.	59548,3±1858,7*	54087,1±3759,7*
QALY	86272,4 руб./QALY	102824,4 руб./QALY***

Примечание: *- p < 0,05, ***- p < 0,001 – достоверность отличий.

27102,2±1176 руб., а во II группе – 31911,7±1308 руб.

В I группе средний общий койко-день в периоперационном периоде равен 32±1,5 дня, во II – 35,3±1,2; койко-день в реанимационном отделении – 2,7±0,2 суток и 4,2±0,4, соответственно; послеоперационный койко-день – 19,8±0,7 и 21,7±0,8 суток, соответственно.

Дополнительные расходы во время оперативного вмешательства в группе I составили 1121,2±28,9 руб.: реторакотомия проведена у 5 (4%) больных, решунтирование – у 4 (3,2%), установка внутриаортального баллонного контрпульсатора – у 2 (1,6%). Во II группе дополнительные расходы составили 3692,5±290,4 руб.: реторакотомия проведена у 14 (11,2%) больных, решунтирование – у 7 (5,6%) пациентов, установка внутриаортального баллонного контрпульсатора – у 7 (5,6%) пациентов.

В I группе в течение 3 лет наблюдения госпитализация потребовалась в 42 случаях, средний койко-день составил 11,6±0,7 дня, шунтографии и ТЛБАП со стентированием стенозированного аутовенозного шунта выполнены 1 (0,8%) пациенту и 1 (0,8%) – резекция аневризмы брюшного отдела аорты. За 3 года количество амбулаторных визитов составило 11,2±0,4.

Во II группе в течение 3 лет наблюдения госпитализация потребовалась в 66 случаях, средний койко-день 13,05±0,8 дня. Всего за время наблюдения 3 (2,7%) пациентам выполнена ТЛБАП в связи

с наличием у 3 (2,7%) больных гемодинамически значимых поражений аутовенозных шунтов: 1 (1,05%) пациенту в течение 1 года после КШ, 1 (1,05%) – на 2 году и 3 (3,1%) – на 3 году наблюдения. Двум (1,8%) пациентам были имплантированы ЭКС, 1 (0,9%) выполнено аортобедренное бифуркационное шунтирование и 2 (1,8%) имплантированы постоянные ЭКС. За 3 года количество амбулаторных визитов – 11,2±0,2.

Средние прямые медицинские затраты за весь период наблюдения за больными, включенными в исследование, представлены в таблице 3. Пациенты ИБС, находящиеся на терапии периндоприлом, достоверно реже требовали госпитализации в стационар, что отразилось в более низких затратах на госпитализации и повторные оперативные вмешательства.

Стоимость лечения на амбулаторном этапе наблюдения у пациентов в I группе в течение 3 лет составила – 38442,6±1338,6 руб., во II группе – 34625,3±1661,7 руб. Структура затрат на медикаментозную терапию представлена в таблице 4. Следует заметить, что частота назначения препаратов при базисной терапии на протяжении 3 лет наблюдения не отличалась в сравниваемых группах.

Известно, что задача фармакоэкономического анализа состоит в определении соотношения между стоимостью лечения и его эффектом. Поэтому с экономической точки зрения более приемлемой является схема лечения с меньшими затратами на единицу эффективности. При сравнительном анализе затратной эффективности в исследуемых группах, в качестве положительных результатов рассматривалось отсутствие летальных исходов, острых коронарных синдромов, повторных оперативных вмешательств, возобновление стенокардии. Было установлено, что в периоперационном периоде у пациентов I группы увеличились положительные результаты на 16% при снижении общих затрат на 2716,2 руб. В периоперационном периоде для получения единицы результата в группе пациентов, принимавших периндоприл, необходимо было затратить

Таблица 4

Стоимость медикаментозной терапии у больных ИБС в исследуемых группах за период наблюдения

Группы препаратов	I группа	II группа
антиагреганты, руб.	2243,3±237*	1937,2±394,7
β-АБ, руб.	5517,7±343,9	5604,1±394
АК, руб.	2416,5±174,2	2531,7±334*
нитраты, руб.	1547,5±127,1	1549,1±161
ИАПФ руб.	7152,6±466,1*	4609,4±106,1
статины, руб.	12727±507	11884,3±713
Триметазидин МВ, руб	3821±113	3193,1±192,3

Примечание: *p < 0,05 – достоверность отличий.

2719,2 руб., а во II группе – 3368,4 руб., соответственно, что больше на 649,2 руб.

Через 3 года наблюдения в I группе пациентов увеличилось количество положительных результатов на 16,2% случаев на фоне роста общих затрат на 5461,2 руб. За весь период наблюдения для получения единицы результата в I группе необходимо было затратить 3516,5 руб., во II – 4300,3 руб., что больше на 783,8 руб.

В качестве меры результата эффекта терапии был проанализирован показатель “полезность” или QALY. В I группе – результат за период наблюдения составляет $(4-0,6)=3,4$ QALY при стоимости курса 293326,3 руб. Коэффициент “затраты-полезность” – 86272,4 руб./QALY. Во II группе – результат составил $(3,39 - 0,6)=2,79$ QALY при стоимости курса 286880,1 руб. Коэффициент “затраты-полезность” – 102824,4 руб./QALY. Наименьшие затраты на год

жизни с учетом показателя “полезность” имели место в I группе пациентов, лечившихся периндоприлом.

В заключение необходимо подчеркнуть, что процедуры по реваскуляризации миокарда становятся все более доступными для больных ИБС. В этой связи оптимизация медикаментозного ведения этой категории больных весьма актуальна. Назначение периндоприла (Престариума А®) пациентам с ИБС после КШ имеет очевидные преимущества по сравнению с эналаприлом, в т.ч. и с точки зрения более низких материальных затрат на лечение. Результаты, полученные в настоящем исследовании на относительно небольшом количестве больных ИБС, диктуют необходимость дальнейшего изучения целесообразности раннего назначения ИАПФ после КШ, в т.ч. в рамках крупных, многоцентровых РКИ.

Литература

1. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1988; 62: 60A-6.
2. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive failure. *N Engl J Med* 1991; 1325: 293–302.
3. Pfeffer MAA, Braunwald E, Moe LA, et al. (on behalf of the SAVE investigators). Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with LVD after myocardial dysfunction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
4. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–8.
5. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80–5.
6. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
7. The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
8. Cox JL, Chiasson DA, Gotlieb AI. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 34: 45–68.
9. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition and treatment. *Circulation* 1998; 97: 16–31.
10. Bourassa MG. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *JACC* 1991; 17: 1081–3.
11. Sasaki Y, Suehiro S, Becker AE, et al. Role of endothelial denudation and smooth muscle cell differentiation in neointimal formation of human vein grafts after coronary artery bypass grafting: therapeutic implications. *J Heart* 2000; 83: 69–75.
12. Oosterga M, Voors AA, Pinto YM, et al. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass grafting (The QUO VADIS Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 542–6.
13. Knoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The angiotensin-converting enzyme inhibition post-revascularization study (APRES). *JACC* 2000; 35: 881–8.
14. Rouleau JL, Warnica WJ, Baillot R, et al. for the IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme) Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2008; 117: 24–31.
15. Lazar HL, Bao Y, Rivers S, et al. Pre-treatment with angiotensin-converting inhibitors attenuates ischemic reperfusion injury during coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1522–7.
16. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–81.
17. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, второй пересмотр. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 4.
18. Lazar HL. All Coronary Artery Bypass Graft Surgery Patients Will Benefit From Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation* 2008; 117: 6–8.

Поступила 19/02–2009

Патогенез синтропии хеликобактериоза и ишемической болезни сердца

О.Н. Павлов

НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО “Российские железные дороги”.
Ярославль, Россия

Helicobacteriosis and coronary heart disease: synthropic pathogenesis

O.N. Pavlov

Railway Clinical Hospital, Yaroslavl Railway Station. Yaroslavl, Russia

Цель. Изучить эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки желудка, состояние кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и антиокислительной защиты у больных в зависимости от течения ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 92 пациента с ИБС и 20 пациентов без инструментально доказанной ИБС в качестве группы контроля. Всем больным выполнены фиброэзофагогастродуоденоскопия, морфологическое исследование гастробиоптатов, определение кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и антиокислительного статуса крови, активности перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Результаты. При нестабильном течении ИБС чаще диагностируется хронический атрофический пангастрит, сопровождающийся нарушениями моторики, микроциркуляции и эрозиями слизистой оболочки желудка. Увеличение степени обсеменения *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка и активности хронического гастрита, вне зависимости от наличия обострения ИБС, сопровождается угнетением антиокислительной защиты на фоне повышения уровня циркулирующих иммунных комплексов и активизации процесса ПОЛ.

Заключение. Рост степени обсеменения *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка у больных с нестабильным течением ИБС ассоциируется с развитием повторных коронарных событий в течение года наблюдения.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастрит, антиоксиданты, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To study endoscopic and morphological features of gastric mucosa, oxygen-dependent metabolism of leukocytes and antioxidant potential in patients with varying clinical course of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 92 CHD patients and 20 controls without verified CHD diagnosis were examined. All participants underwent fibrogastroesophagoduodenoscopy and the assessment of gastric biopsy morphology, oxygen-dependent leukocyte metabolism, blood antioxidant potential and lipid peroxidation (LPO) activity.

Results. Unstable CHD course was often associated with chronic atrophic pangastritis, motoric and microcirculatory disturbances, as well as gastric mucosa erosions. Heavier gastric mucosa invasion with *Helicobacter pylori* and higher activity of chronic gastritis were linked, regardless of CHD clinical course, to reduced antioxidant potential, activated LPO and increased levels of circulating immune complexes.

Conclusion. Heavier gastric mucosa invasion with *Helicobacter pylori* in patients with unstable CHD clinical course was characterized with higher incidence of repeat coronary events during the next 12 months.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastritis, antioxidants, coronary heart disease.

Проблема сочетания патологии пищеварительной и сердечно-сосудистой систем привлекает внимание исследователей в аспекте однородности патогенетических звеньев, вызывающих “окислительный стресс” путем активации фагоцитов, про-

дуцирующих активные формы кислорода. Известно участие лейкоцитов в развитии воспалительной реакции при адгезии на слизистой оболочке желудка *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и в обострении ишемической болезни сердца (ИБС). *H. pylori* включа-

©Павлов О.Н., 2009
Тел.: (4852) 79–96–80
E-mail: fil@yma.ac.ru;
algold2007@rambler.ru

[Павлов О.Н. – врач-эндоскопист эндоскопического отделения].

ются в патологический процесс при хронических гастроуденальных заболеваниях посредством индукции кислородных радикалов в фагоцитах и угнетения системы антиокислительной защиты (АОЗ) [1] с активацией гуморального звена иммунитета [2,3]. У 84,5% *H. pylori*-положительных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) обнаружены антитела против VacA и CagA штаммов [4]. Для иммунологического ответа макроорганизма на инфицирование *Helicobacter pylori* характерно образование провоспалительных цитокинов, вырабатываемых лимфоцитами, инфильтрирующими слизистую оболочку желудка в ответ на микробную адгезию [5,6]. В иммунной системе слизистых оболочек, структурной основой которых является mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, MALT-лимфоциты постоянно мигрируют, следствием чего является генерализация иммунного ответа во всех слизистых оболочках, вне зависимости от очага антигенного стимула. В индуктивных зонах происходит презентация антигена; антиген-представляющие клетки и антиген-реактивные Т- и В-лимфоциты поступают в лимфоциркуляцию, затем попадают в системный кровоток, а оттуда мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки [7]. Инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами стимулируется как непосредственно *H. pylori*, которые выделяют водорастворимый белок, активирующий нейтрофилы, так и опосредовано, путем стимуляции секреции интерлейкина-8 эпителиоцитами желудка, и запуском всего воспалительного каскада реакции активации компонента через C_3 -рецепторы с секрецией различных цитокинов, играющих ключевую роль в развитии “окислительного стресса” при обострении ИБС [8]. *H. pylori* оказывают депрессивное действие на лимфоцитарное звено иммунитета за счет действия липополисахарида наружной мембраны (LPS) и экспрессии на ней антигенов, по структуре близких к человеческим антигенам группы крови, что обуславливает возникновение перекрестной иммуннизации. Поскольку Lewis-антигены экспрессируются неизменной слизистой оболочкой желудка, то в ходе *H. pylori*-инфекционного процесса появляются антитела к слизистой оболочке желудка, т. е. реализуется аутоиммунный компонент в патогенезе *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [9]. При *H. pylori*-инфекции пищеварительного тракта персистирующая антигенная агрессия образуют значительное количество циркулирующих иммунных комплексов [10]. Иммуногенными свойствами обладает уреаза, продуцируемая *H. pylori* в большом количестве и являющаяся сильным фактором хемотаксиса для моноцитов и лейкоцитов, которые выделяют цитокины и образуют свободные радикалы. Возникает иммунная реакция, направленная против микроорганизма. Однако *H. pylori* выраба-

тывают супероксиддисмутазу (СОД), препятствующую контакту с лейкоцитами, и каталазу, тормозящую фагоцитозу, которая нейтрализует H_2O_2 в фагоцитарных вакуолях, и таким образом, предохраняет микроорганизм от действия метаболитов реактивного кислорода. Реактивные формы кислорода и миелопероксидаза активированных лейкоцитов повреждают эндотелий мелких сосудов и вызывают нарушения микроциркуляции (МЦ), агрегацию кровяных пластинок [11]. Наличие сахарного диабета (СД) значительно утяжеляет течение ИБС вследствие развития микро- и макроангиопатий. Основные механизмы, определяющие развитие ангиопатий – эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс (ОС) и нарушение реологических свойств крови. Гипергликемия приводит к интенсивному выделению свободных радикалов кислорода и провоцирующих ОС, который способствует развитию микроангиопатий при СД 2 типа (СД-2) [12]. У больных СД часто наблюдается высокая степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка, сопровождающаяся образованием антител к париетальным клеткам [13,10].

Таким образом, предполагается, что персистирующая инфекция *H. pylori*, поддерживающая иммунокомплексное воспаление, может явиться причиной нестабильного течения ИБС.

Целью данного исследования было изучение эндоскопических и морфологических особенностей слизистой оболочки желудка, состояния кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ у больных в зависимости от течения ИБС.

Материал и методы

В исследование были включены 112 больных, госпитализированных в кардиологическое и терапевтическое отделения Дорожной клинической больницы. Из них 92 (82,1%) пациента с ИБС, среди которых 62 (55,4%) больных были с обострением ИБС – нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда без и с зубцом Q (неQ-ИМ и Q-ИМ), 30 (26,8%) – со стабильной стенокардией напряжения (ССН). Среди больных с обострением ИБС или острым коронарным синдромом (ОКС) 30 (26,8%) имели сопутствующий СД-2. Группу контроля (ГК) составили 20 (17,9%) пациентов без ИБС, поступивших в стационар для медицинского обследования работников железнодорожного транспорта. Средний возраст больных ИБС, включенных в исследование составлял $63,3 \pm 9,2$ года, в ГК $54,2 \pm 6,8$ года.

Пациентам с клинически установленной ИБС для верификации диагноза и коррекции медикаментозной терапии назначали эндоскопическое обследование, включая фиброэзофагогастроуденоскопию с множественными биопсиями слизистой оболочки желудка из антрального и субкардиального отделов; цитологическое и гистологическое исследования биопсийного материала с оценкой морфологических изменений по визуально-аналоговой шкале согласно требованиям

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ИБС (n=92)

Показатели	Всего больных ИБС n (%)
Возраст, годы (m±SD)	63,3±9,2
Количество мужчин	48 (52,1)
ССН:	30 (32,6)
- I ФК	1 (3,3)
- II ФК	18 (60)
- III ФК	11 (36,7)
НС:	40 (43,5)
- I В класс	5 (12,5)
- II В класс	5 (12,5)
- III В класс	30 (75)
ИМ	22 (23,9)
Q-ИМ	15 (16,3)
СД-2:	34 (36,9)
- длительность СД, годы *	10,2 (0; 24)
В анамнезе:	
- ИМ	34 (36,9)
- АГ	71 (77,1)
- аритмия на ЭКГ	25 (27,1)
- ожирение	22 (23,9)
- курение	16 (17,3)
- хронический бронхит	9 (9,7)
- хронический гастрит	47 (51)
- язвенная болезнь	10 (10,8)

Примечание: * – указана медиана, в скобках min и max значение; ФК – функциональный класс согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Модифицированной Сиднейской Системы градации гастрита. Для определения синтеза нейтрофилами (НФ) супероксидного анион-радикала использовали спонтанный и стимулированный НСТ-тест. Активность АОЗ оценивали по уровням каталазы и СОД в плазме крови, глутатионредуктазы в нейтрофилах; ПОЛ – по уровню малонового диальдегида (МДА) плазмы. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу Digean A. и Mayer B. (1977) в модификации В. Гашковой и соавт.

При статистической обработке данных использовали статистический пакет Statistica 6,0 (StatSoft, Inc.). Результаты исследований представлены в виде mean ± sd (медиана ± стандартное отклонение). Сравнение непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью парного *t*-теста. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ выживаемости выполнен методом Kaplan-Meier.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных больных ИБС представлена в таблице 1. Из 92 пациентов с ИБС 22 (23,9%) были с ИМ, в т.ч. Q-ИМ на электрокардиограмме (ЭКГ) – 15 (16,3%) больных. Обследованы 70 (76,1%) пациентов со стенокардией: 30 (32,6%) – со ССН и 40 (43,5%) с НС. Количество мужчин и женщин в обследованных группах было примерно равным. Из анамнеза выяв-

лено, что ИБС часто сочеталась с артериальной гипертензией (АГ) – у 71 (77,1%) больных и хроническим гастритом – у 47 (51%). 34 (36,9%) больных ранее перенесли ИМ. Из общего числа пациентов с ИБС у 34 (36,9%) был сопутствующий СД-2.

При сравнительном анализе результатов эндоскопического исследования (таблица 2), у больных ИБС недостаточность кардиального жома и ослабленная перистальтика достоверно чаще наблюдались при обострении ИБС, особенно при наличии СД. У пациентов без ИБС ослабленная перистальтика диагностирована только в 10%. У больных с ОКС (с и без СД) повышенное слизееобразование в желудке выявлялось достоверно чаще, чем у больных ССН или пациентов без ИБС. У этих же больных достоверно чаще визуально определялись нарушения МЦ слизистой оболочки желудка в виде петехий. Атрофия слизистой оболочки желудка у пациентов без ИБС в 85% определялась в нижних отделах, а во всех отделах только у 10% больных, что меньше, чем при всех формах ИБС. Таким образом, по данным фиброэзофагогастроуденоскопии у больных с ОКС чаще наблюдались атрофические изменения слизистой оболочки всех отделов желудка с нарушением иннервации и МЦ, сопровождавшиеся при наличии СД эрозиями антрального отдела и признаками панкреатопатии.

С целью изучения морфологических особенностей были проанализированы результаты цитологического и гистологического исследований гастро-биоптатов в каждой группе больных. У пациентов без ИБС по данным цитологии преобладала средняя степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка (55%), при этом *H. pylori* отсутствовал в антральном отделе в 15%, а в фундальном – в 45% случаев. По данным гистологии в антральном отделе желудка достоверно чаще наблюдалась слабая степень обсеменения слизистой оболочки *H. pylori* (60%), причем сильная степень обсеменения отсутствовала во всех отделах желудка. Важным показателем являлась слабая активность воспаления во всех отделах желудка с достоверным преобладанием отсутствия нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки его у 60% больных в антральном и 65% в фундальном отделах. Атрофические процессы имели преимущественно антральную локализацию. Таким образом, у пациентов без ИБС диагностировали преимущественно антральный гастрит с минимальной активностью и невысокой степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки дистального отдела желудка.

У больных со ССН по данным цитологии достоверно чаще имела место сильная степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка, чем средняя – $50% > 16,6%$ ($p = 0,006$) и слабая степень – $50% > 6,6%$ ($p = 0,0002$), с такой же тенденцией в фундальном отделе – $36,6% > 30% > 6,6%$. Отмечена обратная пропорциональность степени

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов фиброэзофагогастродуоденоскопии обследованных больных

Показатели	I Отсутствие ИБС (n=20)	II ССН (n=30)	III ОКС без СД (n=32)	IV ОКС с СД (n=30)
Недостаточность кардиального жома	11 (55)	7 (23,3)	21 (66,6)**	29 (96,6)^^ ^^ ^^^ ***
Желчь (наличие)	8 (40)	15 (50)	7 (21,8)	7 (23,3)
Слизь (наличие)	8 (40)	13 (43,3)	27 (84,3)^**	29 (96,6)^^ ^^ ^^^
Перистальтика:				
- нормальная	17 (85)	24 (80)	14 (43,7)^**	2 (6,6)^^ ^^ ^^^ ***
- ослабленная	2 (10)	5 (16,6)	17 (53,1)^**	28 (93,3)^^ ^^ ^^^ ***
Атрофия СОЖ:				
- нижние отделы	17 (85)	19 (63,3)	22 (68,7)	14 (46,6)^^
- все отделы	2 (10)	11 (36,6)	10 (31,2)	16 (53,3)^^
Гиперемия СОЖ:				
- очаговая	4 (20)	5 (16,6)	11 (34,3)	7 (23,3)
- складок	0 (0)	0 (0)	1 (3,1)	2 (6,6)
- диффузная	0 (0)	2 (6,6)	1 (3,1)	0 (0)
Эрозии СОЖ:				
- единичные	3 (15)	5 (16,6)	6 (18,7)	15 (50) ^^ ^^^ ***
- множественные	0 (0)	2 (6,6)	2 (6,2)	8 (26,6)
- антральные	3 (15)	5 (16,6)	7 (21,8)	23 (76,6)^^ ^^ ^^^ ***
- фундальные	0 (0)	2 (6,6)	1 (3,1)	1 (3,3)
Гиперплазия СОЖ:				
- антральный отдел	1 (5)	4 (13,3)	5 (15,6)	11 (36,6)
- фундальный отдел	0 (0)	2 (6,6)	0 (0)	0 (0)
Петехии СОЖ	0 (0)	3 (10)	12 (37,5)^	12 (40)^^ ^^ ^^^
Патология двенадцатиперстной кишки:				
- расширена	1 (5)	2 (6,6)	1 (3,1)	7 (23,3)
- панкреатопатия	0 (0)	1 (3,3)	6 (18,7)	20 (66,6)^^ ^^ ^^^ ***
- бульбит	2 (10)	4 (13,3)	5 (15,6)	1 (3,3)
- рубцы	0 (0)	2 (6,6)	0 (0)	5 (16,6)
- дуоденит	1 (5)	4 (13,3)	3 (9,3)	1 (3,3)
- язва ДПК	0 (0)	3 (10)	1 (3,1)	1 (3,3)
Язва желудка	1 (5)	2 (6,6)	1 (3,1)	2 (6,6)
Эзофагит	1 (5)	4 (13,3)	0 (0)	2 (6,6)

Примечание: в скобках указаны проценты; достоверность различия при $p < 0,01$ между группами:

* – I и II; ** – II и III; *** – III и IV; ^ – I и III; ^^ – I и IV; ^^ ^ – II и IV; СОЖ – слизистая оболочка желудка.

Таблица 3

Кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов и АОЗ у больных, включенных в исследование

Показатели	(n=20)	ИБС (n=92)	p
Спонтанный НСТ-тест, нмоль восст. НСТ	116,6±11,1	104,1±19,4	нд
Стимулированный НСТ-тест (FcR), нмоль восст. НСТ	129,6±21,0	111,7±28,0	нд
Стимулированный НСТ-тест (C3R), нмоль восст. НСТ	119,0±8,8	118,0±26,1	нд
МПО нейтрофилов, SED	23,1±8,7	14,7±8,7	0,04
Глутатионредуктаза нейтрофилов, нмоль • л ⁻¹ • сек ⁻¹	118,6±141,0	37,7±37,3	0,003
Каталаза плазмы, мкат/л	402,2±143,5	470,4±240,7	нд
СОД плазмы, SED	2,1±1,4	2,0±1,3	нд
Циркулирующие иммунные комплексы, у.е.	71,2±11,9	86,7±79,0	нд
МДА, мкмоль/л	43,6±9,3	62,0±19,5	0,04

Таблица 4

Сравнительная характеристика результатов исследования кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ обследованных больных в зависимости от степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка

Показатели	Степень обсеменения <i>H. pylori</i> слизистой оболочки			
	I Отсутствует (n=25)	II Слабая (n=33)	III Средняя (n=24)	IV Сильная (n=30)
Спонтанный НСТ-тест, нмоль восст. НСТ	113,1±19,7	105,2±21,5	105,7±17,8	100,3±16,6**
Стимулированный НСТ-тест (FcR), нмоль восст. НСТ	117,7±15,3	114,6±37,3	107,3±30,0	113,1±18,7
Стимулированный НСТ-тест (C3R), нмоль восст. НСТ	130,3±30,9	110,4±22,0	108,8±23,5	124,5±24,8
МПО нейтрофилов, SED	19,6±10,5	16,8±8,4	14,4±6,0*	12,4±9,6**
Глутатионредуктаза нейтрофилов, нмоль • л ⁻¹ • сек ⁻¹	59,5±55,8	45,1±47,6	63,8±123,4	34,1±30,2**
Каталаза плазмы, мкат/л	543,6±283,6	473,3±253,8	511,0±194,2	377,9±190,8**
СОД плазмы, SED	2,1±1,3	2,0±1,1	2,1±1,2	2,0±1,7
ЦИК, у.е.	73,1±75,5	75,6±56,4	93,4±81,7	100,0±94,5
МДА, мкмоль/л	53,3±11,5	51,5±13,1	66,1±23,5	70,8±22,0**^
СРБ, мкг/дл	1,8±4,0	21,9±37,0	20,1±48,9	31,8±38,5**

Примечание: достоверность различия при $p < 0,05$ между группами: * – I и III; ** – I и IV; ^ – II и IV.

обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка активности гастрита, которая отсутствовала в 33,3% и 43,3%, соответственно, в антральном и фундальном отделах, с достоверным преобладанием слабой степени инфильтрации полиморфноядерных лейкоцитов. У 90% больных этой группы в антральном и 83,3% в фундальном отделах желудка наблюдали атрофию слизистой оболочки. Таким образом, у больных стабильной ИБС хроническое воспаление слизистой оболочки всех отделов желудка с нарастанием атрофических изменений протекает на фоне увеличения степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка с преобладанием слабой активности воспалительного ответа.

В группе пациентов с ОКС без сопутствующего СД *H. pylori* диагностировали цитологическим методом в 81,3%, гистологическим – в 78,2%. По данным цитологии, чаще встречалась сильная степень обсеменения слизистой оболочки антрального отдела (40,6% > 25% > 15,6%), с преобладанием слабой (43,7%) и средней (21,8%) степени активности гастрита на фоне достоверной мононуклеарной инфильтрации средней степени в антральном отделе у 62,5% больных. Атрофия слизистой оболочки в антральном и фундальном отделах желудка обнаружена в 71,9% с преобладанием слабой – 34,3% и 31,2% и средней – 31,2% и 37,5% степеней, соответственно. Из анализа данных морфологического исследования следует, что для больных с ОКС без СД характерен атрофический пангастрит с преобладанием средней и сильной степеней обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки преимущественно антрального отдела желудка, сопровождающийся слабой степенью ее инфильтрации нейтрофилами и постепенным нарастанием инфильтрации мононуклеарными клетками.

Морфологическое исследование у больных с ОКС и сопутствующим СД выявило наличие *H.*

pylori в зависимости от отделов и методов диагностики в 93,4–100% с достоверным преобладанием сильной степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки всех отделов желудка. Увеличение степени обсеменения слизистой оболочки желудка *H. pylori* сопровождалось нарастанием активности – нейтрофильная инфильтрация у 96,7% в антральном и у 66,7% в фундальном отделах, и выраженности хронического воспаления – мононуклеарная инфильтрация слизистой оболочки у 100% в антральном и у 96,7% в фундальном отделах желудка. Перечисленные воспалительные изменения происходили на фоне атрофии слизистой оболочки желудка, с достоверным преимуществом средней степени атрофии в антральном и слабой в фундальном отделах желудка. Таким образом, у большинства больных с ОКС и СД-2 значительно чаще, чем у других обследованных пациентов наблюдается сильная степень обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки всех отделов желудка на фоне ее атрофии и активности хронического воспаления.

Результаты сравнения обследованных групп позволяют сделать вывод, что развитие и дестабилизация ИБС ассоциированы с прогрессированием хеликобактерного гастрита, имеющего длительное течение, характеризующегося увеличением площади и степени обсеменения слизистой оболочки желудка *H. pylori* и сопровождающегося усилением активности хронического воспалительного процесса в желудке.

При исследовании кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ (таблица 3) у больных ИБС, по сравнению с пациентами без ИБС, обнаружено недостоверное снижение как спонтанного, так и стимулированного НСТ-теста на фоне достоверного уменьшения содержания миелопероксидазы (МПО) и активности глутатионредуктазы в нейтрофилах, повышения в плазме крови уровней ЦИК

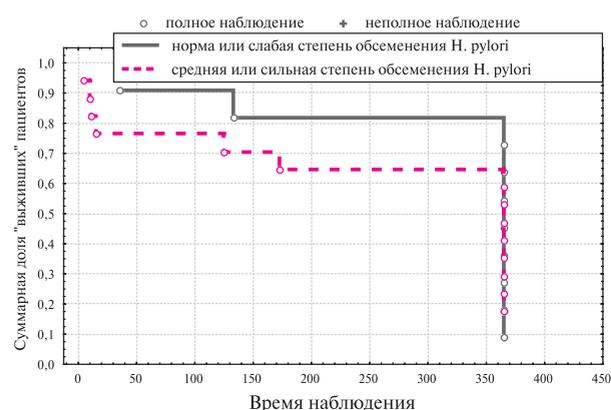


Рис. 1 Анализ «выживаемости» больных с ОКС в зависимости от степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка (Kaplan-Meier).

и МДА. У больных со стабильным течением ИБС в отличие от пациентов с ОКС достоверно уменьшился резерв образования суперокислительного анион-радикала нейтрофилами при стимуляции через FcR – $94,0 \pm 21,2 < 129,6 \pm 21,0$ нмоль восст. НСТ ($p=0,02$) и уменьшение содержания МПО в клетках – $7,1 \pm 3,8 < 23,1 \pm 8,7$ SED ($p=0,01$) на фоне значительного увеличения в крови уровня ЦИК – $169,6 \pm 63,1 > 71,2 \pm 11,9$ у.е. ($p=0,01$) по сравнению с контролем. У больных с ОКС независимо от наличия или отсутствия СД при поступлении в стационар наблюдалось достоверное увеличение ЦИК, МДА и снижение активности глутатионредуктазы по отношению к ГК. Уровень МПО также был снижен. Таким образом, по мере утяжеления течения ИБС наблюдается нарастание активности процесса ПОЛ и содержания ЦИК в крови, сопровождающееся увеличением дефицита глутатионредуктазы в нейтрофилах.

Изучение кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ в зависимости от наличия и степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка (таблица 4) выявило связь увеличения степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка с нарастанием дефицита АОЗ, как в нейтрофилах, так и в плазме крови (гипоантиоксидантемия), на фоне активации процесса свободнорадикального окисления липидов (гиперлипเปอร์оксидемия) и роста ЦИК. Нарастание степени обсеменения *H. pylori* у всей группы больных характеризовалось достоверным снижением содержания в нейтрофилах МПО пропорционального степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка. При сильной степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки наблюдалось максимальное угнетение активности глутатионредуктазы в нейтрофилах и каталазы в плазме крови, сопровождающееся снижением образования в нейтрофилах суперокислительного анион-радикала по данным спонтанного НСТ-теста. Прямая зависимость наблюдалась между уве-

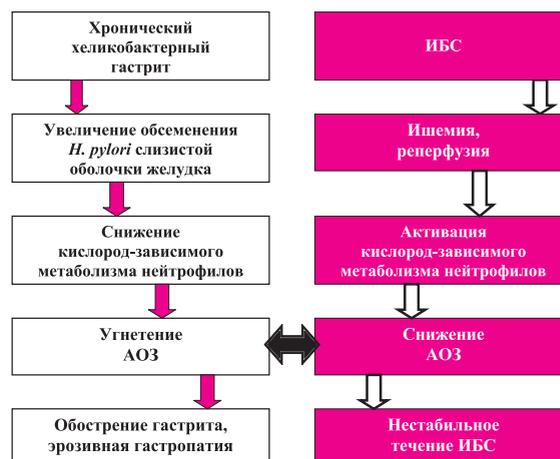


Рис. 2 Патогенез синтропии гастроудоденальной патологии и ИБС.

личением степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка и ростом уровней ЦИК, МДА и С-реактивного белка (СРБ). При этом имело место достоверное выраженное угнетение активности антиокислительных ферментов в нейтрофилах и плазме крови с возрастанием содержания ЦИК, МДА и СРБ у больных с нейтрофильной инфильтрацией слизистой оболочки желудка на фоне большей активации нейтрофилов через СЗР.

В течение года наблюдения после выписки из стационара у 29 (46,8%) пациентов с ОКС были зарегистрированы неблагоприятные исходы, в т.ч. 20 (32,2%) случаев повторной стенокардии покоя, 6 (9,6%) – развития ИМ и 2 (3,2%) случая наступления коронарной смерти. Количество развившихся повторных коронарных событий у больных с сопутствующим СД-2 было достоверно больше, чем у пациентов без СД – $63,3\% > 31,2\%$ ($p=0,01$). Оба случая коронарной смерти в течение года наблюдения были зарегистрированы у больных с ОКС без СД.

По данным фиброэзофагогастроудоденоскопии у больных с развившимися повторными коронарными событиями достоверно чаще находили недостаточность кардиального жома, ослабление перистальтики, множественные эрозии антрального отдела желудка на фоне гиперплазии слизистой оболочки и признаки панкреатопатии. Эти больные также чаще имели атрофию слизистой оболочки во всех отделах желудка и петехии его слизистой оболочки. У больных с неблагоприятными исходами чаще находили сильную степень обсеменения слизистой оболочки *H. pylori* во всех отделах желудка, особенно антральном, как по данным цитологии – $69\% > 51,5\%$, так и гистологии – $48,3\% > 24,2\%$ ($p=0,04$). При этом у больных с неблагоприятными исходами *H. pylori* обнаруживали чаще – по данным цитологии *H. pylori* отсутствовал в антральном отделе только в 10,3%, по данным гистологии в 3,5% случаев. У пациентов с повторными коронарными событиями также чаще наблю-

Таблица 5

Сравнительная характеристика динамики результатов исследования кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ у больных с ОКС за время наблюдения в зависимости от степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным гистологии

Показатели	<i>H. pylori</i> отсутствует (n=7)			Сильная степень обсеменения <i>H. pylori</i> (n=22)		
	При поступлении	При выписке	На момент исхода	При поступлении	При выписке	На момент исхода
Спонтанный НСТ-тест, нмоль восст. НСТ	109,8± 19,7	89,9± 2,2	87,4± 12,5	100,3± 16,6	113,3± 34,7	97,8± 12,3
Стимулированный НСТ-тест (FcR), нмоль восст. НСТ	117,6± 18,9	102,3± 26,0	111,1± 25,5	113,1± 18,7	110,7± 17,4	113,1± 18,0
Стимулированный НСТ-тест (C3R), нмоль восст. НСТ	123,3± 30,8	121,3± 29,5	116,7± 27,1	124,5± 24,8	128,2± 24,7	118,3± 25,8
МПО нейтрофилов, SED	22,5± 6,5	13,4± 4,3	10,3± 2,4	12,4± 9,6*	15,5± 9,1	12,2± 7,6
Глутатионредуктаза нейтрофилов, нмоль · л ⁻¹ · сек ⁻¹	39,0± 18,1	22,6± 21,7	34,2± 22,1	34,1± 30,2	66,4± 95,9	18,8± 17,6*
Каталаза плазмы, мкат/л	553,1± 356,9	218,7± 49,8	444,9± 211,3	377,9± 190,8	606,3± 186,7*	427,8± 193,7
СОД плазмы, SED	2,3± 1,3	2,0± 1,5	2,2± 1,0	2,0± 1,7	2,1± 1,2	2,6± 1,0
ЦИК, у.е.	30,0± 31,1	75,7± 46,4	72,3± 37,8	100,0± 94,5*	119,3± 92,2	125,0± 31,5*
МДА, мкмоль/л	53,8± 13,4	49,1± 9,7	42,3± 11,9	70,8± 22,0*	64,2± 18,1*	78± 25,4*

Примечание: * – при $p < 0,05$ между одинаковыми группами.

дали атрофию слизистой оболочки с преобладанием слабой степени в теле желудка – 58,6% > 33,3% ($p=0,04$). Результаты морфологического исследования гастробиоптатов у больных с неблагоприятными исходами сравнивали между собой для выяснения особенностей в зависимости от наличия у больных с ОКС СД-2. Такие пациенты чаще по результатам цитологии имели сильную степень обсеменения слизистой оболочки *H. Pylori*, преимущественно в антральном отделе желудка. По остальным показателям сравниваемые группы были однородны. Таким образом, эндоскопические и морфологические особенности позволяют сделать вывод о наличии связи между прогрессированием хеликобактерного атрофического пангастрита с сильной степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка, активностью хронического воспаления, сопровождающегося изменениями моторики, МЦ, эрозивной гастропатией и обострением ИБС. Такая зависимость наиболее выражена у больных ИМ с сопутствующим СД-2 и больных с развившимися неблагоприятными исходами.

При изучении иммунологических показателей у больных с неблагоприятными исходами отмечены достоверно более высокие показатели активации кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов по данным НСТ-теста при стимуляции особенно через СЗР и содержания МПО в нейтрофилах. Крайне важным является достоверное уменьшение у этих больных активности антиокислительных ферментов – глутатионредуктазы в нейтрофилах и каталазы в плазме крови на фоне роста содержания МДА и ЦИК на момент развития неблагоприятных исходов. Изучение в динамике результатов исследования кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и АОЗ у пациентов с ОКС и неблаго-

приятными исходами в зависимости от степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка (таблица 5) не обнаружило достоверных различий в активации кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. Наличие сильной степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка сопровождалось прямо пропорциональным ростом ЦИК и вторичных продуктов ПОЛ в крови, достоверно более высоких, чем при отсутствии *H. pylori*. Более низкий уровень глутатионредуктазы в нейтрофилах при поступлении у больных с сильной степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка – $34,1 \pm 30,2 < 39,0 \pm 18,1$ нмоль · л⁻¹ · сек⁻¹ достоверно снижался на момент исхода – $18,8 \pm 17,6 < 34,2 \pm 22,1$ нмоль · л⁻¹ · сек⁻¹ ($p=0,006$).

Отдельно проанализирована выживаемость пациентов с ОКС в течение года наблюдения после выписки из стационара в зависимости от степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка. При оценке вероятности развития неблагоприятных событий методом Kaplan-Meier (рисунок 1) выявлено, что у пациентов со средней и сильными степенями обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка по данным гистологии вне зависимости от наличия СД меньше суммарная доля “выживших”, т. е. высокий риск развития рецидива ИМ и коронарной смерти.

Таким образом, активация свободно-радикальных процессов и дефицит АОЗ у больных с ОКС связаны с развитием в последующем повторных коронарных событий. Наличие сильной степени обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных с ОКС сопровождается снижением активности ферментов АОЗ, контролирующих образование липидных гидропероксидов. Результаты настоящего исследования позволяют схе-

матично отразить роль хеликобактериоза в обострении ИБС, индуцирующего коллапс АОЗ, который является связующим звеном патогенеза гастродуоденальной и коронарной патологии (рисунок 2).

Выводы

При нестабильном течении ИБС, в отличие от стабильного, чаще диагностируют хронический атрофический пангастрит, сопровождающийся нарушениями моторики, МЦ и эрозиями слизистой оболочки желудка.

Литература

1. Ивашкин В.Т. Гастродуоденальная патология и *Helicobacter pylori*. РМЖ 1995; 2(1): 18–9.
2. Ашкинази В.И., Маянская И.В., Толкачева Н.И. и др. Лейкоцит-модулирующая активность сыворотки крови у детей с гастроэнтерологическими заболеваниями. Эксперим клин гастроэнтер 2003; 1: 81.
3. Вахрушев Я.М., Никишина Е.В. К характеристике показателей лейкоцитарной активности у больных эрозивным гастродуоденитом, инфицированных пилорическим Хеликобактером. Росс гастроэнтерол ж 1999; 2: 85.
4. Rudi J, Kolb C, Maiwald M, et al. Антитела сыворотки против белков *Helicobacter pylori* VacA и CagA ассоциированы с повышенным риском развития аденокарциномы желудка. Gastroenterology & Hepatology 1998; 1: 5.
5. Щербак В.А., Колесниченко Л.Р. Динамика интерлейкинов при лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом. Эксперим клин гастроэнтер 2003; 1: 120–1.
6. Дубцова Е.А., Соколова Г.Н., Царегородцева Т.М. Содержание и прогностическое значение цитокинов при язвенной болезни. Эксперим клин гастроэнтер 2003; 1: 90.
7. Беляков И.М. Иммунная система слизистых. Иммунология 1997; 4: 7–12.
8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48–61.
9. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва “Триада-Х” 1998.
10. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori*. Материалы 7-ой сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori* 27–28 мая 1998. Нижний Новгород 1998; 14–8.
11. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни. Материалы 7-ой сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori* 27–28 мая 1998. Нижний Новгород 1998; 6–11.
12. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. Кардиология 2002; 4: 73–7.
13. Римарчук Г.В., Домникова О.С., Миронова О.С., Ивушкин С.А. Роль *Helicobacter pylori* в развитии гастродуоденальной патологии у детей, больных сахарным диабетом. Материалы 7-ой сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori* 27–28 мая 1998. Нижний Новгород 1998; 49.

Поступила 28/10–2009

Эффекты применения моэксиприла и комбинированного эстроген-гестагенного препарата у женщин с сердечной недостаточностью и менопаузальным синдромом

Я.И. Коц, О.Д. Константинова, Ю.В. Лискова*

ГОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия. Оренбург, Россия

Effects of moexipril and estrogen-progesterone combination in women with heart failure and menopausal syndrome

Ya.I. Kots, O.D. Konstantinova, Yu.V. Liskova*

Orenburg State Medical Academy. Orenburg, Russia

Цель. Оптимизировать лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) у женщин с менопаузальным синдромом (МС) в ранней постменопаузе, применяя ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) III поколения моэксиприл и эстроген-гестагенный гормональный препарат (ГП).

Материал и методы. В исследование включены 93 женщины в возрасте 48–59 лет с ХСН I-IIa стадии и I-II функциональных классов (ФК) в раннем постменопаузальном периоде с МС различной степени тяжести. Пациенты распределены на три группы (гр): I гр (n=31) получала лечение моэксиприлом по 7,5–15 мг/сут. Во II гр (n=30) проводилось лечение, включая одновременно моэксиприл по 7,5–15 мг/сут. и ГП по 1 таблетке в сут. В III гр (n=32) использовали эналаприл 10–20 мг/сут.

Результаты. Через 6 мес. наблюдения были выявлены достоверные различия по ряду данных во II гр по сравнению с I и III гр. Применение ГП значительно улучшило клинико-функциональное состояние пациенток II гр: значительно повышались качество жизни (КЖ), толерантность к физической нагрузке, уменьшалась тяжесть МС. Применение моэксиприла и ГП во II гр стойко стабилизировало артериальное давление и снижало суточную дозу ИАПФ или β-адреноблокатора на 2–3 неделе лечения у 53% пациентов.

Заключение. Назначение моэксиприла и ГП женщинам с начальной стадией ХСН и МС является эффективным и рациональным, значительно повышает КЖ пациенток.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, менопаузальный синдром, комбинированная терапия моэксом и “Анжелик”.

Aim. To optimize chronic heart failure (CHF) treatment in women with early menopause and menopausal syndrome (MS), by administering III generation ACE inhibitor moexipril and estrogen-progesterone hormone medication HM.

Material and methods. The study included 93 women aged 48–59 years with Stage I-IIa CHF of I-II Functional Class and early menopause with MS of varying severity. The patients were divided into three groups. Group I (n=31) received moexipril (7,5–15 mg/d). Group II (n=30) received moexipril (7,5–15 mg/d) and HM (1 tablet per day). Group III (n=32) was administered enalapril (10–20 mg/d).

Results. In 6 months, Group II demonstrated significant differences comparing to Groups I and III. Hormone therapy (HT) with HM substantially improved clinical and functional status of Group II women, with improved quality of life (QoL), physical stress tolerability and reduced MS severity. The combination of moexipril and Angeliq in Group II stabilised blood pressure level, and in 53% of the participants, the daily dose of ACE inhibitor or beta-adrenoblocker was reduced at Weeks 2–3.

Conclusion. Moexipril and HM combination was effective and QoL-improving in women with early CHF stages and MS.

Key words: Heart failure, menopausal syndrome, combined therapy with moexipril and hormone medication.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: 968646@bk.ru

Тел.: 8–912–846–86–46

[Коц Я.И. – профессор кафедры госпитальной терапии им. Р.Г.Межебовского с курсом клинической фармакологии, Константинова О.Д. – зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Лискова Ю.В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у женщин в постменопаузе длительное время протекает в скрытой, бессимптомной форме, плохо диагностируется и при отсутствии лечения быстро прогрессирует, переводя пациенток в группу тяжелых больных. Среди лиц женского пола, страдающих ХСН, 70% приходится на больных > 50 лет [1]. Снижение благоприятных эффектов эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде на липидный и углеводный обмены, сосудистую стенку, ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и свертывающую системы крови и, как следствие, развитие менопаузального синдрома (МС) можно расценивать как причину роста сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХСН [2].

Важная роль отводится назначению в постменопаузе эффективных препаратов с минимумом побочных эффектов, к которым можно отнести ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – моэксиприл, эффективность которого доказана в результате сравнительных исследований МАДАМ (Моэксиприл – Активно Действующий Антигипертензивный препарат у женщин после Менопаузы), ЭНИГМА (Оценка эффективности и переносимости нового ингибитора АПФ Моэксиприла) и ряда других [3].

В последние годы продолжают обсуждать вопрос о целесообразности использования эстрогенов не только для устранения негативных кардиальных и вазомоторных симптомов в менопаузе, но и для вторичной профилактики ССЗ у женщин в климактерическом периоде [4,5]. Результаты рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований по использованию гормональной терапии (ГТ) в профилактике ССЗ с оценкой “твердых” конечных точек для первичной профилактики – WISDOM (Women’s International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause), для вторичной – WHI (Women’s Health Initiative), HERS-2 (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) и ESPRIT (Estrogen in the Prevention of ReInfarction Trial) и ангиографических данных – WELL-HEART (Women’s Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial), ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) неоднозначны.

Дизайн многих исследований вызывает серьезные возражения специалистов. При ретроспективном анализе исследований по использованию ГТ с выделением группы женщин 50–59 лет и оценкой “твердых” конечных точек в настоящее время установлена положительная динамика в течении ССЗ [6]. Имеющиеся работы о ГТ у женщин с ХСН в целом демонстрируют положительные результаты [7].

Таким образом, целью этого исследования стала оптимизация лечения ХСН у женщин с климактерическим синдромом (КС) в ранней постменопаузе, применяя ИАПФ III поколения моэксиприла и комбинированного эстроген-гестагенного гормонального препарата (ГП) (1 мг эстрадиола и 2 мг дроспиренона).

Материал и методы

Обследованы 93 женщины с ХСН I-IIА стадий по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), I-II функциональных классов (ФК) и МС различной степени тяжести на фоне артериальной гипертонии (АГ) I-III степеней (ст.); ишемической болезни сердца (ИБС) стабильной стенокардии I-II ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Возраст пациентов 48–59 лет; средний возраст 52,54±0,5 лет (M±m).

У всех пациенток была диагностирована АГ I, II и III ст: 4 женщины (4,3%); 53 (56,9%) и 36 (38,7%), соответственно. АГ и ХСН были диагностированы у 93 (100%); из них АГ без признаков ИБС диагностирована у 32 (34,4%), у 18 из них АГ сочеталась с дисгормональной миокардиодистрофией (ДГМ). У большинства пациенток – 61 (65,6%) АГ сочеталась с ИБС. По показателю индекса массы тела (ИМТ) выявлено 67 женщин с ожирением (72,1%) из них I ст. – 70,1%, II ст. – 29,9%. ИМТ в среднем составил 30,4±0,58 кг/м². Не участвовали в исследовании лица с сопутствующей тяжелой органной патологией.

Все 93 женщины находились в раннем постменопаузальном периоде (не > 5 лет после последней менструации) с КС различной степени тяжести. КС легкой степени тяжести диагностирован у 35 (37,6%), средней – у 47 (50,6%), тяжелой степени – у 11 (11,8%). Результаты первичного обследования показали, что у 41 женщины из 93, имеют место противопоказания к ГТ соматического и/или гинекологического характера. 11 женщин из 93 отказались от приема гормонального препарата.

Все наблюдаемые больные были разделены на три группы. I группа (n=31) получала базовое лечение ИБС, АГ, ХСН с обязательным включением ИАПФ моэксипри-

Таблица 1

Лекарственные препараты, назначенные пациентами в группах наблюдения

Препараты	I гр. Моэкс*	II гр Моэкс*+ГП	III гр Эналаприл	Всего (n) %
β-АБ	16	15	19	50 (53,7%)
диуретики	14	13	15	42 (45,2%)
АК	9	7	8	24 (25,8%)
сердечные гликозиды	3	2	4	9 (9,7%)
антиаритмики	6	2	7	15 (16,1%)
антиагреганты	23	21	20	64 (68,8%)
нитраты	12	9	14	34 (36,6%)
статины	12	10	11	33 (35,4%)

Примечание: Моэкс* - моэксиприл.

Динамика данных ШОКС (баллы) по группам на фоне лечения

Группы	До лечения (M±m)	Через 3 мес. лечения (M±m)	Через 6 мес. лечения (M±m)
I гр	3,67±0,14	3,17±0,1	2,89±0,09*
II гр	3,78±0,12	3,02±0,11*	2,62±0,11*
III гр	3,82±0,13	3,32±0,17	3,13±0,14^

Примечание: * – достоверно по отношению к исходному значению ($p < 0,05$); ^ – достоверно по отношению ко II гр ($p < 0,05$).

ла 7,5–15 мг/сут. Средний возраст – 52,73±0,55 лет. В I группу вошли 20 больных ИБС, 24 – с экстрасистолией, 7 – с мерцательной аритмией, 7 женщин – с ДГМ. Продолжительность менопаузы в среднем составила 2,3±0,31 лет. II группа (n=30) дополнительно к базовому лечению ИБС, АГ, ХСН получала обязательно моэксиприл 7,5–15 мг/сут. и ГП (1 мг эстрадиола и 2 мг дроспирена) по 1 таблетке в сут. ГТ назначали пациенткам после стабилизации АД и на фоне стабильной стенокардии. Средний возраст – 51,8 ±0,45 лет. Во II группе наблюдали 18 больных ИБС, 20 – с экстрасистолией, 4 – с мерцательной аритмией, 8 – с ДГМ. Продолжительность менопаузы в среднем составила 1,83±0,12 лет. III группа (n=32) получала базовое лечение с обязательным включением ИАПФ эналаприла 10–20 мг/сут. Средний возраст – 53,1±0,48 лет. В III группе наблюдались 23 пациентки с ИБС, 17 – с экстрасистолией, 12 – с мерцательной аритмией, 3 – с ДГМ. Менопауза в среднем составила 2,4±0,2 лет.

Клинические и лабораторно-инструментальные параметры оценивали исходно и через 6 мес. лечения. При выполнении работы использовался Миннесотский опросник для определения качества жизни (КЖ) больных с ХСН, шкала оценки тяжести ХСН в баллах [8], а также шкала определения тяжести МС в баллах по индексу Куппермана в модификации Е.В.Уваровой (1982), где 12–34 балла – КС легкой степени тяжести, 35–57 баллов – КС средней степени тяжести, ≥58 баллов – КС тяжелой степени.

Из лабораторных данных определяли липидный профиль (ЛП): общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП и ХС ЛНП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА). Гормональный статус женщин устанавливали по уровню эстрадиола (Е2), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на фотометре “Multiscan”. Больным выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате “Vivid 3” по общепринятой методике в В- и М-режимах. Ультразвуковое исследование (УЗИ) гениталий проводили на аппарате “Aloka-4000”, маммографию – на аппарате “Mammo DIAGNOST UC”. У всех больных до и после лечения проводили тест с 6-минутной ходьбой (Т6мх).

При статистическом анализе полученных данных была использована программа STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Первоначально определяли характер распределения значений переменных. Данные, полученные в результате исследования, имели распределение отличное от нормального. Поэтому показатели исследования анализировались с применением непараметрических методов: для независимых групп – критерий Манна-Уитни, для зависимых групп – критерий знаков. Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование в соответствии с протоколом закончили через 3 мес. 87 из 93 женщин, 3 пациентки выбыли из-за развития нежелательных побочных действий моэксиприла: 2 из I группы и 1 пациентка из II: 2 – сухой кашель на 3 и 4 недели, 1 – кожная аллергическая реакция на 19 день после начала лечения. 3 – выбыли из-за развития побочных явлений эналаприла: 3 – сухой кашель на 2, 4 и 5 недели. Необходимо отметить, что больные наблюдались в динамике совместно кардиологом и гинекологом. Пациенты в зависимости от сочетания ССЗ получали также лечение при наличии показаний и другими препаратами (таблица 1). Лечение больных соответствовало современным рекомендациям.

Для оценки тяжести состояния больного и эффективности лечения использовалась шкала оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН.

На фоне лечения во всех группах наблюдалась положительная динамика – уменьшение или ослабление клинических симптомов ХСН (таблица 2). Клиническая картина через 6 мес. лечения у пациентов I гр улучшилась на 0,88 балла, II гр – на 1,32 балла, III гр – на 0,84 балла. Статистически значимое улучшение клинического состояния имело место у больных во II гр. Необходимо отметить, что несмотря на доказанный “класс-эффект” для ИАПФ, новые поколения препаратов, к которым относится моэксиприл с однократным применением в течение суток и меньшим количеством побочных эффектов [3], обеспечивают лучшую приверженность лечению по данным опроса пациенток I и II групп, тем самым повышая эффективность терапии.

В работе по результатам ЭхоКГ выполнен сравнительный анализ динамики основных морфофункциональных параметров сердца; изменения после лечения в группах оказались достоверными по ряду параметров.

Исходно диастолическая функция была в норме у 5 пациенток – I гр., 6 – II гр. и 5 – III гр.; изменение по гипертрофическому типу с замедленной релаксацией наблюдалось у 19 больных – I гр, 19 – II гр и 17 – III гр; по псевдонормальному типу у 2 больных (9,09%) – I гр, 1 (6,5 %) – II гр. и 3 больных III гр. У 5 больных в I гр, 4 во II гр и у 7 III гр, в связи с постоянной формой мерцательной аритмии, диастолическую функцию не определяли.

Таблица 3

Динамика параметров ЭхоКГ в группах (M±m)

Показатели	I гр		II гр		III гр	
	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.
КДО, мл	121,93±3,58	110,48±3,08*	122,3±3,15	107,72±2,37*	127,76± 5,48	115,71±5,78*^
КСО, мл	41,79± 1,8	36,33± 1,44*†	39,81±1,31	35,16±1,14*	46,48±2,54	42,83± 2,99^
ТМЖП, см	12,65± 0,18	11,25±0,2*	12,55±0,15	10,84±0,22*	12,52±0,05	11,54±0,21*
ТЗС ЛЖ, см	11,62± 0,29	10,77± 0,25	12,34± 0,18	10,73±0,18*	11,93±0,22	11,46±0,18
Масса m	256,83± 5,29	237,59± 5,29*	260,77± 8,63	226,38± 9,31*	265,3± 10,69	245,56± 7,28*
ИММЛЖ, г/м ²	131,08±3,42	127,36±2,54	130,08±3,59	125,06±2,89	134,93±3,48	128,39±3,04
ФВ %	64,37± 0,94	65,63±0,68	63,51±1,25	67,61±1,06*	62,7±1,14	65,04±1,07*
ТМК: Е/А	1,01± 0,05	1,08±0,04	0,94±0,04	1,03±0,03*	0,92±0,02	0,96±0,02
IVRT, мс	114,07± 1,27	103,15± 4,67*	109,48± 2,41	99,69± 2,68*#	113,15± 1,34	110,96± 2,26
DT, мс	245,86± 7,91	240,12±7,12	250,81± 10,94	223,25± 7,08*	254,92± 8,77	238,68± 9,56*

Примечание: ^* – достоверность различий до и после лечения внутри групп (p<0,05); # – достоверность различий между I и II гр (p<0,05); ^ – достоверность различий между II и III гр (p<0,05); † – достоверность различий между I и III гр (p<0,05); ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ИММЛЖ – индекс ММЛЖ.

В ходе лечения отмечено улучшение морфо-функциональных параметров сердца во всех группах (таблица 3). Наиболее значимая положительная динамика через 6 мес. терапии получена во II гр. по данным конечно-диастолического, конечно-систолического объемов левого желудочка (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массы миокарда (ММ) ЛЖ и показателей трансмитрального кровотока (ТМК) – Е/А (отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнений), IVRT (время изоволюмического расслабления ЛЖ) и DT (время замедления раннего диастолического наполнения), что свидетельствует об улучшении систолической и диастолической функций ЛЖ. Значительное улучшение показателей ЭхоКГ у пациенток II гр связано с действием нового гестагена – дроспиренона, обладающего антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом [9,10]. Способность блокировать рецепторы к альдостерону является уникальным свойством дроспиренона среди всех синтетических гестагенов. Известно, что синтез альдостерона в надпочечниках, сердце и сосудах может протекать независимо от ангиотензина-II, поэтому применение ИАПФ не мешает его синтезу [11,12]. Феномен “ускользание альдостерона” был доказан в ходе крупного, многоцентрового исследования RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot trial) [13]. Таким образом, учитывая, что РААС занимает в патогенезе ХСН одно из ведущих мест, антиальдостероновый эффект

дроспиренона обеспечил более полную нейрогуморальную блокаду патогенетических звеньев наряду с ИАПФ и β-адреноблокаторами (β-АБ), что привело к значимому эффекту во II гр лечения.

У всех больных в группах была диагностирована АГ. В результате лечения всем пациентам удалось снизить артериальное давление (АД).

Во всех группах через 6 мес. лечения достоверно снизились систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) по сравнению с исходным (таблица 4). Выраженная положительная динамика снижения АД получена во II гр, результаты по САД достоверно отличались от I и III гр через 6 мес. терапии. Необходимо отметить, что у пациентов II гр терапия моэксиприлом и ГП более быстро стабилизировала АД и снижала суточную дозу ИАПФ или β-АБ на 4–5 неделе лечения у 53% пациентов. Это можно объяснить действием ГТ на сосудистую стенку. Эстрогенам присущи эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый сосудорасширяющие эффекты, связанные с увеличением продукции простациклина и оксида азота, торможения тока кальция через кальциевые каналы. Прогестерон принимает участие в регуляции тонуса артериол, действуя подобно антоганистам кальция (АК), наряду с этим он уменьшает реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия на уровне почечных канальцев [14,15]. У женщин во II гр отмечено уменьшение количества симпато-адреналовых кризов, сопровождающих течение КС.

Таблица 4

Динамика САД и ДАД в группах на фоне лечения (M±m)

Группы	САД	САД через 6 мес.	ДАД	ДАД через 6 мес.
I гр	154,82±5,15	134,23±4,94*	96,12±3,85	79,48±3,07*
II гр	152,39±5,21	127,84±5,09*#	95,31±3,63	74,84±2,57*
III гр	156,39±5,1	137,84±5,37*^	98,06±3,57	78,63±3,61*

Примечание: # – достоверность различий между I и II гр (p<0,05); ^ – достоверность различий между II и III гр (p<0,05); * – различия в пределах группы статистически значимые (p<0,05).

Таблица 5

Динамика результатов Тбмх по группам		
Группы	До лечения (M±m)	Через 6 мес. лечения (M±m)
I гр	405,86±8,31	422,54±8,14*
II гр	406,93±8,25	436,13±8,32*
III гр	398,43±6,84	414,04±7,84*^

Примечание: * – достоверно по отношению к исходному значению (p<0,05); ^ – достоверно по отношению ко II гр (p<0,05).

В качестве одного из основных критериев эффективности лечения больных с ХСН выступает динамика функционального состояния пациентов, которая оценивалась с помощью объективного теста толерантности к физической нагрузке (ТФН) – Тбмх.

Средние значения пройденных расстояний через 6 мес. лечения достоверно улучшились во всех группах (таблица 5). Улучшение динамики Тбмх через 6 мес. лечения у пациенток I гр составило 17 м, II гр лечения – 33 м, III гр – 16 м. Более значимое увеличение ТФН в ходе лечения получено во II гр комбинированной терапии.

Для изучения КЖ пациентов пользовались Миннесотским опросником “Жизнь с сердечной недостаточностью”.

Через 6 мес. терапии данные во всех группах по КЖ оказались статистически достоверны с положительной динамикой (таблица 6). В I гр через 6 мес. лечения КЖ улучшилось на 8,6 балла (21,5%), во II гр – на 15,5 балла (35,26%), в III гр – на 7,8 балла (18,2%). Сравнение КЖ между группами после лечения показало, что достоверно отличались данные только II и III гр через 6 мес. лечения. КЖ между I и II гр достоверно не отличалось.

О клинической эффективности лечения КС судили по изменениям модифицированного менопаузального индекса (ММИ), отражающего весь симптомокомплекс менопаузальных расстройств в баллах.

В динамике параметров, характеризующих тяжесть КС в ходе лечения, видна положительная тенденция во всех группах (таблица 7). При оценке

Таблица 6

Динамика КЖ по группам на фоне лечения (M±m)		
Группы	Баллы до лечения (M±m)	Баллы через 6 мес. лечения (M±m)
I гр	40,52±2,13	33,89±1,93*
II гр	44,17±2,48	31,54±2,22*
III гр	43,07±1,66	36,2±1,67*^

Примечание: * – достоверно по отношению к исходному значению (p<0,05); ^ – достоверно по отношению ко II гр (p<0,05).

общего ММИ через 6 мес. терапии статистически достоверный результат получен в снижении на 16–17 баллов во II гр. Необходимо отметить, что улучшение клинической картины КС в I и III гр происходило в основном за счет уменьшения нейровегетативных нарушений, динамика которых через 6 мес. лечения статистически достоверна. Уменьшение тяжести КС во II гр в ходе лечения характеризуется положительными изменениями всех проявлений симптомокомплекса: нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных; все показатели достоверно отличались от исходных. Во II гр для клинической динамики по ММИ были характерны: снижение частоты и уменьшение выраженности приливов, потливости у всех пациенток группы и полное устранение симптомов у 6 больных с легким течением КС, быстрая стабилизация АД и пульса, уменьшение утомляемости в течение дня, улучшение сна и настроения. В I и III гр при адекватно подобранных комбинациях препаратов клиническая динамика в основном отличалась стабилизацией АД, пульса, уменьшением частоты головных болей, головокружений.

Состояние ЛС у пациенток в группах оценивали по общепринятым критериям, характеризующим обмен липидов в организме.

Гиперхолестеринемия (ГХС) была диагностирована у 83,87% пациенток, нормальные значения уровня ОХС составили 16,13%. У 41,94% женщин отмечалась незначительная ГХС (ОХС=5,2–6,5 ммоль/л), у 30,11% – умеренная ГХС (ОХС=6,7–7,8 ммоль/л), у 11,83% – тяжелая ГХС (ОХС>7,8 ммоль/л). При оценке влияния лечения на ЛС крови у пациентов

Таблица 7

Динамика ММИ в группах на фоне лечения

Показатели (баллы)	I гр		II гр		III гр	
	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
ММИ нейровегетативных нарушений	21,96±1,44	16,48±1,18*	25,35±1,85	15,25±1,38*#	23,75±1,39	19,08±1,58*†
ММИ психоэмоциональных нарушений	9,03±0,51	8,18±0,52	10,64±0,56	5,75±0,41*#	8,17±0,46	8,09±0,37†
ММИ обменно-эндокринных нарушений	5,78±0,42	5,89±0,39	6,89±0,36	5,04±0,29*	5,51±0,31	5,64±0,25
ММИ	37,38±1,99	30,88±1,59	42,48±2,51	26,31±1,61*	37,89±1,78	32,36±1,28†

Примечание: ^* – достоверность различий до и после лечения внутри групп по сравнению с исходными (p<0,05); † – достоверность различий между II и III гр (p<0,05); # – достоверность различий между II и I гр (p<0,05).

Таблица 8

Влияние лечения на ЛС пациенток в группах (M±m)

Показатели	I гр		II гр		III гр	
	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.
Липиды крови						
ОХС, ммоль/л	6,33±0,32	5,89±0,23*#	6,27±0,26	5,47±0,21*	5,95±0,24^	5,65±0,15^
ХС ЛНП, ммоль/л	4,35±0,21	4,02±0,22	4,34±0,23	3,76±0,17*	4,25±0,20	4,05±0,18
ХС ЛВП, ммоль/л	1,03±0,06	1,05±0,05	1,09±0,05	1,23±0,06	0,97±0,06	1,03±0,07
ТГ, ммоль/л	1,45±0,15	1,54±0,15	1,43±0,18	1,40±0,13	1,64±0,17	1,65±0,2†
ИА	4,95±0,24	4,76±0,16#	4,89±0,36	3,97±0,22*	4,84±0,23^	4,60±0,24†^

Примечание: * – достоверность различий до и после лечения внутри гр (p<0,05); # – достоверность различий между I и II гр (p<0,05); ^ – достоверность различий между II и III гр (p<0,05); † – достоверность различий между I и III гр (p<0,05).

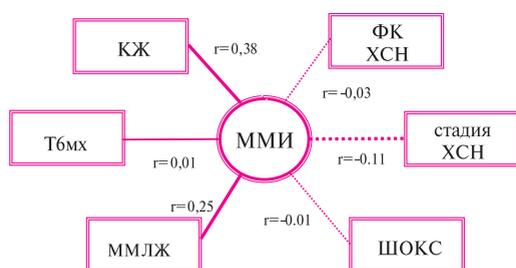


Рис. 1 Корреляционные связи тяжести КС (по ММИ) и ХСН.

в группах необходимо отметить, что все больные были проинструктированы о важности соблюдения гипохолестериновой диеты; 41,38% женщин I гр, 33,3% – II гр, 37,93% – III гр с умеренной и тяжелой ГХС принимали статины.

В результате проведенного лечения положительная динамика в снижении атерогенных фракций липидов отмечена во всех группах (таблица 8). Более значимые изменения в снижении ОХС, ХС ЛНП и ИА выявлены у пациентов II гр, получающих комбинированную терапию, включающую эстроген-гестагенный ГП. Принято считать, что влияние ГТ на обмен липидов обеспечивает 25–30% кардиопротективного эффекта, остальные 70–75% связаны с иными механизмами [16,17]. Анализируя результаты, полученные в настоящем исследовании, необходимо отметить, что применение статинов и ГТ у пациентов с умеренной и тяжелой ГХС позволяет более значимо снизить атерогенные фракции липидов в крови.

Положительную динамику гормонального статуса наблюдали в результате лечения только во II гр, где использовалась ГТ (таблица 9). Для нее характерны статистически значимое повышение уровня эстрадиола в среднем на 20 пг/мл, снижение содержания ФСГ на 29,3 мМЕ/мл и ЛГ на 6,2 мМЕ/мл; данные через 6 мес. лечения по сравнению с исходными статистически достоверны. Необходимо отметить, что динамика содержания гормонов в крови на фоне лечения во II гр не превышала нормативы для женщин в постменопаузе.

Статистически достоверных изменений содержания гормонов через 6 мес. лечения в I и III гр не наблюдалось.

Заключение

Нарушения в гормональном статусе женщин, проявляющиеся КС, создают условия для взаимоотношения, маскировки клинических проявлений начальных стадий СН на фоне АГ и ИБС. Применение в настоящем исследовании ГП показало более значимое улучшение клинико-функционального состояния пациентов II гр: КЖ больных, ТФН (Тбмх), уменьшилась степень тяжести МС. В результате исследования выявлено более благоприятное действие данного сочетания препаратов на ЛС, гормональный статус, параметры ЭхоКГ.

ГТ безопасна, если она начата своевременно с учетом имеющихся показаний, возможных противопоказаний и с регулярной оценкой риска

Таблица 9

Содержание гормонов в крови у пациенток в группах лечения (M±m)

Показатели	I гр	II гр	III гр
Е2 исходно, пг/мл	14,65±1,61	12,48±1,51	14,21±1,73
Е2 через 6 мес., пг/мл	15,11±1,32#	32,38±5,75*	12,31±1,36†
ФСГ исходно, мМЕ/мл	55,87±3,41#	64,98±3,62	52,50±3,07†
ФСГ через 6 мес., мМЕ/мл	59,11±2,14#	25,0±2,37*	58,75±2,04†
ЛГ исходно, мМЕ/мл	21,39±1,74	23,31±1,85	25,11±1,69
ЛГ через 6 мес., мМЕ/мл	27,33±1,78#	17,36±1,45	26,28±1,64†

Примечание: * – достоверность различий до и после лечения внутри групп (p<0,05); † – достоверность различий между II и III гр (p<0,05); # – достоверность различий между II и I гр (p<0,05).

сердечно-сосудистых осложнений. ГТ в непрерывном режиме в течение 6 мес. повысила эффективность базисной терапии АГ, ИБС, ХСН у этих пациенток.

Климактерический период и связанные с ним проблемы относятся к многофакторным состояниям, в связи с чем, женщины в постменопаузе с ССЗ нуждаются в комплексном наблюдении и лечении кардиологом и гинекологом-эндокринологом. Подбор адекватного лечения с включением низкодозовой ГТ при отсутствии противопоказаний позволяет значительно повысить эффективность лечения и КЖ таких пациенток.

Поскольку в работе обследуемые имели сочетание ХСН и КС, возникла необходимость соотнести их данные между собой и установить связь между тяжестью ХСН и КС. С помощью метода ранговой

корреляции Спирмена оценивалась взаимосвязь между исследуемыми признаками (рисунок 1).

У пациенток с ХСН и КС ММИ и КЖ, ММИ и ММ ЛЖ имеют статистически достоверную сильную связь, иными словами при ухудшении одного параметра ухудшается другой. ММИ и Тбмх демонстрируют слабую связь. У ряда исследуемых признаков сравнения определилась слабая отрицательная зависимость друг от друга: ММИ и ФК ХСН; ММИ и стадия ХСН; ММИ и ШОКС. Можно предположить, что тяжесть ХСН и КС напрямую не зависят друг от друга. Действительно и в клинике можно встретить тяжелую степень КС с начальными проявлениями ХСН и наоборот. При этом необходимо отметить, что оба вида патологии утяжеляют течение друг друга, что следует из корреляционных связей по ММИ и КЖ, ММИ и ММ ЛЖ.

Литература

1. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации—данные ЭПОХА-ХСН. *Ж Серд недост* 2006; 7(3): 112–6.
2. Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. *Ж Сердце* 2004; 3(6): 276–9.
3. Глезер М.Г., Тхостова Э.Б., Демидова М.А., Белоусов Ю.Б. Мозексприл при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. *Ж Кардиология* 2005; 7: 424–8.
4. Гиляревский С.Р. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль заместительной гормональной терапии. *Ж Сердце* 2006; 5(7): 340–5.
5. Овчинников А.Г. Заместительная гормональная терапия в постменопаузе: защита сердца или неоправданный риск? *Ж Сердце* 2004; 3(6): 302–5.
6. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Cons Med* 2008; 10(6) Приложение: 5–19.
7. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *JACC* 2003; 42(7): 1238–48.
8. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Серд недост* 2007; 8(1): 4–41.
9. Preston RA, Alonso A, Darlene P, et al. Additive effect of Drospirenone/17 β -estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril. *Am J Hypertens* 2002; 15: 816–22.
10. Соболева Г.Н. Кардиоваскулярные эффекты заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы – что доказано? *РМЖ* 2006; 14(10): 767–9.
11. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99: 2694–701.
12. Rajagopalan S, Pitt B. Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension and target organ damage. *Curr Hypertension Repts* 2001; 3: 240–8.
13. McKelvie RS, Yusuf SPD, Avezum A, et al. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.
14. Сметник В.П. “Медицина климактерия”. Ярославль: ООО “Издательство Литера” 2006: 532–40.
15. Вебер В.Р. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде. *Ж Сердце* 2006; 5(7): 346–52.
16. European Expert Workshop: Practical Recommendations for HRT. *Climacteric* 2004; 7: 210.
17. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone in a continuous combination with 17-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2004; 7: 103–11.

Поступила 28/10–2008

Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия, дифференцированный подход к терапии)

Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская*, Н.В. Мельникова, Е.Г. Егорова, С.Г. Хомерики

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии. Москва, Россия

Atherogenic dyslipidemia and insulin resistance associated with non-alcohol hepatic steatosis: comparison, contrast, and differentiated therapy

L.B. Lazebnik, L.A. Zvenigorodskaya*, N.V. Melnikova, E.G. Egorova, S.G. Khomeriki

Central Research Institute of Gastroenterology. Moscow, Russia

Цель. Изучить клинические, функциональные, морфологические и фармакологические особенности поражений печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с атерогенной дислипидемией (ДЛП) и/или инсулинорезистентностью (ИР).

Материал и методы. 240 больных НАЖБП: 100 больных с изменениями липидного спектра (ЛС) без нарушения углеводного обмена; 78 – с нарушением углеводного обмена без изменений ЛС; 14 – сахарным диабетом 2 типа (СД-2) с изменением углеводного и липидного обменов; контрольная группа – 48 больных без ИР и ДЛП. Помимо общеклинического обследования проводили: биохимический анализ крови; исследование на маркеры вирусных гепатитов; пероральный тест толерантности к глюкозе, НОМА-тест; трансабдоминальную ультрасонографию; пункционную биопсию печени.

Результаты. Для НАЖБП характерна неспецифическая клиническая картина. Активность цитолитического синдрома наиболее выражена у больных СД-2. У всех больных имел место синдром холестаза; наиболее выраженный при нарушении углеводного обмена. Морфология ткани печени характеризовалась наличием крупнокапельной жировой дистрофии, воспалением и фиброзом; наиболее выражены эти изменения у больных с нарушением углеводного обмена. При комбинированной терапии статином и эзетимибом, положительная динамика ЛС крови имела место на 2 нед. лечения. Больных с ИР лечили метформином с положительным влиянием на клиническое и морфологическое состояния печени.

Заключение. При отсутствии клинических особенностей у больных НАЖБП с атерогенной ДЛП и ИР, у больных с ИР болезнь отличается более агрессивными морфологическими изменениями. Необходимо проводить дифференцированную этиотропную терапию НАЖБП с учетом таких факторов как атерогенная ДЛП или ИР.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, гиподислипидемическая терапия.

Aim. To study clinical, functional, morphological and pharmacological features of hepatic pathology in patients with non-alcohol hepatic steatosis (NAHS), combined with atherogenic dyslipidemia (ADL) and/or insulin resistance (IR).

Material and methods. The study included 240 patients with NAHS: 100 with DL but no IR; 78 – with IR but no DL; 14 – with Type 2 diabetes mellitus (DM-2), IR and DL; 48 – without DL or IR (controls). All participants underwent standard clinical examination, blood biochemistry and hepatitis virus marker assessment, oral glucose tolerance and HOMA test, abdominal ultrasound and hepatic puncture biopsy.

© Коллектив авторов, 2009
Тел.: (495) 304–30–81,
Факс: (495) 304–30–72
e-mail: babur78@yandex.ru

[Лазебник Л.Б. – директор, Звенигородская Л.А. (*контактное лицо) – зав. отделом по изучению метаболического синдрома), Мельникова Н.В. – н. сотр. отделения сочетанных заболеваний органов пищеварения, Егорова Е.Г. – н. сотр. отделения заболеваний печени № 1), Хомерики С.Г. – зав. отделом патоморфологии].

Results. NAHS clinical course was non-specific. Cytolysis syndrome activity was maximal in DM-2 patients. All patients had cholestasis syndrome manifestations, maximal in IR individuals. Hepatic morphology was characterized by large-drop fat dystrophy, inflammation and fibrosis. In patients with disturbed carbohydrate and lipid metabolism, hepatocyte nuclear changes and nuclear polymorphism were observed, respectively. In participants receiving a combination of statins and ezetimibe, blood lipid profile improved at the second week of the treatment. IR patients received metformin, with positive dynamics of hepatic morphology and function.

Conclusion. Despite no clinical differences between NAHS patients with ADL and IR, the latter are characterized by more aggressive morphological changes. Differentiated ethiotropic therapy of NAHS should take ADL and IR presence into account.

Key words: Non-alcohol hepatic steatosis, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, lipid-lowering therapy.

Для последнего десятилетия характерно повышение пристального внимания к проблеме метаболического синдрома (МС), который представляет комплекс нарушений углеводного и липидного обменов, связанных между собой. В основе этих нарушений лежит снижение чувствительности тканей к инсулину — инсулинорезистентность (ИР). Для МС характерно наличие абдоминального ожирения (АО), дислипидемии (ДЛП), артериальной гипертензии (АГ) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета 2 типа (СД-2).

Комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), основу которых представляют ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), в литературе известен под названиями:

- полиметаболический синдром (Avogaro P, 1965)
- метаболический трисиндром (Samus J, 1966)
- синдром избытка (Mehnert A, 1968)
- синдром X (Reaven G, 1988)
- смертельный квартет (Kaplan J, 1989)
- метаболический синдром (Hanefeld M, 1991)
- гормональный метаболический синдром (Bjorntorp P, 1991)
- синдром инсулинорезистентности (Haffner S, 1992)
- смертельный секстет (Enzi G, 1994)
- метаболический сосудистый синдром (Hanefeld M, 1997).

В 1988г Reaven G. предположил, что ИР и ГИ не только являются ключевым звеном в патогенезе инсулин-независимого СД (ИНСД), но и вносят существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца (ИБС).

Stern MP, 1995г, выдвинул гипотезу об “общем корне” для атеросклероза и СД.

В последнее десятилетие практически врачи все чаще встречаются с термином “синдром X” или “метаболический синдром”, введенным в 1988г профессором Reaven GM, объясняющим взаимосвязь ожирения (Ож), нарушения углеводного, липидного обменов и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии с общим патогенетическим механизмом — ИР.

За последние несколько лет в состав компонен-

тов МС была включена неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1,2,7,9].

Термин “неалкогольная жировая болезнь печени” в современном понимании представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию (ЖД) с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольным (метаболическим) стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом с возможностью перехода в цирроз [1,7,12].

ИР и сопутствующая ей компенсаторная ГИ являются одними из основных причин изменений в печени.

Согласно данным литературы ИР служит одним из ФР НАЖБП, однако механизмы патогенеза и роль ИР в развитии НАЖБП полностью не изучены [17]. Не совсем ясным остается понимание взаимосвязи развития воспалительных изменений и фиброза в печени при ИР [13].

Печень обладает свойством постоянно продуцировать глюкозу, в основном за счет распада гликогена (гликогенолиз), а также за счет ее синтеза (глюконеогенез). В норме существует равновесие между глюконеогенезом натошак и ее утилизацией мышцами. Концентрация инсулина в крови возрастает после приема пищи в ответ на гипергликемию. В норме в печени инсулин стимулирует образование

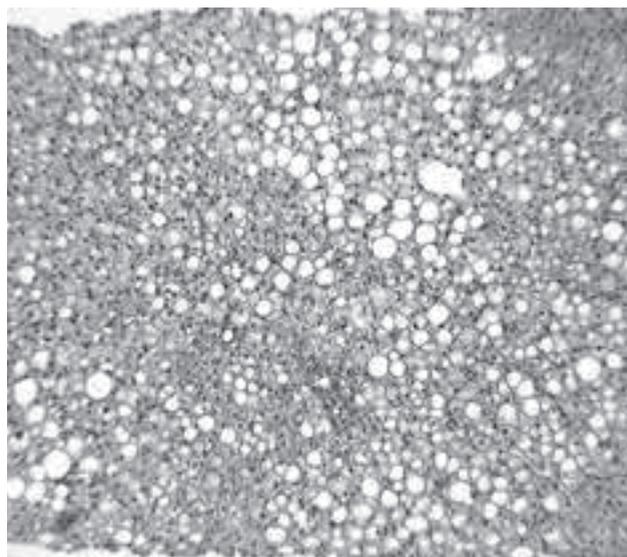


Рис.1 Тотальная ЖД гепатоцитов при СД у больной Л, 1955 г.р. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$.

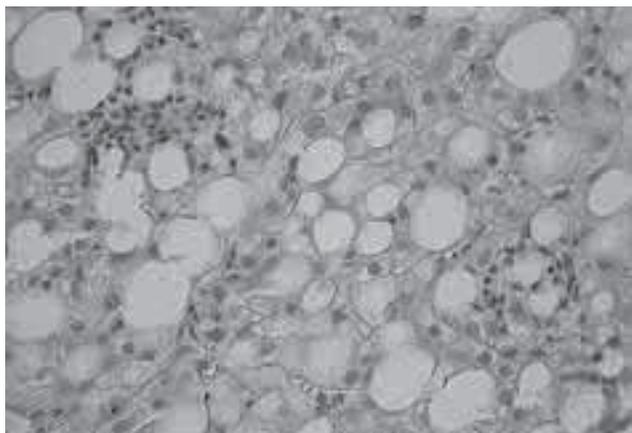


Рис. 2 Внутривольковые смешанно-клеточные инфильтраты у больной Ч, 1953 г.р., с НТГ. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 500$.

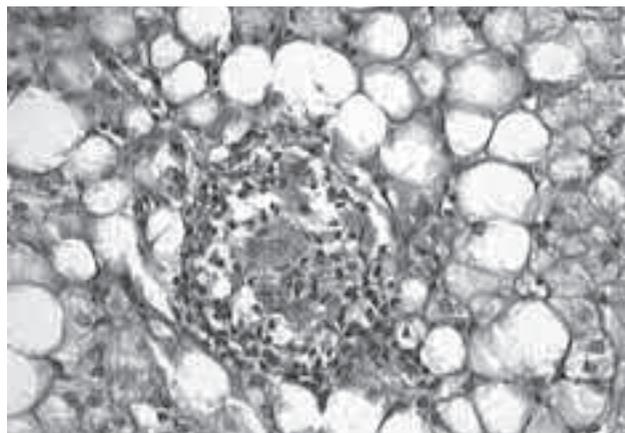


Рис. 3 Внутривольковая макрофагальная липогранула у больного с ГХС. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 500$.

гликогена и тормозит синтез глюкозы, распад гликогена. При ИР в печени происходит сбой регуляторных механизмов обмена углеводов: усиливается синтез и секреция в кровь глюкозы, начинается распад гликогена, а его образование и накопление в печени угнетаются [6, 14, 16].

Ож, которое тесно связано с ИР, служит одним из кластеров риска для НАЖБП. В частности, оно способствует увеличению поступления в кровь свободных жирных кислот (СЖК), при повышении концентрации которых в системе портальной вены образуются высокотоксичные радикалы, что приводит к воспалительным процессам в печени. Существование тесной связи между ИР и НАЖБП описано рядом исследователей [3, 15, 18].

Гиперлипидемия (ГЛП): гипертриглицеридемия (ГТГ), гиперхолестеринемия (ГХС) или их сочетание, является ФР развития НАЖБП. Согласно литературным данным морфологические изменения печени при атерогенной ДЛП большинство авторов рассматривают как ЖД [10, 11] или жировой гепатоз; в 20–81% случаев отмечаются воспалительные изменения – НАСГ [12].

МС способствует развитию таких грозных заболеваний как атеросклероз, СД-2, которые занимают первое место по уровню смертности в популяции [5, 10]. Понимание процессов патогенеза, которые

усугубляют ФР МС, способствует снижению распространения ССЗ. Для достижения успеха в лечении МС, профилактические и терапевтические мероприятия следует проводить в соответствии с основными патогенетическими звеньями его развития.

В настоящее время возможности фармакотерапии МС несовершенны. Препараты, которые способны снижать гипергликемию и повышать чувствительность к инсулину, могут оказывать побочные действия [8]. Применение гиполипидемических препаратов, при отсутствии объективной информации о функциональных и морфологических изменениях в печени, увеличивает риск развития побочных эффектов, в т.ч. лекарственных поражений печени [4].

В настоящее время для лечения больных НАЖБП используют препараты, сочетающие в себе антиокислительную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность [1].

Целью исследования явилось изучение клинических, функциональных и морфологических особенностей поражений печени больных НАЖБП, в сочетании с атерогенной ДЛП и/или ИР, а также в процессе лечения НАЖБП с учетом выявленных нарушений.

Таблица 1

Показатели цитолитического и холестатического синдрома у больных с НАЖБП в зависимости от наличия ДЛП и ИР ($M \pm m$)

Показатели	без ИР (n=48)	с ДЛП (n=100)	с ИР (n=78)	с СД-2 (n=14)
АЛТ, Е/л	50,54 \pm 5,97	58,0 \pm 6,72****	91,53 \pm 3,48*	118, 16 \pm 3,77**
АСТ, Е/л	42,05 \pm 4,19	49,67 \pm 3,23****	77,81 \pm 2,73*	141,50 \pm 4,31***
ЩФ, Е/л	138,76 \pm 17,92	170,59 \pm 15,41	154,93 \pm 15,85	188,77 \pm 16,64*
ГГТП, Е/л	115,11 \pm 12,45	109,00 \pm 16,82****	143, 68 \pm 13,8 *	164,82 \pm 12,05*

Примечание: * – достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных без ИР и с ИР ($p < 0,05$); ** – достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных без ИР и с СД-2 ($p < 0,05$); *** – достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных с ИР и с СД-2 ($p < 0,05$); **** достоверное различие активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных с ДЛП и больных с ИР и с СД-2 ($p < 0,05$).

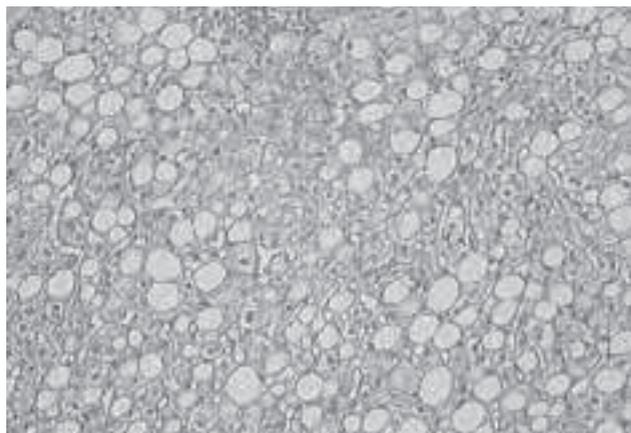


Рис. 4 Диффузный перипортальный фиброз у больных с ДЛП. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение $\times 300$.

Материал и методы

Обследованы 240 больных с клиническими признаками НАЖБП. Из них 100 больных с изменениями липидного спектра (ЛС) без нарушения углеводного обмена: больные с атерогенной ДЛП IIa и IV типов – уровень общего холестерина (ОХС) $> 5,0$ ммоль/л; триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л и/или ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) < 1 ммоль/л; средний возраст – $54,0 \pm 8,9$ лет. 78 больных с нарушением углеводного обмена без изменений ЛС – больные с НТГ и ИР, подтвержденной тестом НОМА-IR; средний возраст $53,3 \pm 12,1$ лет. 14 больных СД-2 с изменением углеводного и липидного обменов.

В качестве контрольной группы обследованы 48 больных без ИР и ДЛП, но с клиническими проявлениями НАЖБП.

Среди всех больных преобладали женщины ($55,71 \pm 2,6\%$), что соответствует литературным данным [5,6].

При обследовании больных были использованы:

- Общеклинические методы – сбор анамнеза; объективный осмотр; для исключения у больных злоупотребления алкоголем использовали так называемый "объективный анамнез" – беседа с родственниками пациентов и тест "CAGE" согласно которому больной отвечает на стандартные 4 вопроса, и по количеству положительных ответов определяется степень зависимости пациента от алкоголя; биохимический анализ, крови с определением: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина, холестерина (ХС), гликемии; оценивали ЛС сыворотки крови: ОХС, липопротеиды низкой плотности (ЛНП), ЛВП, ТГ; исследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, ТТ, G методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Все биохимические исследования проводили на автоматическом анализаторе Olympus AU-400 с использованием реактивов фирмы Olympus. Для определения НТГ использовали

Таблица 2
Показатели ЛС больных НАЖБП без ИР и с СД-2 (M \pm m)

Показатели	Больные без ИР (n=48)	Больные СД-2 (n=14)
ОХС, ммоль/л	5,65 \pm 0,08	7,3 \pm 0,3*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,75 \pm 0,07	4,38 \pm 0,33*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 \pm 0,13	1,19 \pm 0,06
ТГ, ммоль/л	1,41 \pm 0,18	2,51 \pm 0,27*

Примечание: * – достоверное различие между показателями липидного обмена между больными без ИР и больными СД-2 ($p < 0,05$).

вариант непрямого метода – пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), а также всем больным оценивали ИР более чувствительным методом – НОМА-тестом.

- Инструментальные методы: трансабдоминальная ультрасонография органов брюшной полости по стандартной методике на аппарате "Sony RT-X 200" (Япония) с использованием датчика с частотой 3,5 МГц в В-режиме. Особое внимание обращали на состояние гепатобилиарной системы: размеры, эхогенность паренхимы печени, видимость сосудистого рисунка.

- Морфологическое исследование пункционной биопсии печени: оценивали индекс гистологической активности (ИГА), степень фиброза, топические особенности воспалительного инфильтрата и стеатоза.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакетов программ Microsoft EXCEL версия XP для MS Windows XP Professional с использованием библиотеки статистических функций. Статистическую значимость различий средней арифметической и ее стандартной ошибки вычисляли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа клинической симптоматики больных всех групп свидетельствуют о неспецифичности предъявляемых пациентами жалоб без достоверных различий между группами. Клиническая картина НАЖБП характеризуется неспецифическими симптомами – общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления.

При анализе частоты распространения различных клинических симптомов в зависимости от типа ДЛП достоверные различия не выявлены.

Таблица 3
Средние значения морфологических индексов у больных НАЖБП

Морфологический индекс	ДЛП IIa типа	ДЛП IV типа	Без ИР	С ИР	СД-2
Индекс Кноделя	3,4 \pm 0,8	3,3 \pm 0,7	3,0 \pm 0,64	3,8 \pm 0,66	4,3 \pm 0,78
ИС	1,0 \pm 0,04	1,33 \pm 0,05	1,25 \pm 0,6	1,63 \pm 0,7	2,0 \pm 0,7
ИФ	0,57 \pm 0,03	0,89 \pm 0,04	0,75 \pm 0,16	1,3 \pm 0,48	1,6 \pm 0,58

Таблица 4

Динамика биохимических показателей плазмы крови после 3-месячного курса терапии статинами (n=54)

Лабораторные показатели	Препарат	До лечения М±s	После лечения М±s
АЛТ (Ед/л)	Ловастатин	32,42±6,48	54,7±12,73*
	Симвастатин	31,91±7,48	58,3±10,64*
АСТ (Ед/л)	Ловастатин	30,61±8,84	49,9±11,66*
	Симвастатин	31,44±8,67	53,3±14,22*
ГГТП (Ед/л)	Ловастатин	54,2±15,42	99,78±16,12*
	Симвастатин	53,3±14,84	101,8±12,72*
ЩФ (Ед/л)	Ловастатин	193,7±15,62	264,6±17,68
	Симвастатин	187,6±17,68	273,7±18,54

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверное отличие в сравнении с показателями до лечения; М – среднее значение; s – стандартное отклонение (среднее квадратическое отклонение).

Получено достоверное увеличение частоты предъявляемых жалоб на сухость во рту и проявлений астенического синдрома в группах с НТГ и с СД-2 по сравнению с больными без ИР.

Анализ лабораторных результатов продемонстрировал достоверное повышение активности цитолитического синдрома у пациентов с НАЖБП (таблица 1): у больных с атерогенной ДЛП концентрация АСТ была повышена, в среднем, в 1,5 раза ($p < 0,05$), АЛТ в 2 раза ($p < 0,05$). У пациентов с нарушением углеводного обмена: значения АЛТ и АСТ были достоверно выше в группе с СД-2, концентрация трансаминаз была повышена в среднем в 3–4 раза.

У всех больных отмечен холестатический компонент: уровень ГГТП был повышен у всех обследованных пациентов, достоверно выше у больных с НТГ и СД-2 по сравнению с больными с нарушением липидного обмена. Повышение уровня ЩФ отмечено у пациентов с нарушением углеводного обмена, достоверно выше у больных СД-2, и не характерно для больных НАЖБП с нарушением липидного обмена.

Наличие синдрома холестаза, в основном за счет подъема ГГТП, свидетельствует о повреждении билиарного полюса гепатоцитов, что подтверждалось результатами гистологического исследования печени.

Таким образом, для пациентов с НАЖБП характерно повышение уровня трансаминаз до 1,5–4 норм, что является маркером изменения не только проницаемости мембран гепатоцитов, но и разрушения самих органелл печеночных клеток. Наиболее выраженный цитолитический синдром при НАЖБП характерен для больных СД-2 с нарушением как липидного, так и углеводного обменов.

По характеру нарушений липидного обмена у пациентов с СД-2 и НАЖБП наиболее типично повышение уровня ЛНП и ТГ, что, вероятно, связано с наличием АО и увеличение за счет этого содержания СЖК. Получена корреляционная вза-

Таблица 5

Результаты 2-недельного курса комбинированной терапии (статины + эзетимиб)

	до терапии	после 2-недельной терапии
АЛТ, Е/л	32,0 ± 1,6	28,4 ± 2,1
АСТ, Е/л	21,4 ± 2,4	22,6 ± 1,1
ЩФ, Е/л	165,5 ± 2,4	117,4 ± 8,6
ГГТП, Е/л	38,5 ± 6,5	29,6 ± 2,4
ОХС, ммоль/л	7,34 ± 0,8	5,3 ± 0,6*
ХС ЛНП, ммоль/л	4,65 ± 0,8	2,95 ± 0,15*
ХС ЛВП ммоль/л	0,94 ± 0,04	1,21 ± 0,02*
ТГ, ммоль/л	4,6 ± 1,1	1,98 ± 0,75

Примечание: * – достоверное различие между показателями до и после лечения комбинированной терапией ($p < 0,05$).

Таблица 6

Показатели цитолитической и гистологической активности больных НАЖБП с ИР после терапии метформином (М±m)

	до терапии метформином	после терапии метформином в течение 16 недель
АЛТ, Е/л	91,32 ± 18,31	46,15 ± 11,53*
АСТ, Е/л	114,15 ± 14,4	74,97 ± 13,8*
ЩФ, Е/л	141,25 ± 27,38	122,81 ± 30,4
ГГТП, Е/л	117,53 ± 31,64	91,84 ± 22,13
ИГА	2,50 ± 0,50*	8,00 ± 2,00
ИС	10,0 ± 0,25	2,50 ± 0,50
ИФ	1,10 ± 0,50	1,25 ± 0,06

Примечание: * – достоверное различие между показателями до и после лечения.

имосвязь между содержанием ОХС и глюкозой в группе больных СД-2 ($r = 0,25$, $p < 0,05$). Согласно полученным результатам, у больных с увеличением степени нарушения углеводного обмена, нарастают изменения липидного (таблица 2).

Для уточнения состояния и характера поражения выполняли пункционную биопсию печени. Морфологическое исследование биоптатов на сегодняшний день остается самым достоверным и точным методом диагностики НАЖБП.

Клинические, биохимические и морфологические изменения при НАЖБП у больных с ДЛП, НТГ, СД-2

	ДЛП	НТГ	СД-2
Клинические проявления	Малоспецифичны: общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления		
		Достоверно чаще выявляются жалобы на сухость во рту и проявления астенического синдрома	
Цитолитический синдром	До 2 норм	от 2 до 3 норм	От 2 до 5 норм
Морфологические изменения	Стеатоз: крупно-, мелко- и смешаннокапельная ИГА: Минимальная, или низкая, или умеренная Фиброз: Отсутствует, минимальный, или умеренный Полиморфизм ядер: 40–70% Пролиферация дуктулов, перидуктулярный фиброз	Стеатоз: Отсутствует, или крупно-, мелко- и смешаннокапельная ИГА: Минимальная, или низкая, или умеренная Фиброз: Отсутствует, минимальный, или умеренный Полиморфизм ядер: 40–70%	Стеатоз: Крупнокапельная ИГА: Минимальная, низкая, умеренная, или выраженная Фиброз: Отсутствует, минимальный, умеренный или выраженный Полиморфизм ядер: > 70%
Лечение	Препараты статинов или комбинированная терапия (статины + Эзетрол®)	Препараты, повышающие чувствительность к инсулину	

При изучении морфологических изменений ткани печени у всех больных, как правило, наблюдалась сходная гистологическая картина. Одним из наиболее часто встречающихся признаков был выраженный стеатоз гепатоцитов, чаще крупнокапельная ЖД (рисунок 1), главным образом, в центролобулярной зоне. Воспалительные изменения в ткани печени были представлены от внутридольковых инфильтратов (рисунок 3), выявляемых преимущественно у больных с ДЛП, до лобулярных и портальных гепатитов у больных СД-2 (рисунок 2). У больных с ДЛП имел место перисинусоидальный и перигепатоцеллюлярный фиброз (рисунок 4) минимальной или умеренной степени активности, реже – фиброз портальных трактов.

Различные стадии фиброза обнаружены у 20 больных с ИР (60,61%) при морфологическом исследовании печени. Индекс фиброза (ИФ) в группе больных без ИР составил $0,75 \pm 0,04$; фиброз имел место у 5 больных, степень выраженности фиброза минимальная. У больных с НТГ ИФ составил $0,42 \pm 0,04$; фиброз выявлен у 8 больных, степень выраженности фиброза минимальная или умеренная. У больных СД-2 ИФ составил $1,6 \pm 0,06$, преобладали более выраженные его стадии (рисунок 5); часто находили порто-портальные и порто-центральные септы с формированием ложных долек.

При оценке ИГА, индекс стеатоза (ИС) и ИФ были самыми высокими у больных СД-2 (таблица 3).

Характерные изменения обнаружены в ядрах перипортальных гепатоцитов у больных с НТГ. Цитоплазма перипортальных гепатоцитов, как правило, была свободна от жировых включений, однако, кариоплазма в центральной части ядра была разрыхлена, имела низкую оптическую

плотность и мелкозернистую структуру, что создавало некоторое подобие “внутриядерной вакуоли” (рисунок 6). При окраске гистологических срезов PAS-реакцией (ШИК реакция: демонстрация нормальных и патологически измененных тканевых компонентов, содержащих в своем составе близко расположенные гликолевые или аминокислотные группы), содержимое этих внутриядерных включений давало положительную реакцию. Такие “вакуолеподобные” ядра встречались в перипортальных гепатоцитах у 28% больных без ИР. У больных с НТГ “вакуолеподобные ядра” находили почти в 2 раза чаще (47%), а при СД-2 – более чем у половины больных.

Установлено, что одним из наиболее характерных гистологических изменений в ткани печени при атерогенной ДЛП является полиморфизм ядер гепатоцитов, преимущественно в перипортальной зоне печеночной дольки (рисунок 7).

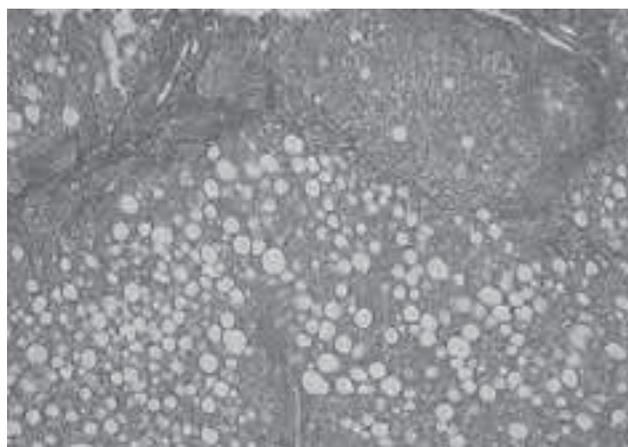


Рис. 5 Выраженный фиброз портальных трактов с формированием порто-портальных септ у больной А, 1951 г.р., СД-2. Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 120$.

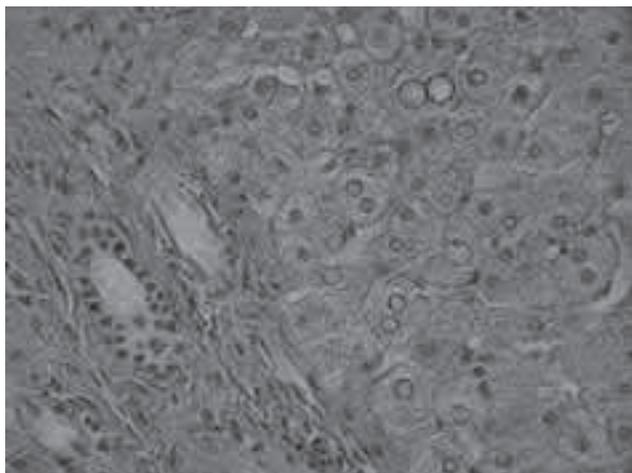


Рис. 6 “Вакуолеподобные ядра” в перипортальных гепатоцитах у больного Д, 1976 г.р., с НТГ. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 500$.

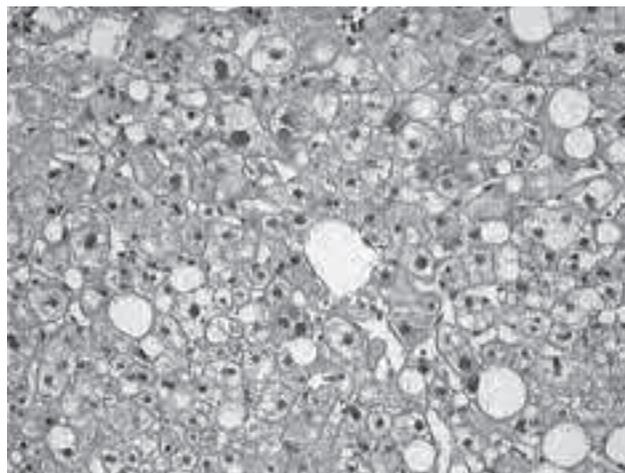


Рис. 7 Выраженный анизокариоз гепатоцитов центральной зоны печеночной дольки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$.

Различная степень анизокариоза гепатоцитов была выявлена у всех больных с ДЛП и ИР. Также полиморфизм ядер отмечен у больных с нарушением углеводного обмена: с НТГ 70,57% ядер гепатоцитов имели различные площадь и форму, а при СД-2 у 100% больных. У больных без ИР полиморфизм ядер диагностировали в 42,86% случаев.

В качестве терапии больных НАЖБП с сопутствующей атерогенной ДЛП проведено лечение ловастатином и симвастатином в дозе 20 мг/сут. 54 больным в течение 12 нед. Результаты лечения представлены в таблице 4.

В среднем уровень трансаминаз на 12 неделе лечения статинами не превышал 2–3 нормальных уровней, наиболее характерно повышение уровня ГГТП до 3–4 нормальных уровней у 60% больных, получающих терапию статинами.

Увеличение содержания трансаминаз на фоне лечения статинами связано с их гепатотоксическим действием и при сохраняющихся изменениях биохимического анализа крови служит причиной отказа от гиполлипидемической терапии.

У многих пациентов при монотерапии статинами не удается достичь целевых уровней ОХС и ХС ЛНП; у таких больных, по-прежнему, повышен риск развития ИБС и ее осложнений. Последние исследования характеризуются более агрессивным подходом к гиполлипидемической терапии и основываются на принципе “чем ниже – тем лучше”. Для решения этой проблемы раньше шли по пути увеличения дозы статина. Однако, известно, что большую часть эффекта снижения статинами уровня ХС ЛНП обеспечивает начальная доза, а повышение дозы любого статина увеличивает снижение ХС ЛНП на ~ 6% (“правило 6”). Увеличение дозы статина повышает риск развития побочных эффектов, в т.ч. уровней трансаминаз. Современные положения основываются

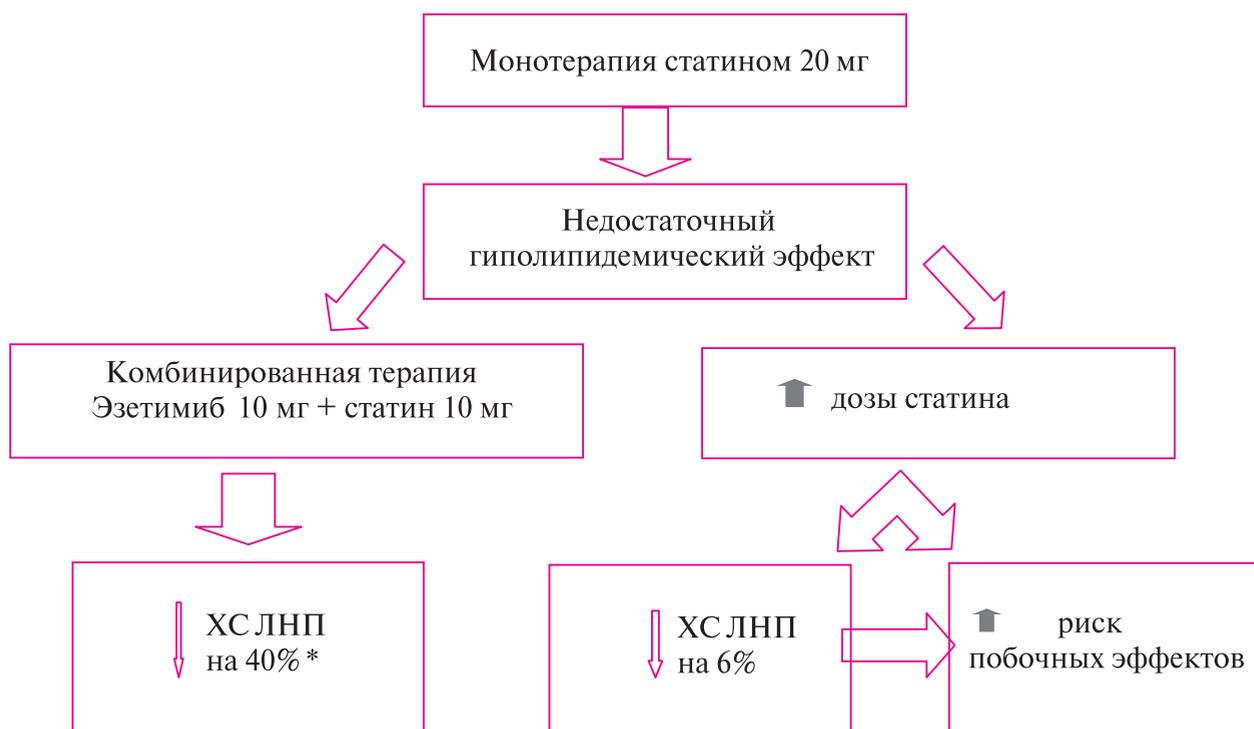
на двойном ингибировании синтеза ХС и его абсорбции, применении селективного ингибитора кишечной абсорбции ХС – эзетимиба (Эзетрол®, ШЕРИНГ-ПЛАУ, США). Использование комбинации эзетимиб-статинов увеличивает снижение уровня ХС ЛНП на 40% (по данным ЦНИИГ), не повышая при этом трансаминаз. Поэтому у больных с высоким риском развития атеросклероза для достижения целевых уровней ХС ЛНП и снижения побочных эффектов наиболее перспективным и обеспечивающим высокую эффективность является назначение статина с ингибитором абсорбции ХС – Эзетролом® 10 мг (рисунок 8).

46 больных с атерогенной ДЛП получали комбинированную терапию статином и эзетимибом. Положительная динамика ЛС крови отмечена уже после 2 недель приема препаратов (таблица 5).

После курса лечения больных НАЖБП с атерогенной ДЛП препаратами симвастатин + эзетимиб было получено достоверное снижение: уровня ОХС с $7,34 \pm 0,8$ ммоль/л до $5,3 \pm 0,6$ ммоль/л; ХС ЛНП с $4,65 \pm 0,8$ ммоль/л до $2,95 \pm 0,15$ ммоль/л. ХС ЛВП достоверно повысился с $0,94 \pm 0,04$ ммоль/л до $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л. Таким образом, комбинированная терапия (статины + эзетимиб) уже в течение 2 недель достоверно снижает атерогенность без значимых изменений уровня трансаминаз.

Принимая во внимание тот факт, что помимо атерогенной ДЛП, ИР является фактором развития НАЖБП, была поставлена задача оптимизировать лечение больных НАЖБП с ИР терапией метформином.

Содержание аминотрансфераз после терапии метформином снизилось с 2–3 до 1,2–2 нормальных уровней. Достоверно уменьшился уровень ЩФ с 6 до 3 норм. После завершения курса терапии произошло достоверное снижение ХС ЛНП



Примечание: * – по данным, полученным в ЦНИИГ у данной группы больных.

Рис. 8 Тактика терапии статинами при недостаточном гипوليлипидемическом эффекте.

и ТГ. При морфологическом исследовании достоверно снизились ИГА, ИС и ИФ. Таким образом, терапия метформином больных НАЖБП с НТГ способствовала улучшению лабораторных показателей и уменьшению ГА (таблица 6), что приводит к улучшению клинической картины НАЖБП.

После курса лечения метформином была получена положительная динамика, выражающаяся в снижении уровня печеночных аминотрансфераз и уровня ГА.

Полученные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности метформина, позволяют рекомендовать этот препарат в качестве монотерапии у пациентов с НАЖБП и наличием ИР. В случае доминирования у больного НАЖБП GI возможна монотерапия метформином, оказывающая положительное действие на клиническое и морфологическое состояние печени.

При сравнительной оценке морфологических изменений печени у пациентов с НАЖБП было выявлено отсутствие достоверного различия в клинической картине. Несмотря на отсутствие клинических особенностей между больными с атерогенной ДЛП и ИР, у пациентов с ИР заболевание носит более агрессивный характер; при морфологических исследованиях, отмечены более выраженные изменения (таблица 7). В частности, ИГА у больных с атерогенной ДЛП IIa типа составил $3,4 \pm 0,8$, с атерогенной ДЛП IV типа $3,3 \pm 0,7$, при СД-2 – $4,3 \pm 0,78$ (таблица 3).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дифференцированной этиотропной терапии НАЖБП с учетом превалирующих факторов развития поражений печени – атерогенной ДЛП или ИР. В группе больных СД-2 (с изменением углеводного и липидного обмена) лабораторные и морфологические изменения имели выраженный характер.

Заключение

Клиническая картина НАЖБП неспецифична, без достоверного различия между больными с ДЛП, НТГ и СД-2.

Биохимические и морфологические изменения в печени наиболее выражены у больных СД-2.

Лечение НАЖБП следует проводить с учетом этиологии (наличие ДЛП и/или ИР) и стадии (стеатоз, НАСГ, фиброз) заболевания.

Для коррекции атерогенной ДЛП у больных НАЖБП с целью быстрого достижения гипوليлипидемического эффекта наиболее эффективна комбинированная терапия – статин+эзетимиб. В настоящее время появился новый гипوليлипидемический препарат Инеджи® – первый препарат, содержащий два гипوليлипидемических средства: эзетимиб и симвастатин в одной таблетке.

При лечении больных НАЖБП, ассоциированной с ИР, предпочтительней является терапия метформином.

Литература

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. В кн.: *Болезни печени и желчевыводящих путей*. Изд. 2-е. Под ред. В.Т.Ивашкина. Москва 2005; 205–16.
2. Григорьева В.П., Н.А.Агафонова, Т.В. Волошейникова, Э.П.Яковенко *Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение. Бол орг пищевар* 2004; 2: 30–6.
3. Камердина Л.А. Состояние печени при сахарном диабете и синдроме сахарного диабета при некоторых поражениях печени. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1980.
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. *Тер архив* 2003; 8: 51–5.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. *Кардиоваск тер профил* 2002; 3: 4–8.
6. Перова Н.В., Метельская В.А., Мамедов М.Н. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома. *Профил забол укреп здор* 2001; 4(1): 18–31.
7. Подымова С.Д. *Болезни печени*. Москва “Медицина” 2005; 767 с.
8. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 81–8.
9. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 3–16.
10. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003; 115(Suppl 8A): 24S–8.
11. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol* 1998; 4: 246–58.
12. Dixon JB. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91–100.
13. Garcia-Monzon C. A wider view of diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2002; 11: 560–5.
14. Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1986; 35: 990–8.
15. James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998; 29(3): 495–501.
16. Pessayre D, Mansouri AM, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol* 2002; 282: 193–9.
17. Sakata R, Ueno T, Nakamura T, et al. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease patients: a double-blind placebo-controlled study. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl.2): A713.
18. Willner I. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2957–61.

Поступила 24/02–2009

Нераспознанный дефект межпредсердной перегородки, осложнившийся тромбозом, у пациентки зрелого возраста

Н.В. Белокопытова*, В.А. Марков, А.Г. Сыркина, В.Х. Ваизов, Т.А. Филиппова, С.А. Назаренко, В.М. Гуляев

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

Undiagnosed atrial septal defect, complicated by thrombosis, in an adult female patient

N.V. Belokopytova*, V.A. Markov, A.G. Syrkina, V.Kh. Vaizov, T.A. Filippova, S.A. Nazarenko, V.M. Gulyaev

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

Дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) составляют 30% всех случаев врожденных пороков сердца (ВПС) у взрослых. Клиническая картина порока зависит от величины и направления сброса, что определяется размером дефекта и относительной податливостью желудочков. Выделяют следующие типы ДМПП: ostium secundum, ostium primum, sinus venosus. Тип ostium secundum встречается в 70% всех ДМПП, у женщин – в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, локализуется в области овальной ямки и относится к неосложненным порокам, течение которых часто бессимптомное. В большинстве случаев к 30 годам общее состояние таких больных остается вполне удовлетворительным, хотя у них нередко возникает мерцательная аритмия (МА). Больные молодого возраста с изолированными дефектами ДМПП обычно хорошо переносят даже большой сброс; функция правого желудочка (ПЖ) и легочное сосудистое сопротивление нормальные, давление в легочной артерии (ЛА) нормальное или незначительно повышенное. При ДМПП средних размеров в отсутствие хирургического лечения больные обычно доживают лишь до 30–50 лет, хотя нередко – и до пожилого возраста, особенно если нет выраженной легочной гипертензии. В зрелом возрасте при ДМПП, осложненных МА и недостаточностью ПЖ, повышен риск эмболий ЛА и артерий большого круга.

В этой связи представляется интересным клинический случай нераспознанного ранее ВПС –

ДМПП у взрослой женщины, осложнившийся тромбозом.

Пациентка В., 56 лет, поступила в блок интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск) в тяжелом состоянии.

Из анамнеза стало известно, что в течение последних четырех месяцев до госпитализации появились отеки голеней к концу рабочего дня, внезапные приступы одышки в покое; за врачебной помощью не обращалась. За две недели перед настоящей госпитализацией приступы одышки участились, стали беспокоить давящие боли в правой половине грудной клетки с иррадиацией в обе лопатки. В день госпитализации развился приступ интенсивной одышки в покое, сопровождался профузным потом, резкой слабостью. Во время транспортировки бригадой скорой медицинской помощи в стационар у пациентки развился коллапс.

Несколько лет назад без предшествующего анамнеза артериальной гипертензии пациентка перенесла преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК). Другой сопутствующей патологии не выявлено. Акушерский, гинекологический, семейный анамнез не отягощены.

При осмотре состояние средней степени тяжести, кожа бледная, влажная, цианоз носогубного треугольника, отеков нет. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания 29 в 1 мин. При аускультации тоны сердца ясные, I тон на верхушке ослаблен, дополнительных шумов нет. Артериальное давление 108/74 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 100 уд/мин. По остальным органам и системам без изменений.

При лабораторном обследовании: Нб – 123 г/л, лей-

© Коллектив авторов, 2008
e-mail: nvb@cardio.tsu.ru
natb76@yandex.ru
Тел.: (382–2) 55–83–60

[Белокопытова Н.В. (*контактное лицо) – м.н.с. отделения неотложной кардиологии, Марков В.А. – руководитель отделения неотложной кардиологии, Сыркина А.Г. – м.н.с. отделения неотложной кардиологии, Ваизов В.Х. – врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики, Филиппова Т.А. – врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики, Назаренко С.А. – м.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, Гуляев В.М. – врач рентгенолог отделения рентгеновских и томографических методов диагностики].

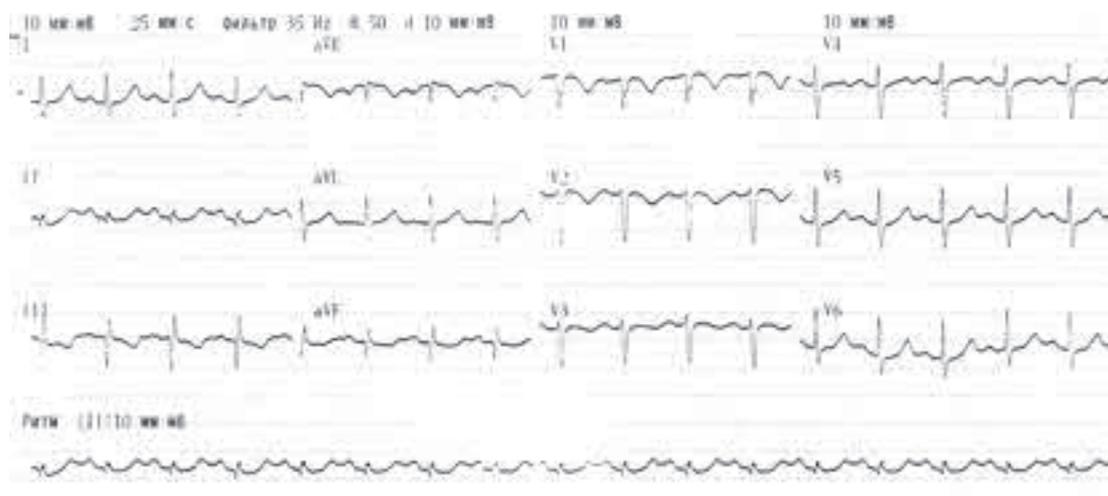


Рис. 1 ЭКГ пациентки В.

коциты – $10,1 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, эритроциты – $4,21 \cdot 10^6/\text{mm}^3$, тромбоциты – $274 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, СОЭ – 47 мм/час; коагулограмма: общий фибриноген – 5,08 г/л, растворимые фибринмономерные комплексы – 14 мг%. При лабораторном обследовании изменения в биохимическом анализе крови отсутствовали, уровни креатинфосфокиназы (КФК) и ее изофермента МВ-КФК в динамике не повышались.

При рентгенологическом исследовании – дисковидный ателектаз в базальных отделах левого легкого, сердце расширено в поперечнике, признаки перегрузки правых отделов сердца.

На ЭКГ – синусовая тахикардия, атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени, признак McGinn–White (S1Q3T3) (рисунок 1).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) фиброзное кольцо аортального клапана – 17 мм, левое предсердие (ЛП) – 17 мм, ПЖ – 37 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 9 мм, задняя стенка ЛЖ – 10 мм, конечно-диастолический размер – 35 мм, конечно-диастолический объем – 66 мм, конечно-систолический объем – 29 мм, фракция выброса – 56%, масса миокарда ЛЖ – 96 г, систолическое давление в ПЖ (СДПЖ) – 69 мм рт.ст., митральная регургитация – 2 степени (ст.), трикуспидальная регургитация – 1 ст., МЖП в диастолу прогибается в сторону ЛЖ. Визуализируется массивное флотирующее объемное образование (миксома?), берущее начало из нижнего отдела МПП правого предсердия (ПП), достигающее в диастолу середины ПЖ, и из нижнего отдела МПП ЛП, достигающее в диастолу верхушки ЛЖ (рисунок 2).

По данным перфузионной скintiграфии легких с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАКРОТЕХОМ границы обоих легких деформированы за счет гипо-аперфузии 4, 5, 6 сегментов правого легкого, 6 и 8 субсегментарные дефекты накопления в проекции 9 и 10 бронхолегочных сегментов.

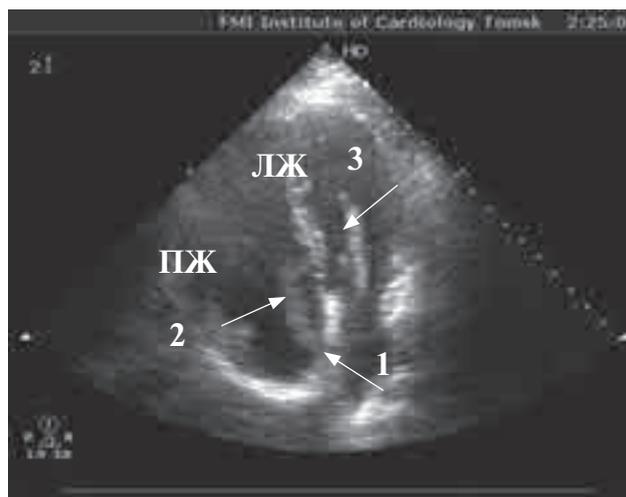
При спиральной компьютерной томографии (СКТ) ангиопульмонографии выявлена мягкотканая, умеренно кровоснабжаемая опухоль МПП, провисающая как в полость ПЖ, так и в полость ЛЖ, доходящая до клапанов. Тромбоз эмболии крупных и средних ветвей ЛА с обеих сторон (рисунки 3,4).

При плановой коронароангиографии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено.

Пациентка была направлена на консультацию к кардиохирургу, высказано предположение за злокачественный характер новообразования (Sarcoma? Carcinoma?). Выполнено оперативное вмешательство, во время которого инородных образований в правых и левых отделах сердца обнаружено не было. Однако обнаружен ДМПП ~ 1 см в диаметре (открытое овальное окно). Выполнено ушивание дефекта МПП двойным обвивным швом. При пальцевой ревизии нижней полой вены, инородных образований нет. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Учитывая наличие тромбоза эмболии ЛА (ТЭЛА), в послеоперационный период пациентке была проведена ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, выявлен тромбоз поверхностной вены бедра и глубоких вен голени с обеих сторон в различных стадиях реканализации. В плановом порядке в нижнюю полую вену установлен кава-фильтр “TRAPEASE”.

Имеющий место тромбоз глубоких вен нижних конечностей и указание в анамнезе на перенесенное ПНМК заставили заподозрить наличие антифосфолипидного синдрома (АФС). При иммунологическом



Примечание: стрелками отмечены: 1 – МПП в месте начала объемного образования; 2,3 – флотирующие части образования, проникающие через АВ отверстия в полости ПЖ и ЛЖ.

Рис. 2. ЭхоКГ пациентки В., апикальная четырехкамерная позиция.

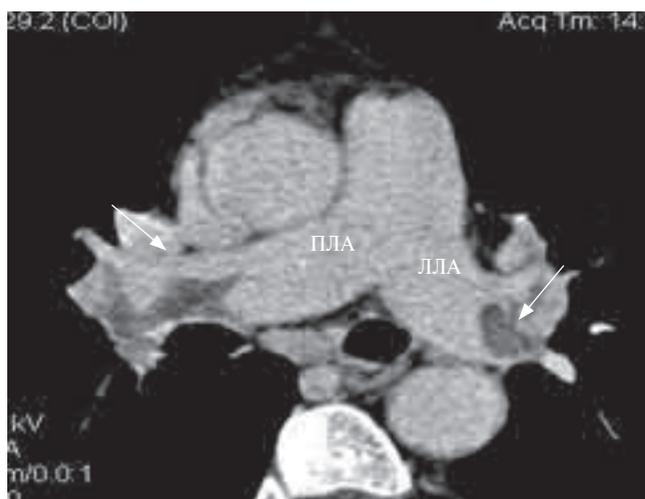


Рис. 3 СКТ ангиопульмонография (тромбы в обеих ЛА).

исследовании LE-клетки и антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте не обнаружены, тест на волчаночный антикоагулянт (ВА) также отрицательный. В то же время, оказался повышен титр антител к β_2 -гликопротеинам класса IgM – 24 Ед/мл (норма <10 Ед/мл). Повторные исследования были проведены с интервалами 3 и 6 недель, результаты 3,4 Ед/мл и 2,0 Ед/мл, соответственно, тест на ВА также отрицательный. Таким образом, данных за наличие первичного АФС не получено.

В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное, она продолжает наблюдаться на уровне амбулаторно-поликлинического звена.

Отсутствие объемного образования при ревизии сердца во время оперативного вмешательства позволяет предположить, что это был тромб в области ДМПП,

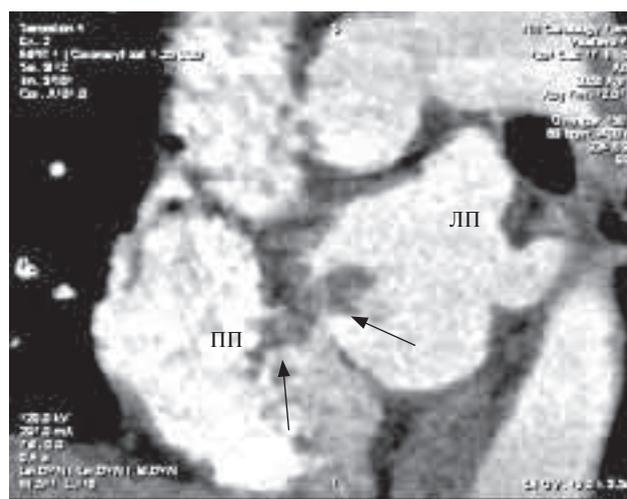


Рис. 4 СКТ ангиопульмонография (опухоль МПП).

части которого достигали полости ПЖ и ЛЖ, лизировавшийся в результате проводимой противотромботической (НФГ, аспирин) и антикоагулянтной (варфарин) терапии. Перенесенное ПНМК в анамнезе, как и развившаяся ТЭЛА, вероятнее всего, были тромбоэмболического генеза, источником стали сосуды нижних конечностей.

Таким образом, особенности течения ВПС у взрослых могут состоять в том, что при наличии патологии в системе гемостаза, имеется повышенный риск образования тромбов в области дефекта. В этом случае основное заболевание может манифестировать только в связи с развившимися осложнениями. Ведущую роль в скрининговом выявлении данной патологии играет ЭхоКГ.

Поступила 17/09–2008

Основы лечения острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе

С.Н. Терещенко^{1,2*}, И.В. Жиров²

¹ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии; ²ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Pre-hospital management of acute coronary syndrome

S.N. Tereshchenko^{1,2*}, I.V. Zhirov²

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies; ²Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Приведен алгоритм диагностики и оказания неотложной помощи пациенту с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе. Указаны необходимые методы обследования, лекарственные препараты и их дозировки. В приложении дан приблизительный опросник для решения вопроса о возможности выполнения тромболитической терапии на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, догоспитальный этап, тромболитическая терапия.

The algorithm of acute coronary syndrome (ACS) diagnostics and treatment at pre-hospitalization level is presented. The relevant diagnostic methods, medications and their doses are described. The Appendix contains a sample questionnaire facilitating the choice between pre-hospital thrombolytic therapy and no pre-hospital thrombolysis.

Key words: Acute coronary syndrome, myocardial infarction, pre-hospital level, thrombolytic therapy.

До настоящего времени ведущей причиной смертности в мире является коронарная болезнь сердца (КБС). Острые формы КБС, объединяемые под термином острый коронарный синдром (ОКС), имеют общий патогенез и похожие тактики диагностики и лечения. Максимальная стандартизация подходов к лечению ОКС на догоспитальном этапе позволяет улучшить клинические исходы, уменьшить заболеваемость и смертность [1–3].

Следует сразу отметить, что термин ОКС не является диагнозом; он дает возможность специалисту распознать наличие коронарной катастрофы, требует проведения четкого комплекса лечебно-диагностических процедур и диктует необходимость госпитализации пациента в профильный стационар.

Классификация ОКС основана на электрокардиографических (ЭКГ) изменениях и представлена в таблице 1 [2,3].

Основными патогенетическими механизмами формирования ОКС являются повреждение уязвимой атеросклеротической бляшки с последующим внутрикоронарным тромбозом, коронарный вазоспазм, резкое увеличение потребности миокарда в кислороде.

Следует отметить, что основными целями лечения ОКС на догоспитальном этапе являются: уменьшение имеющейся клинической симптоматики и проведение вмешательств, влияющих на ближайший и отдаленный прогнозы.

Таким образом, специалисту необходимо решать сразу несколько практических задач: оказание неотложной помощи, проведение дифференци-

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: stereschenko@yandex.ru

[^{1,2}Терещенко С.Н. (*контактное лицо) – руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности РКНПК, зав. кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ; ²Жиров И.В. – доцент кафедры скорой медицинской помощи].

Таблица 1

Классификация ОКС	
Первоначальный диагноз	Окончательный диагноз
ОКС↓ST на ЭКГ	- НС - Q-ИМ - неQ-ИМ
ОКС↑ST ЭКГ	- Q-ИМ - неQ-ИМ

Примечание: Q-ИМ – Q-образующий инфаркт миокарда.

Таблица 2

Показания и противопоказания к назначению в/в β-АБ у пациентов с ОКС на догоспитальном этапе [1,2]

Показания	Противопоказания
- тахикардия	- СН
- рецидивирующая ишемия	- нарушения АВ-проводимости
- тахикардии	- выраженные бронхообструктивные заболевания легких
- АГ	

Примечание: АВ – атриовентрикулярная; АГ – артериальная гипертония.

ального диагноза ишемического/неишемического генеза болей в грудной клетке, оценка риска развития осложнений и их предупреждения, госпитализация пациента в целевой стационар [1].

Диагностика ОКС основана на клинической картине и наличии специфических изменений на ЭКГ. Создание специальных диагностических отделений в стационарах позволяет оптимизировать диагностический поиск у пациентов с возможным ОКС.

Необходимо помнить, что даже подозрение на ОКС является абсолютным показанием для госпитализации пациента в стационар.

Учитывая особенности патогенеза ОКС, основными стратегиями догоспитального лечения являются антиишемическая, антитромботическая терапия, а также реперфузионное вмешательство при ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST) [1–3].

Антиишемическая терапия

Обезболивание

Обезболивание – неотъемлемая часть комплексной терапии ОКС не только по этическим соображениям, но также вследствие избыточной гиперсимпатикотонии при ноцицепторном раздражении. Это приводит к усилению вазоконстрикции, потребности миокарда в кислороде, повышению нагрузки на сердце. При неэффективности применения аэрозольных форм нитратов рекомендуется безотлагательное внутривенное (в/в) введение морфина гидрохлорида 2-4 мг + 2-8 мг каждые 5-15 мин или 4-8 мг + 2 мг каждые 5 мин или по 3-5 мг до купирования боли. При систолическом артериальном давлении (САД) > 90 мм рт.ст. следует начать в/в

Таблица 3

Дозировка β-АБ при их назначении больным с ОКС на догоспитальном этапе [1–3]

Препарат	Доза
Метопролола сукцинат	В/в по 5 мг 2–3 раза с интервалом как минимум 2 мин; Первый прием рег ос через 15 мин после в/в введения
Пропранолол	В/в 0,1 мг/кг за 2–3 приема с интервалами как минимум 2–3 мин; Первый прием рег ос через 4 ч после в/в введения
Эсмолол	В/в инфузия в начальной дозе 0,05–0,1 мг/кг/мин с последующим постепенным увеличением дозы на 0,05 мг/кг/мин каждые 10–15 мин до достижения эффекта или дозы 0,3 мг/кг/мин; для более быстрого появления эффекта возможно первоначальное введение 0,5 мг/кг в течение 2–5 мин. Эсмолол обычно отменяют после второй дозы перорального β-АБ, если за время их совместного использования поддерживались надлежащие ЧСС и АД

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

инфузию нитроглицерина в дозе 20–200 мкг/мин. В случае выраженной тревожности пациента европейские авторы считают показанным в/в введение небольших доз бензодиазепинов, однако в большинстве случаев только применение опиоидных анальгетиков позволяет добиться удовлетворительных результатов.

Респираторная поддержка

Одновременно с обезболиванием всем пациентам с ОКС требуется респираторная поддержка. Ингаляция увлажненного кислорода со скоростью 2-4 л/мин сопряжена с уменьшением потребности миокарда в кислороде и выраженности клинической симптоматики. В ряде случаев рекомендуется неинвазивная масочная вентиляция легких, особенно в режиме положительного давления к концу выдоха. Такой режим вентиляции особенно показан при наличии сердечной недостаточности (СН), он сопряжен с гемодинамической разгрузкой малого круга кровообращения и коррекцией гипоксемии. Неинвазивная масочная вентиляция снижает необходимость в интубации трахеи и проведении искусственной вентиляции легких, что очень важно, поскольку механическая вентиляция сама по себе способна неблагоприятно влиять на параметры гемодинамики у пациента с ОКС.

β-адреноблокаторы

С целью снижения потребности миокарда в кислороде при ОКС необходимо назначение β-адреноблокаторов (β-АБ). На догоспитальном этапе целесообразно применение в/в β-АБ как для быстроты наступления клинического эффек-

та, так и для быстрой нейтрализации действия при возможном возникновении побочных эффектов (таблицы 2,3).

Другие препараты

При изучении эффективности антагонистов кальция в ранние сроки ОКС получены противоречивые результаты, что не позволяет рекомендовать препараты этой группы для лечения таких пациентов. Аналогичные рекомендации (не использовать) верны в отношении препаратов магния, а также глюкозо-калиевой смеси [2,3].

В течение первых 24 ч от развития ОКС целесообразно назначать препараты из группы блокаторов активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА). Однако начинать такую терапию рекомендуется после госпитализации пациента в стационар.

Антитромботическая терапия

Ацетилсалициловая кислота (АСК), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2)

Абсолютно всем пациентам с ОКС как можно раньше следует принять нагрузочную дозу АСК – 160–325 мг некишечнорастворимых форм под язык. Допустимой альтернативой является использование в/в формы АСК (250–500 мг) и АСК в виде ректальных суппозиторий. Противопоказаниями к применению нагрузочной дозы служат активные желудочно-кишечные кровотечения, известная гиперчувствительность к АСК, тромбоцитопении, тяжелая печеночная недостаточность. Применение других НПВС и селективных ингибиторов ЦОГ-2 повышает риск смерти, рецидивов ОКС, разрывов миокар-

Таблица 4

Нагрузочные дозы клопидогрела [1–3, с изменениями]

	Нагрузочная доза
ОКС↓ST	
Все пациенты	300 мг
ОКС↑ST	
Первичное ЧКВ	Как минимум 300 мг, желатель-но 600 мг
Проведение ТЛТ	
< 75 лет	300 мг
≥ 75 лет (если не планируется первичная ТБА)	75 мг
Без реперфузионной терапии	
< 75 лет	300 мг
≥ 75 лет	75 мг

да и других осложнений. При возникновении ОКС все препараты из групп НПВС и ингибиторов ЦОГ-2 следует отменить [2].

В дальнейшем неопределенно долгое время все пациенты должны получать низкие дозы АСК (75–160 мг/сут.).

Клопидогрел

Добавление клопидогрела (Плавикс®, САНОФИ-АВЕНТИС, Франция) к АСК на догоспитальном этапе значительно улучшает клинические исходы, уменьшает заболеваемость и смертность больных с ОКС. Дозировка клопидогрела различается в зависимости от типа ОКС и вида проводимого лечения (таблица 4).

В дальнейшем дозировка клопидогрела составляет 75 мг/сут. Длительность двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрел) также различается в зависимости от типа ОКС и формы лечения (инвазивная/неинвазивная) и составляет 4–52 нед. (как минимум 4 нед., в идеале – 1 год).

Таблица 5

Противопоказания к проведению ТЛТ [1]

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ранее перенесенный геморрагический инсульт или НМК неизвестной этиологии; ▪ ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3 мес.; ▪ опухоль мозга, первичная и метастатическая; ▪ подозрение на расслоение аорты; ▪ наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза (за исключением менструации); ▪ существенные закрытые травмы головы в последние 3 мес.; ▪ изменение структуры мозговых сосудов, например, артерио-венозная мальформация, артериальные аневризмы 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ устойчивая, высокая, плохо контролируемая АГ в анамнезе; ▪ АГ – в момент госпитализации – САД >180 мм рт.ст., ДАД >110 мм рт.ст.; ▪ ишемический инсульт давностью > 3 мес.; ▪ деменция или внутричерепная патология, не указанная в “Абсолютных противопоказаниях”; ▪ травматичная или длительная (> 10 мин), сердечно-легочная реанимация или оперативное вмешательство, перенесенное в течение последних 3 нед.; ▪ недавнее (в течение предыдущих 2–4 нед.) внутреннее кровотечение; ▪ пункция сосуда, не поддающегося прижатию; ▪ для стрептокиназы – введение стрептокиназы > 5 суток назад или известная аллергия на нее; ▪ беременность; ▪ обострение язвенной болезни; ▪ прием антикоагулянтов непрямого действия (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения)

Примечание: НМК – нарушение мозгового кровообращения; МНО – межпредсердное нормализационно отношение; АГ – артериальная гипертония.

Таблица 6

Схема применения различных тромболитических средств [1]

Альтеплаза	В/в 1 мг/кг МТ (но не > 100 мг): болюс 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг МТ за 30 мин (но не > 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не > 35 мг) за 60 мин (общая продолжительность инфузии 1,5 ч).
Проурокиназа	В/в: болюс 2000000 МЕ и последующая инфузия 4000000 МЕ в течение 30–60 мин.
Стрептокиназа	В/в инфузионно 1500000 МЕ за 30–60 мин).
Тенектеплаза	В/в болюсом: 30 мг при МТ <60 кг, 35 мг при 60–70 кг, 40 мг при 70–80 кг; 45 мг при 80–90 кг и 50 мг при МТ >90 кг.

Блокаторы тромбоцитарного гликопротеина Пб/Ша (ГП Пб/Ша)

Применение препаратов из группы блокаторов ГП Пб/Ша лимитировано у пациентов с предполагаемым или осуществленным инвазивным методом лечения ОКС. Это связано с тем, что препараты данной группы блокируют окончательный каскад агрегации тромбоцитов и не влияют на проходимость инфаркт-связанной артерии. Наиболее изученным лекарством является абциксимаб. Схема введения: в/в болюс 0,25 мг/кг с последующей инфузией 0,125 мкг/кг/мин (максимум 10 мкг/мин в течение 12 ч).

Гепарины

Гепарины являются стандартным звеном антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС. Лечение нефракционированным гепарином (НФГ) рекомендуется начинать с в/в болюсного введения не более 5000 ЕД при ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) и 4000 ЕД при ОКС↑ST с дальнейшим переходом на в/в инфузию со скоростью 1000 ЕД/ч и контролем активированного частичного тромбопластинового времени через каждые 3–4 ч.

Использование низкомолекулярных гепаринов позволяет избежать лабораторного контроля, облегчает схему гепаринотерапии. Среди представителей группы наиболее изученным является эноксапарин (Клексан®, САНОФИ-АВЕНТИС, Франция). Показано, что сочетанное применение эноксапарина и ТЛТ сопряжено с дополнительными клиническими преимуществами для больного. Если предполагается проведение антикоагулянтной терапии > 48 ч, то использование НФГ сопряжено с высоким риском возникновения тромбоцитопении.

Эноксапарин при неинвазивной стратегии лечения ОКС применяют по следующей схеме: в/в болюс 30 мг, далее подкожно (п/к) в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут. до 8 дня болезни. Первые 2 дозы для п/к введения не должны превышать 100 мг. У лиц > 75 лет начальная в/в доза не вводится, а поддерживающая уменьшается до 0,75 мг/кг (первые 2 дозы не должны превышать 75 мг). При клиренсе креатинина < 30 мл/мин препарат вводится п/к в дозе 1 мг/кг один раз в сутки [1,2].

В случае нестабильной стенокардии (НС) или инфаркте миокарда (ИМ) без зубца Q (неQ-ИМ) тактика введения эноксапарина несколько иная — он назначается п/к каждые 12 ч, исходя из дозы 1 мг/кг массы тела (МТ). Средняя продолжительность лечения составляет 2–8 сут. (до стабилизации клинического состояния больного).

При инвазивном подходе к лечению ОКС для введения эноксапарина необходимо помнить следующее: Если после п/к инъекции 1 мг/кг прошло не более 8 ч, дополнительного введения не требуется. Если этот срок составляет 8–12 ч, то непосредственно перед процедурой следует ввести эноксапарин в/в в дозе 0,3 мг/кг.

Фондапаринукс

Применение фондапаринукса при ОКС↓ST может быть рекомендовано у пациентов с высоким риском кровотечений. Четких доказательств более высокой эффективности данного препарата у пациентов с ОКС↑ST в настоящий момент нет. Кроме того, необходимо отметить факт увеличения риска тромбозов стента в случае применения фондапаринукса у пациентов при первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ).

Время начала антитромботической терапии у пациента с ОКС

Следует особо подчеркнуть, что чем раньше начато антитромботическое лечение больного с ОКС, тем больше вероятность успешного клинического исхода. Именно поэтому применение антиагрегантов (аспирин, клопидогрел) и антикоагулянтов необходимо начинать уже на догоспитальном этапе.

Реперфузионная терапия ОКС↑ST

Значимость реперфузионной терапии в случае наличия у пациента с ОКС↑ST сложно переоценить. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ 2007 указано, что основой лечения острого ИМ является восстановление коронарного кровотока — коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда ограничивают размеры его повреждения и, в конечном итоге, улучшают ближайший и отдаленный прогноз. Поэтому все больные ИМ↑ST должны быть безотлагательно обследованы для уточнения показаний и противопоказаний к восстановлению коронарного кровотока [1].

Для оценки значимости раннего начала реперфузионной терапии введено понятие “золотого часа” — ее проведение в первые 2–4 ч способно полностью восстановить кровоток в зоне ишемии и привести к развитию, так называемого, “прерванного” ИМ.

До настоящего времени существуют два способа реперфузионной терапии — интервенционное

Приложение

Контрольный лист

принятия решения врачебно-фельдшерской бригадой СМП о проведении больному с острым коронарным синдромом (ОКС) ТЛТ

Проверьте и отметьте каждый из показателей, приведенных в таблице. Если отмечены все квадратики в столбце «Да» и ни одного в столбце «Нет» то проведение тромболитической терапии больному показано.

При наличии даже одного не отмеченного квадратика в столбце «Да» ТЛТ терапию проводить не следует и заполнение контрольного листа можно прекратить.

	«Да»	«Нет»
Больной ориентирован, может общаться	<input type="checkbox"/>	
Характерный для ОКС болевой синдром и/или его эквиваленты продолжающиеся не менее 15-20 мин., но не более 12 ч	<input type="checkbox"/>	
После исчезновения характерного для ОКС болевого синдрома и/или его эквивалентов прошло не более 3 ч	<input type="checkbox"/>	
Выполнена качественная регистрация ЭКГ в 12 отведениях	<input type="checkbox"/>	
У врача/фельдшера СМП есть опыт оценки изменений сегмента ST и блокады ножек пучка Гиса на ЭКГ (тест только при отсутствии дистанционной оценки ЭКГ специалистом)	<input type="checkbox"/>	
Есть подъем сегмента ST ≥ 1 мм в двух и более смежных отведениях ЭКГ или зарегистрирована блокада левой ножки пучка Гиса, которой раньше у больного не было	<input type="checkbox"/>	
У врача/фельдшера СМП есть опыт проведения ТЛТ	<input type="checkbox"/>	
Транспортировка больного в стационар займет > 30 мин	<input type="checkbox"/>	
Имеется возможность получать медицинские рекомендации врача кардиореаниматолога стационара в режиме реального времени	<input type="checkbox"/>	
В период транспортировки больного имеется возможность постоянного мониторингового контроля ЭКГ (хотя бы в одном отведении), в/в инфузий (в кубитальной вене установлен катетер) и срочного применения дефибриллятора	<input type="checkbox"/>	
Возраст > 35 лет для мужчин и > 40 лет для женщин		
САД не превышает 180 мм рт. ст. ДАД не превышает 110 мм рт. ст.	<input type="checkbox"/>	
Разница уровней САД, измеренного на правой и левой руке не превышает 15 мм рт. ст.	<input type="checkbox"/>	
В анамнезе отсутствуют указания на перенесенный инсульт или наличие другой органической (структурной) патологии мозга	<input type="checkbox"/>	
Отсутствуют клинические признаки кровотечения любой локализации (в т.ч. желудочно-кишечные и урогенитальные) или проявления геморрагического синдрома	<input type="checkbox"/>	
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о проведении больному длительной (> 10 мин) сердечно-легочной реанимации или о наличии у него за последние 2 недели внутреннего кровотечения; больной и его близкие это подтверждают	<input type="checkbox"/>	
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о перенесенной за последние 3 мес. хирургической операции (в т.ч. на глазах с использованием лазера) или серьезной травме с гематомами и/или кровотечением, больной подтверждает это	<input type="checkbox"/>	
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о наличии беременности или терминальной стадии какого-либо заболевания и данные опроса и осмотра подтверждают это	<input type="checkbox"/>	
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о наличии у больного желтухи, гепатита, почечной недостаточности и данные опроса и осмотра больного подтверждают это	<input type="checkbox"/>	

ВЫВОД: ТЛТ больному _____ (ФИО) **ПОКАЗАНА** **ПРОТИВОПОКАЗАНА**
(нужное обвести, ненужное зачеркнуть)

Лист заполнил: Врач / фельдшер (нужное обвести) _____ (ФИО)

Дата _____ Время _____ Подпись _____

Контрольный лист передается с больным в стационар и подшивается в историю болезни

Примечание: СМП – скорая медицинская помощь.

вмешательство: чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) или ТЛТ.

На чем основан выбор стратегии лечения? [1–3, с изменениями]

Инвазивная стратегия предпочтительна, если:

- имеются круглосуточно работающая ангиографическая лаборатория и опытный исследователь, выполняющий не менее 75 первичных ЧТКА в год, а время от первого контакта с медицинским персоналом до раздувания баллона в коронарной артерии (КА) не превышает 90 мин;

- у больного тяжелые осложнения ИМ: кардиогенный шок, острая СН, угрожающие жизни аритмии;

- противопоказания к ТЛТ – высокий риск кровотечений и геморрагического инсульта;

- поздняя госпитализация больного, длительность симптомов ИМ↑ST;

- сомнения в диагнозе ИМ или предполагается отличный от тромботической окклюзии механизм прекращения кровотока по КА.

Соответственно выбор в пользу ТЛТ происходит в случае:

- давность ИМ не более 3 ч;

- ЧТКА невозможна: отсутствует доступная ангиографическая лаборатория или она занята; есть проблемы с сосудистым доступом; нет возможности доставить больного в ангиографическую лабораторию или недостаточен навык исследователя;

- ЧТКА не может быть выполнена в течение 90 мин после первого контакта с медицинским персоналом, а также когда ожидаемое время задержки между первым раздуванием баллона в КА и началом ТЛТ > 60 мин.

Следует отметить, что в последние годы разработана концепция так называемой “подготовленной” ЧТКА, включающей в себя ТЛТ на догоспитальном этапе с последующей доставкой пациента в опытный инвазивный центр для ЧТКА.

ТЛТ на догоспитальном этапе влечет за собой значимое улучшение прогноза и клинических исхо-

дов для больного. Показаниями к выполнению ТЛТ являются:

- время от начала ангинозного приступа не превышает 12 ч,

- на ЭКГ отмечается подъем сегмента ST $\geq 0,1$ mV, как минимум в 2 последовательных грудных отведениях или в 2 отведениях от конечностей, или появляется блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ),

- введение тромболитиков оправдано в те же сроки при ЭКГ признаках истинного заднего ИМ: высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V₁-V₄ с направленным вверх зубцом T.

Противопоказания к ТЛТ представлены в таблице 5.

Проведение ТЛТ на догоспитальном этапе облегчается созданием специальных опросников, заполнение которых дает возможность специалисту точнее решить вопрос о возможности/невозможности ТЛТ в каждом конкретном случае. Разработанные опросники основаны на указании показаний и противопоказаний к ТЛТ, при этом любое сомнение или отрицательный ответ свидетельствует в пользу отказа от догоспитальной ТЛТ.

В приложении 1 приведен вариант опросника, рекомендованный для догоспитального этапа оказания медицинской помощи.

В таблице 6 представлена информация о дозах и способах введения различных тромболитиков.

Обязательными условиями перед проведением ТЛТ являются мониторинг состояния пациента и возможность своевременных диагностики и коррекции возможных осложнений.

Широкое внедрение в схему догоспитального лечения ОКС современных достижений доказательной медицины позволяет улучшить качество оказания помощи таким пациентам. Очень важными являются четкая организация и обучение специалистов догоспитального звена здравоохранения.

Литература

1. Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. ВНОК 2007.
2. ESC Guidelines. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008; 29: 2909–46.
3. Antonucci D, De Luca G, Dudek D, et al. Acute MI: confusion with new trials or clear data? Eur Heart J Suppl 2008; 10: J1–25.

Поступила 03/03–2009

Дженерическая замена: проблема выбора

С.Н. Толпыгина

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

Generic therapy: the problem of choice

S.N. Tolpygina

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

В статье описываются основные различия между оригинальными и дженерическими (копиями) препаратами, приведены критерии, на основании которых последние регистрируются органами фармаконадзора. Представлены возможные причины несоответствия биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности оригинальных и дженерических препаратов. Приведены примеры такого несоответствия, полученные в результате сравнительных клинических исследований, в т.ч. на примере эналаприла малеата. Изложены методические подходы к планированию сравнительных исследований терапевтической эквивалентности препаратов.

Ключевые слова: оригинальные и дженерические препараты, эналаприл, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, сравнительные исследования.

The main differences between original and generic medications are discussed, and the criteria necessary for official generic registration are presented. The author describes possible reasons for bioequivalence and therapeutic equivalence discrepancy between original and generic medications, with enalapril maleate as an example of such discrepancies. Methodological approaches to designing comparative studies on medication therapeutic equivalence are presented.

Key words: Original and generic medications, enalapril, bioequivalence, therapeutic equivalence, comparative studies.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) чаще других приводят к смерти и инвалидизации людей трудоспособного возраста, однако данные многочисленных, международных, рандомизированных исследований свидетельствуют, что широкомасштабные, адекватные, медикаментозные терапия и профилактика способны предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снизить смертность от них. Последние годы ознаменованы появлением понятия “доказательная медицина”, который подразумевает подход к лечению и профилактике заболеваний, основанный на анализе результатов крупных, многолетних, контролируемых, рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние различных тактик лечения или отдельных лекарственных препаратов (ЛП) на прогноз заболевания: продолжительность жизни, частоту развития осложнений и др. В результате таких

исследований была доказана способность целого ряда ЛП положительно влиять на исходы этих заболеваний и, в конечном счете, продлевать жизнь, что дает врачу возможность эффективного лечения и профилактики ССЗ. В этих исследованиях, однако, использовали оригинальные препараты, под которыми понимают “впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний ЛП, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок” [1]. Разработка нового лекарственного средства является весьма трудоемким и дорогостоящим процессом. Затраты на создание нового препарата достигают 600 млн. \$ США, причем на доклиническое изучение и проведение клинических испытаний оригинального лекарства требуется в среднем 8,5 лет. Для того чтобы найти новое лекарственное вещество, требуется предварительно синтезировать,

©Толпыгина С.Н., 2009
e-mail: stolpygina@gnicpm.ru
Тел.: (495) 627–03–99

[Толпыгина С.Н. – вед.н.сотр. отдела профилактической фармакотерапии].

по разным оценкам, от 3 до 10 тыс. новых соединений. Более 90% синтетических препаратов, появившихся за последние 20 лет, были созданы на средства частных фармацевтических компаний и лишь ~ 2% разработаны благодаря государственному финансированию. В цену патентованного препарата помимо расходов на производство заложены расходы на разработку и клинические испытания, обучение врачей и провизоров, стоимость исследовательского оборудования, затраты на наблюдения за действием препарата в начальной стадии его продвижения на рынок и затраты на маркетинг. При этом ~ 20% затрат приходится на работы, связанные с синтезом нового лекарственного вещества, а 80% — на его последующие экспериментальное и клиническое изучения [2]. Чтобы вернуть затраченные на создание препарата деньги, компании-разработчику предоставляется монопольное право на производство и продажу данного ЛП.

Единственным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость. Однако для России с невысокой покупательной способностью населения именно стоимость оригинальных ЛП ограничивает масштабное проведение вторичной медикаментозной профилактики ССЗ. Помогает решить эту проблему создание препарата-дженерика. Под последним понимают воспроизведенный ЛП (т. е. его копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный ЛП, выведенный на рынок по окончании срока патентной защиты оригинала [1,3,4]. Следует заметить, что монопольное право патентообладателя ограничено во времени сроком действия патента (в РФ 20 лет) и в пространстве (территория страны, в которой действует патент). По истечении срока патента любая фармацевтическая компания может приобрести право производить свою версию оригинального препарата, т. е. дженерик. Поскольку создание дженериков существенно менее затратное, чем оригинального препарата, поскольку нет необходимости включать в стоимость расходы, связанные с обширными и длительными клиническими испытаниями, т. к. копируемый ЛП уже хорошо известен, имеет доказанные и проверенные эффективность и безопасность, дженерик всегда значительно дешевле. С учетом экономической целесообразности ВОЗ в последние 20–25 лет настоятельно рекомендует странам с ограниченными ресурсами ориентировать свое лекарственное снабжение преимущественно на закупки дженериков. Количество дженериков для некоторых препаратов исчисляется десятками; например, для эналаприла их известно > 70, и обычно прямо пропорционально длительности и успешности использования ЛП. В странах с развитой патентной защитой потребители сталкиваются с оригинальным ЛП, и лишь затем препаратам генерической линии приходится завоевывать свое место на рынке. В России же на долю дженери-

ческих ЛП на фармацевтическом рынке приходится, по различным данным, от 78% до 95%. Рынок стран большой семерки формируется следующим образом: в США— 12% дженериков, в Японии— 30%, в Германии— 35%, во Франции— 50%, в Англии— 55%, в Италии— 60%, в Канаде— 64% [5].

Строгого определения понятия “дженерик” не существует. Американская FDA (US Food and Drug Administration) под дженериком понимает “ЛП, сравнимый с оригинальным ЛП по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к назначению”. Однако встречается иное определение дженерика — “препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом” [6]. Такое определение скорее выдает желаемое за действительное: на практике терапевтическая взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата изучается редко.

Дженериковая компания выпускает ЛП по собственной технологии, поскольку фирма-разработчик этого препарата, как правило, указывает в патенте лишь приблизительную схему синтеза химического вещества, а “ноу-хау” (“знаю, как”, т. е. секрет производства) фирма-производитель тщательно охраняет независимо от патента и передает только при заключении лицензионного договора. При производстве воспроизведенных ЛП предприятия используют субстанции различного происхождения и технологии, отличающиеся от оригинальных, поэтому они могут отличаться по своим фармакокинетическим или фармакодинамическим свойствам от оригинальных ЛП, и качество разных дженериков неодинаково. Вспомогательные же вещества (наполнители) часто составляют основную часть прописи, и к ним применимы те же требования и критерии качества, что и к активным ингредиентам. Любое изменение в составе вспомогательных веществ может привести к отклонению биодоступности и вызвать токсические явления или аллергию [6].

Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному ЛП, необходимого для регистрации препарата, используют данные фармацевтической эквивалентности, в частности пробы на растворимость *in vitro*, а также данные биоэквивалентности, под которой понимают фармакокинетическую эквивалентность оригинального препарата и препарата-дженерика. Исследования биоэквивалентности — один из важнейших этапов изучения воспроизведенных лекарственных средств на этапе их регистрации. Грамотно спланированное и добросовестно выполненное исследование по биоэквивалентности позволяет оценить взаимозаменяемость тестируемого дженерика и ЛП сравнения, которым чаще всего является оригинальное лекарственное средство (бренд). Их проводят на ограниченном контин-

генте здоровых добровольцев (на Западе, как правило, на 24, в России на 18) с помощью рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию ЛП (C_{max}) и время ее достижения, а также площадь под кривой “концентрация-время”, так называемую AUC (area under curve). К сожалению, результаты изучения биоэквивалентности практически недоступны для широкого круга клиницистов. В этом легко убедиться, открыв любой из справочников по ЛП, предназначенных для практических врачей. Несмотря на то, что дженерики представлены в этих справочниках под их коммерческими названиями, данные, касающиеся изучения данного конкретного дженерика в этих справочниках отсутствуют.

Однако даже если ЛП признаны биоэквивалентными, совсем не значит, что они на самом деле абсолютно идентичны даже с точки зрения только фармакокинетики. Обусловлено это, в первую очередь, тем, что критерии биоэквивалентности предполагают достаточно широкий диапазон для значений основных параметров: площадь под фармакокинетической кривой “концентрация – время”, максимальная концентрация, скорость всасывания, в который должны уложиться фармакокинетические параметры тестируемого препарата. Критерии биоэквивалентности, принятые в России, представлены в таблице 1.

Считают, что если 90% значений C_{max} и AUC препарата-дженерика не выходит за пределы 80–125% от таких же показателей для оригинального ЛП, то дженерик и оригинальный препарат биоэквивалентны [3,4]. В некоторых странах критерии биоэквивалентности еще более мягкие: для всех указанных параметров допустим доверительный интервал (ДИ) 70–143%. Понятно, что если средняя относительная биодоступность отвечает принятым критериям, но смещена к минимально допустимому значению, то потери в содержании препарата в крови больных, а, соответственно, и в эффективности!, будут составлять ~ 20–30%. Отклонение средней биодоступности в сторону максимально допустимых значений (получение так называемого “супердженерика”) также может быть связано с серьезными проблемами, в первую очередь, с тяжестью и частотой развития нежелательных побочных эффектов, особенно для ЛП с узким терапевтическим диапазоном. Допустим, что в стране, проводящей исследование биоэквивалентности, не зарегистрирован оригинальный препарат; ситуация не слишком частая, но и не исключительная. Тогда исследование будет выполнено относительно уже разрешенного дженерика, который, в свою очередь, на максимально возможную величину отличался от брэнда. Примитивный математический расчет приводит в таком случае к удручающему результату: потери в уровне ЛП в организме пациен-

Таблица 1

Критерии биоэквивалентности для РФ

Параметр	ДИ (%)
Площадь под фармакокинетической кривой: $AUC_{тест}/AUC_{реф.}$	80–125
Максимальная концентрация: $C_{max, тест}/C_{max, реф.}$	70–143
Скорость всасывания: $(C_{max}/AUC)_{тест}/(C_{max}/AUC)_{реф.}$	80–125

та и, естественно, в эффективности могут составить ~ 50%!

До сих пор не прекращаются споры о том, насколько доказательство биоэквивалентности дженерика гарантирует эквивалентность терапевтическую. ЛП считается терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество, и, по результатам клинических исследований, обладает такими же эффективностью и безопасностью, как и ЛП сравнения, чья эффективность и безопасность установлены [7]. Существует, по крайней мере, несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального ЛП и препарата-дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия:

- биоэквивалентность изучается на здоровых добровольцах, фармакокинетика ЛП у которых может сильно отличаться от таковой у больных;
- обычно изучаются только разовые дозы ЛП;
- не всегда определяются метаболиты, в т.ч. фармакологически активные;
- определяется только основное активное вещество, хотя наполнители могут влиять на эффективность и безопасность;
- не оценивается наличие посторонних примесей;
- условность самих критериев биоэквивалентности.

Известен пример клинической неэквивалентности оригинального ЛП и дженерика: сравнение двух препаратов верапамила, проведенное у пожилых больных с использованием двойного слепого, рандомизированного метода, показало, что максимальная концентрация этого ЛП в крови при использовании дженерика была на 77% выше, чем при приеме оригинального препарата. Интересно, что у здоровых добровольцев различий в максимальной концентрации этих же ЛП выявлено не было, и они были признаны биоэквивалентными. Клиническая неэквивалентность между ЛП нашла отражение и в безопасности лечения: частота побочных действий дженерика у больных была существенно больше, чем частота побочных действий оригинального препарата [8].

Хотя сравнительное изучение терапевтической эквивалентности дженерика и оригинального ЛП не является обязательным для его регистрации, подоб-

Таблица 2
Сравнительная характеристика больных
(до лечения)

	Первый ЛП Энам® (n=23)	Первый ЛП Ренитек® (n=23)	p
Возраст (лет)	55,5±2,6	58,6±2,6	0,4
Давность АГ (лет)	8,9±2,0	10,7±2,0	0,5
ИМТ (кг/м ²)	29,1±1,2	28,8±1,2	0,9
САД (мм рт.ст.)	154,2±2,4	156,9±2,4	0,4
ДАД (мм рт.ст.)	95,5±2,0	94,0±2,0	0,6
ЧСС (уд./мин)	72,3±2,1	74,9±2,1	0,4

Примечание: результаты представлены в виде $M \pm m$, ИМТ – индекс массы тела.

ные исследования иногда проводятся. Например, в исследовании, в котором сравнивалась эффективность 5 различных дженериков эналаприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ), было выявлено, что для нормализации артериального давления (АД) потребовалась доза оригинального препарата Ренитека® (МЕРК ШАРП и ДООУМ, MSD, США) 12 мг/сут., а дженерика Энама® – в 3 раза больше – 36,6 мг/сут.) [9]. Сходные результаты были показаны в исследовании, где эквивалентный антигипертензивный эффект (достижение целевого уровня АД) у пациентов с I степенью (ст.) АГ был достигнут при приеме 8 мг Ренитека®, 13 мг Энапа и 26 мг Энама® [10].

Было проведено сравнительное изучение эффективности и переносимости двух названных выше препаратов эналаприла – оригинального Ренитека® и дженерика Энама® у больных АГ I-II ст. [11]. Исследование проводили с соблюдением основных требований GCP (Good Clinical Practice), используя жесткий протокол – контролируемое, рандомизированное, перекрестное исследование. В исследование были включены 16 мужчин и 30 женщин в возрасте 28–78 лет с уровнем АД 140–179/90–109 мм рт.ст. Длительность АГ составила ~ 10,1±9,6 лет (1–35 лет). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточностью,

гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. После рандомизации на последовательность назначения препаратов, каждый пациент прошел два курса терапии Энамом® и Ренитеком® по 4 недели каждый. Каждому курсу лечения предшествовало 14 дней отмывочного периода, когда пациенты не принимали никаких антигипертензивных средств. Препараты назначались 2 раза в сут. (утром и вечером). Начальная доза эналаприла малеата составляла по 5 мг 2 раза в сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте через две недели дозу препарата увеличивали до 20 мг/сут. (10 мг 2 раза в сут.). Контроль эффективности терапии осуществляли по динамике клинического АД от базового уровня по окончании 4-недельного курса терапии.

Исходно обе группы пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность назначения курсов терапии Энамом® и Ренитеком®, были сопоставимы по основным клиническим показателям (таблица 2).

Оба препарата Энам® и Ренитек® через четыре недели регулярной терапии вызвали достоверное снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) (таблица 3), однако имелась тенденция к более выраженному эффекту Ренитека®. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) было недостоверным.

Результаты индивидуального анализа подтверждают тенденцию к более выраженному эффекту Ренитека®. Энам® в дозе 10 мг/сут. был эффективен у 70,8% больных, Ренитек® у 79,1%. Увеличение дозы Энама® до 20 мг/сут. потребовалось у 29,2% пациентов, а Ренитека® у 20,9%. Средняя доза Энама® во время исследования составила 15,9±0,8 мг/сут., Ренитека® – 14,0±0,8 мг/сут. (p=0,09).

Целевой уровень АД < 140/90 мм рт.ст. был достигнут у 21 пациента на фоне лечения Энамом® и у 25 пациентов при лечении Ренитеком®. При оценке антигипертензивного эффекта препаратов по параметру снижения САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст. оказалось, что Энам® был эффективен у 22 пациентов, Ренитек® – у 31.

Таблица 3
Показатели АД и ЧСС в начале и в конце курса терапии Энамом® и Ренитеком® в зависимости от порядка назначения препарата ($M \pm m$)

Ед. измерения АД – мм рт.ст., ЧСС – уд./мин	Энам®		Ренитек®	
	Начало курса	Конец курса	Начало курса	Конец курса
САД кл.	151,6±2,3	138,9±2,3	152,3±2,3	137,6±2,3
Δ САД	-16,8 ± 3,2*** ^		-19,1 ± 2,6*** ^	
ДАД кл.	94,3±1,3	88,4±1,3	92,2±1,3	85,9±1,3
Δ ДАД	-8,2±2,4*** ^		-9,6±1,6*** ^	
ЧСС кл.	72,6±1,3	74,5±1,3	74,1±1,3	74,5±1,3

Примечание: *** – различия достоверны (p<0,001) по сравнению с исходными данными, ^ – p<0,1 (тенденция) для межгрупповых различий; Δ – изменение показателя.

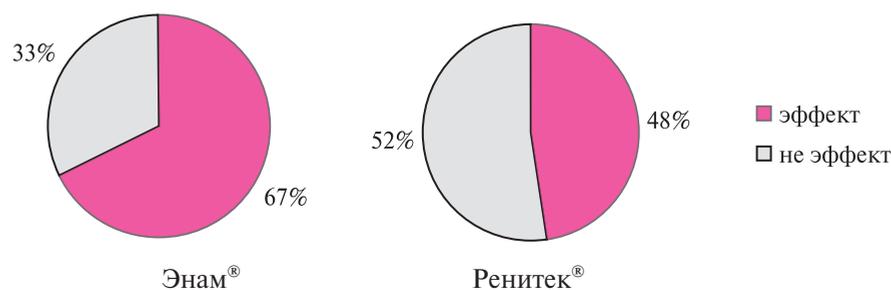


Рис. 1. Эффективность терапии Энамом® и Ренитеком® по критерию снижения САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст.

Различия между препаратами при выборе этого критерия эффективности антигипертензивной терапии были достоверны ($p < 0,01$) (рисунок 1).

Переносимость лечения обоими препаратами была хорошая. Частота развития нежелательных явлений не различалась: 10 – на терапии Энамом® и 8 – на терапии Ренитеком®, при этом у 2 пациентов одинаковые побочные явления регистрировались на фоне приема обоих препаратов.

При расчете эквивалентной дозы обоих препаратов, необходимой для достижения одинакового антигипертензивного эффекта, было установлено, что доза дженерического препарата Энама®, требующаяся для достижения целевых цифр АД, в 1,5 раза больше дозы оригинального препарата Ренитек®.

Выявленные различия в клинической (терапевтической) эффективности оригинальных и дженерических ЛП ставят под сомнение основное преимущество последних – дешевизну, поскольку реальные затраты на лечение с учетом эффективных доз, могут оказаться при назначении дженерика выше, чем оригинального препарата [10, 12].

Причины неоднозначных результатов в клинической оценке дженериков могут быть обусловлены как различиями в эффективности и безопасности между разными препаратами, так и различиями в методах оценки, используемых авторами при проведении таких исследований. Можно назвать ряд типичных ошибок, которые могут в значительной степени исказить полученный результат и соответственно сделать результаты исследования в отношении эффективности того или иного дженерика недостоверными. Наиболее типичными ошибками являются: проведение несравнительного и нерандомизированного исследования [13]; неверно выполненная рандомизация; данные пациентов, вошедших в каждую группу, должны быть сопоставимы по основным клиническим показателям [14]; неправильно проведенный статистический анализ. Нередко авторы используют парный t-критерий Стьюдента для выявления различий в действии двух или нескольких ЛП, что может привести к совершенно неправильным выводам. При сравнении эффективности нескольких методов лечения, испытанных на одних и тех же больных, следует использовать дисперсионный анализ повторных наблюдений [15].

Помимо исследования, описанного выше, в отделе в последние годы была проведена серия сравнительных исследований по тому же протоколу (контролируемое, рандомизированное, перекрестное) оригинальных и дженерических ЛП. Результаты, полученные в этих исследованиях, можно сгруппировать следующим образом:

- дженерический ЛП терапевтически эквивалентен и также безопасен как и оригинальный препарат – эгилек [16], амлорус [17], ацекардол [18], ведикардол [19], кардилопин [20];
- дженерический ЛП терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, но имеет худшую переносимость (различия по частоте развития побочных эффектов) – (рениприл ГТ [21]);
- дженерический ЛП уступает оригинальному по эффективности при равной безопасности (бисогама [12]);
- дженерический ЛП уступает оригинальному по эффективности и безопасности (возможно теоретически).

Полученные данные свидетельствуют о наличии существенных различий в клинической эквивалентности дженерических ЛП, зарегистрированных в России на основании заключения о биоэквивалентности.

К сожалению, практические врачи плохо ориентируются в проблеме дженерической замены. По результатам проведенного опроса о существовании на фармацевтическом рынке оригинальных и дженерических препаратов знают 60% врачей, 75% провизоров и 20% потребителей. Причем о существовании дженериков известно в основном специалистам в возрасте 33–45 лет и потребителям с высшим образованием [22].

Подводя итог, назовем те данные, которые следует иметь каждому врачу, чтобы решить вопрос о возможности дженерической замены оригинального ЛП:

– Врач должен иметь возможность четко отличать оригинальный ЛП от препарата-дженерика. Большинство существующих справочников по ЛП такой возможности не предоставляют. Можно назвать лишь единичные примеры, когда практическому врачу четко дают название оригинального ЛП и список его дженериков [23].

– В описании каждого конкретного дженерика должны присутствовать не только фармакологичес-

кие свойства конкретной молекулы, т. е. лекарственного вещества под международным непатентованным названием, но и свойства данного конкретного дженерика, в частности информация о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному ЛП.

– Желательно иметь сравнительные данные о терапевтической эквивалентности препарата-дженерика оригинальному ЛП. Такие исследования должны проводиться на небольших группах больных по жестко регламентированному протоколу, примерно так, как это делается при выполнении исследований по биоэквивалентности; быть рандомизированными, перекрестными, с обязательным отмывочным периодом перед началом исследования и между двумя курсами терапии.

Таким образом, в настоящее время при выборе дженерического ЛП можно руководствоваться лишь предположением о том, что биоэквивалентность лекарственных веществ является косвенным подтверждением их терапевтической эффективности. Однако полная уверенность в сходной эффективности оригинальных и дженерических ЛП может появиться только после проведения сравнительных испытаний на терапевтическую эквивалентность. Наличие таких данных позволит в полной мере воспользоваться экономическими преимуществами широкого применения дженериков [24]. В последнее время испытания на терапевтическую эквивалентность становятся “хорошим стилем” при выводе на рынок новых дженерических ЛП [5]. К сожалению, до настоящего времени количество публикаций о результатах исследований сравнительной эффективности оригинальных

и воспроизведенных препаратов крайне недостаточно, не говоря о качестве самих исследований. Это определяет субъективизм, и даже случайность выбора специалистом конкретного ЛП и зависимость этого выбора от вариантов, предлагаемых в рамках проведения рекламных компаний или в рамках принятия административных решений. В США с целью обеспечения надлежащей безопасности дженериков Управление по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств (Food and drug administration – FDA) не рекомендует в качестве замены использовать дженерики, которым FDA присвоило код “NB”, обозначающий лекарственные средства, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим ЛП сравнения. Любой врач в США может легко узнать код нужного ему рецептурного ЛП, заглянув в ежегодно переиздаваемую “Оранжевую книгу”, доступную и в Интернете [25]. Появление у специалистов систематизированной и непрерывно обновляющейся информации об альтернативных лекарствах позволило бы значительно повысить качество лечения и обеспечить высокую безопасность фармакотерапии.

К сожалению, сегодня в РФ отсутствует централизованная база данных для врачей и провизоров по оригинальным и воспроизведенным ЛП, а отсутствие объективной информации о терапевтической эквивалентности дженериков вызывает у специалистов неуверенность в их одинаковом качестве и взаимозаменяемости. В результате проблема выбора эффективного и безопасного ЛП стоит, по-прежнему, остро.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003; июль-август: 4–9.
2. Арифиллина З.А., Бунятян Н.Д., Кузнецов А.С. Дженерики – реальная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам. Фармация 2002; 1: 25–8.
3. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs. Lancet 1998; 352: 85–6.
4. Meyer GF. History and regulatory issues of generic drugs. Transplantation Proceedings 1999; 31(Suppl. 3A): 10–2.
5. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами. Неотл тер 2004; 1–2: 16–7.
6. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103–4.
7. EMEA The rules governing medicinal products in the European Union. Invest Bioavail Bioequiv 1998; 3C: 231–44.
8. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993; 13: 359–68.
9. Недогада С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-рени-тека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артерт гиперт 2000; 1: 52–4.
10. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Шорикова Е.Г. Лечение артериальной гипертонии: сравнение клинической и экономической эффективности оригинальных и генерических препаратов. Сист гиперт 2008; 4: 18–20.
11. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиоваск тер профил 2003; 2: 33–7.
12. Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. РФК 2007; 3: 15–21.
13. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). Кардиология 2003; 5: 42–7.
14. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертонией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). Ю-Р мед ж 2004; 4: 36–8.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва 1999; 294 с.
16. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролон-

- гированного действия – эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. РФК 2005; 3: 35–40.
17. Белоліпецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Зверков Ю.Б и др. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического препарата амлодипина у больных мягкой и умеренной АГ. РФК 2007; 5: 39–44.
 18. Белоліпецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Литинская О.А. и др. Деагрегантная эффективность и переносимость оригинального препарата “Аспирин Кардио” и его дженерика “Аскакардола” у больных АГ 1–2ст. РФК 2008; 1: 19–26.
 19. Бамбышева Е.И., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е., и др. Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1–2ст. РФК 2008; 3: 39–44.
 20. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного слепого, рандомизированного, перекрестного исследования. РКЖ 2004; 4: 53–6.
 21. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазид: “рениприла ГТ” и “ко-ренитека” у больных мягкой и умеренной АГ. РФК 2005; 3: 29–34.
 22. Максимкина Е. Оригинальный препарат или дженерик: анализ потребительских предпочтений. Ремедиум 2000; 1–2: 74–5.
 23. Мешковский А.П. Дженерики: что мы о них знаем? Фарматека 2000; 5: 8–13.
 24. Videau J-Y, Fundafunda Bonnie. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost. WHO Drug Information 2000; 14(2): 77–81.
 25. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23 th Edition, 2003.

Поступила 19/02–2009

Статины в профилактической терапии атеросклероза: современная стратегия и тактика назначения

М.Г. Бубнова

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

Statin therapy in atherosclerosis prevention: modern strategy and tactics

M.G. Bubnova

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

В статье освещены современные тенденции в гиполипидемической терапии. Обозначена роль статинов в первичной и вторичной профилактике заболеваний, связанных с атеросклерозом. Представлен современный взгляд на выбор оптимальных доз статинов для получения максимального эффекта в профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: атеросклероз, статины, стандартные дозы, аторвастатин.

The article is devoted to modern approaches to lipid-lowering therapy. The role of statins in primary and secondary prevention of atherosclerotic pathology is described. The author presents modern views on the choice of the statin dose optimal for maximal preventive cardiovascular effect.

Key words: Atherosclerosis, statins, standard doses, atorvastatin.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) прочно удерживают первое место среди причин смертности населения как в экономически развитых, так и развивающихся странах, в т.ч. в России. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует дальнейший рост смертности от ССЗ к 2020г до 20 млн. человек в год и к 2030г до 24 млн. человек [1].

Речь идет о заболеваниях, связанных с развитием атеросклеротического процесса в артериях сердца и головного мозга. Клинически это реализуется в стенокардию, инфаркт миокард (ИМ), мозговой инсульт (МИ), внезапную смерть. Значительное число людей страдает атеросклерозом периферических артерий, ведущим к гангрене нижних конечностей, либо атеросклерозом почечных артерий, вызывающим развитие реноваскулярной гипертензии, либо аневризмой брюшного отдела аорты. В чем опасность атеросклеротического процесса? Она состоит в постепенном локальном сужении артерий за счет образования и роста в них атеросклеротических бляшек (АБ).

Коварство атеросклероза заключается в его бессимптомном течении длительное (десятилетия) время. В последние годы четко прослеживаются неблагоприятное ускорение темпов атерогенеза и утяжеление его форм. Почему так происходит? К формированию АБ приводят разные факторы риска (ФР): гиперхолестеринемия (ГХС), артериальная гипертензия (АГ), курение, стресс, низкая физическая активность (НФА), ожирение, сахарный диабет (СД) [2]. Среди этих ФР первые три и их комбинация наиболее часто встречаются у россиян и отвечают (отчет ВОЗ) за более чем 75% всей сердечно-сосудистой смертности в России [3].

Заметное снижение заболеваемости и смертности от ССЗ в таких развитых странах как США, Финляндия и Германия стало возможным благодаря существенному прогрессу в лечении атерогенных дислипидемий (ДЛП). В России повышенный уровень в крови общего холестерина (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л отмечен у 56,9% мужчин и у 55% женщин [2]. Среди больных, перенесших ИМ, ГХС диагностируется у

© Бубнова М.Г., 2009
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М.Г. – вед.н.сотр. лаборатории сочетанной патологии отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний].

84%, что дополнительно увеличивает риск преждевременной смерти в 6 раз.

Какова роль ДЛП в атерогенезе?

Нарушения в показателях системы прямого и обратного транспорта ХС следует рассматривать как важнейший фактор атерогенеза. ХС, поставляемый в клетки сосудистой стенки липопротеидами низкой плотности (ЛНП), является тем первичным субстратом, вызывающим в интима артерий морфологические изменения, свойственные атеросклерозу. Что же происходит при ГХС?

Во-первых, нарушается проницаемость эндотелия и развивается его повреждение, приводящие к дисфункции, что первично запускает механизм атерогенеза. При этом создаются условия для активации неблагоприятных процессов окислительного стресса с повышенным образованием свободных радикалов кислорода — супероксид анионов, выступающих в роли окислителя ЛНП. Во-вторых, проникновение частиц ЛНП в интиму артерий через поврежденный эндотелий и их химическая модификация позволяют им накапливаться в субэндотелиальном пространстве интимы сосуда. Следует напомнить, что нативные (неизмененные) частицы ЛНП не являются атерогенными.

В-третьих, перекисно-модифицированные ЛНП привлекают внутрь сосудистой стенки плазменные моноциты, которые приобретают свойства макрофагов. Активно захватывая окисленные ЛНП посредством «скэвенжер-рецепторов» (рецепторов «уборщиков мусора»), макрофаги начинают усиленно продуцировать провоспалительные цитокины и различные факторы роста. В макрофагах происходит массивное, неконтролируемое накопление ХС с последующим превращением их в пенистые клетки. При гибели последних в интиму изливаются эфиры ХС, неэстерифицированный ХС (НЭХС) и кристаллы моногидрата ХС. В результате в артериях образуются очаговые скопления ХС, и создается угроза развития сначала липидных пятен (полосок), а затем и фиброзных АБ. Воспалительный процесс в сосудистой стенке и активация матриксных металлопротеаз — одни из атрибутов развития нестабильной, склонной к разрыву АБ. Как правило, такая АБ имеет крупное липидное ядро и тонкую фиброзную покрышку, разрыв которой ведет к образованию внутрисосудистого тромба, что серьезно осложняет течение атеросклероза и нередко заканчивается трагически.

Проведенные исследования убедительно показали, что именно ХС является тем единственным липидом, который не метаболизируется в артериальной стенке и оказывает на нее повреждающее действие. Установлено, что содержание эстерифицированного ХС в фиброзной бляшке в 20–26 раз, а содержание НЭХС в 6–7 раз превышает количество стеринов в непораженных участках артерий [4].

Таблица 1

Стандартные дозы статинов для снижения уровня ХС ЛНП на 30–40% у большинства пациентов [8]

Статины	Доза, мг/сут.	Снижение уровня ХС ЛНП, %
Аторвастатин	10	39
Ловастатин	40–80	31–42
Правастатин	40	34
Симвастатин	20–40	35–41
Флувастатин	80	36
Розувастатин	5–10	39–45

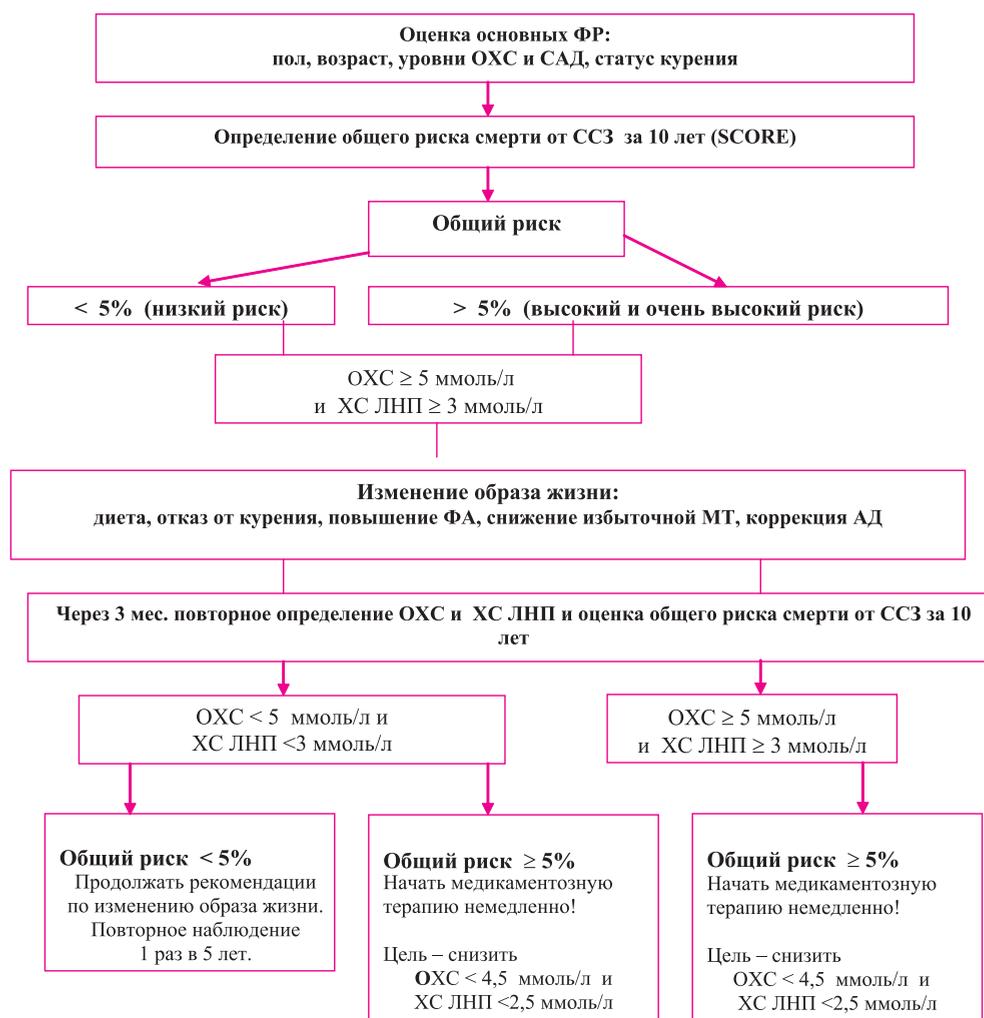
Сегодня уже нет сомнений, что «холестериновая» (липидная) гипотеза развития и формирования атеросклероза, выдвинутая Н.Н. Аничковым в 1915г, выдержала испытание временем [5]. Следуя образному выражению Н.Н. Аничкова «без ХС не может быть атеросклероза», а точнее без модифицированных атерогенных липопротеидов (ЛП); можно полагать, что эффективного лечения атеросклероза не может быть без активного воздействия на уровень ХС, точнее на его атерогенную фракцию — ХС ЛНП. Конечно, гиперлипидемия (ГЛП) не единственная причина развития атеросклероза, но данная гипотеза рассматривает нарушения липидного обмена как центральный неблагоприятный фактор.

Успех последних лет в профилактике и лечении атеросклероза подтвердил правильность «липидной» гипотезы. Это было продемонстрировано в эпидемиологических исследованиях, начиная со знаменитого Фремингемского исследования, и в многочисленных крупномасштабных, клинических исследованиях с гиполипидемическими препаратами (статины и др.). Но как применить то, что известно, в профилактике преждевременных болезней сердца у большинства пациентов? В этом состоит ключевая проблема современной клинической практики.

В чем «секрет» статинов?

Сегодня очевидно, что эффективная профилактика заболеваний, связанных с атеросклерозом, возможна только при своевременной диагностике ГЛП, правильном обозначении стратегических целей гиполипидемической терапии и выборе индивидуальной тактики назначения препарата для больного. В настоящее время выделяют пять групп препаратов, регулирующих уровни липидов и ЛП в крови: статины, дериваты фибровой кислоты (фибраты), никотиновая кислота и ее производные, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), ингибиторы синтеза ХС в кишечнике (эзетимиб).

Снижение уровня ХС ЛНП — первичная цель профилактической терапии атеросклероза и определяющая стратегия гиполипидемической терапии. В связи с этим терапевтическая польза каждого из выше указанных классов гиполипидемических средств оценивается, прежде всего, с позиции их



Примечание: САД – систолическое АД.

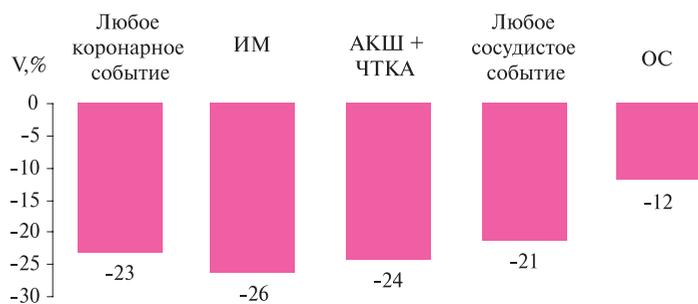
Рис. 1 Тактические подходы к назначению гиполипидемической терапии в первичной профилактике.

потенциальной возможности снижать концентрацию атерогенного ХС ЛНП в крови [6]. Согласно существующим международным рекомендациям по профилактике коронарной болезни сердца (КБС) статины – препараты первого выбора [6,7].

Первые статины были производными грибов, т.е. «естественные» статины – ловастатин, симвастатин, правастатин; позднее появились сообщения о синтетических статинах – флувастатин, аторвастатин, розувастатин. В коррекции ГХС статинам нет равных. Под воздействием статина содержание атерогенного ХС ЛНП снижается более выражено (на 24-65% в зависимости от типа статина и дозы), чем на фоне приема ионообменных смол (на 15-30%), препаратов никотиновой кислоты (на 25%), фибратов (на 5-15%) и эзетимиба (на 15-20%) [8]. Выраженный гипохолестеринемический эффект статинов связан с блокадой первичного звена в цепочке синтеза ХС в печеночной и периферической клетках за счет их конкурентного ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы на стадии мевалоновой кислоты.

Статины имеют большую доказательную базу своего терапевтического эффекта: при снижении на 30% содержания ХС ЛНП в крови на фоне приема статина можно ожидать уменьшение риска развития ИМ на 33%, МИ на 29%, общей смертности (ОС) на 22% и объема атеромы на 3% [6]. Практически все законченные к настоящему моменту исследования со статинами по первичной и вторичной профилактике КБС демонстрируют линейную зависимость между достигаемой на фоне терапии концентрацией ХС ЛНП и снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Хотя не ясно, при каком уровне ХС ЛНП его связь с риском КБС перестает носить линейный характер?

Результаты исследований демонстрируют преимущества раннего начала и длительной терапии статинами. Статины наносят буквально «точечный» и эффективный удар по всем патологическим процессам атерогенеза. Это связано не только с их липид-корректирующей активностью, но и с многочисленными плейотропными свойствами: вазопротективными – улучшением функ-



Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.
Рис. 2 Терапевтическая польза статина для стабильного кардиологического больного: эффект стандартной дозы, снижающий ХС ЛНП до 40% (мета-анализ, n=90056) [14].

ции эндотелия; противовоспалительными; антиокислительными; противоопролиферативными – подавлением пролиферации гладкомышечных клеток артерий; антитромботическими и иммуномодулирующими.

Особый интерес и дискуссию вызывают противовоспалительные свойства статинов. При этом результаты экспериментальных исследований подтверждают прямую взаимосвязь между уровнем ХС ЛНП и воспалительным процессом, за исключением стадии дестабилизации атеромы в период развития острого коронарного синдрома (ОКС), когда процессы асептического воспаления в атероме доминируют [9]. Клиническая важность снижения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) для профилактики ССО была отчетливо продемонстрирована в ряде исследований: PROVE-IT-TIMI22 (Pravastatin or atorvastatin evaluation and infarction therapy-thombolysis in myocardial infarction 22), REVERSAL (Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering), JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) по вторичной и первичной профилактике КБС [10-12]. Выраженное снижение от 30% до 37% вЧСРБ после приема статинов (аторвастатина и розувастатина) сопровождалось значительным уменьшением числа коронарных и других сосудистых событий.

Результаты завершившихся клинических исследований открывают новый, перспективный подход к терапии и профилактике атеросклероза и его осложнений – направленное подавление воспалительного процесса в сосудистой стенке. Это вполне оправдано, поскольку на существующем уровне знаний присутствует понимание того, что без моноцитов/макрофагов одни атерогенные ЛП не запускают процессы атерогенеза. На современном этапе статины пока остаются главными средствами, эффективно контролирующими как уровни липидов и ЛП, так и воспалительный процесс.

Какие пациенты имеют приоритет в назначении статинов?

Важный шаг, закрепленный в последних Европейских рекомендациях по профилактике КБС в клинической практике 2007, – ориентация на величину сердечно-сосудистого риска (ССР) пациента при профилактических вмешательствах [6]. У каждого пациента следует определить величину ССР, отражающую вероятность появления в ближайшие 10 лет любых смертельных ССО по таблице SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Однако нельзя забывать, что использование этой таблицы приемлемо исключительно в первичной профилактике, т.е. у пациентов без ССЗ. Согласно таблице SCORE риск считается очень высоким при величине > 10%, высоким – при 5-10% и низким, если его величина не превышает 5%.

Что дает определение ССР пациента на практике? Оно позволяет врачу оценить прогноз жизни пациента, выбрать тактику профилактического вмешательства, конкретно определить время начала гипوليцидемической терапии, ее интенсивность, стартовый для лечения уровень ХС ЛНП и других липидов, величину целевых значений липидных параметров (прежде всего ХС ЛНП), целесообразность использования комбинированного гипوليцидемического лечения.

Другой важный шаг, обозначенный в последних Европейских рекомендациях, – окончательное выделение приоритетных групп пациентов с целью своевременного и активного назначения им статинов. В первую очередь речь идет о пациентах высокого и очень высокого ССР. К таким пациентам следует отнести [6]:

- больных с любыми клиническими проявлениями КБС: стабильной стенокардией, ОКС – нестабильной стенокардией и ИМ, после операций на коронарных артериях;
- больных с эквивалентами КБС: периферическим атеросклерозом – перемежающаяся хромота; цереброваскулярной атеросклеротической болезнью;

нию – атеросклероз мозговых артерий, транзиторная ишемическая атака, МИ; аневризмой аорты; СД типа 2 и типа 1 с микроальбуминурией;

- асимптомных пациентов с риском смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет > 5% (SCORE) из-за наличия:

- признаков доклинического атеросклероза – например, если толщина комплекса интимамедиа сонных артерий > 0,9 мм,
- множественных ФР,
- высокого уровня одного из ФР, особенно если имеется поражение органов мишеней – например, при ОХС > 8 ммоль/л, ХС ЛНП > 6 ммоль/л или артериальном давлении (АД) > 180/110 мм рт.ст.;
- лиц, имеющих близких родственников с ранним развитием заболеваний, обусловленных атеросклерозом: у родственников первой линии мужского пола < 55 лет и женского пола < 65 лет.

Следует подчеркнуть, что таблица SCORE не применяется для определения риска смерти у пациентов с любыми клиническими проявлениями КБС и ее эквивалентами, поскольку их ССР всегда очень высокий, в т.ч. при коррекции всех ФР. Пациентами высокого и очень высокого ССР терапия статинами должна быть инициирована в момент постановки клинического диагноза, т.е. немедленно и независимо от пола, возраста, сопутствующего лечения и при любом содержании ХС ЛНП в крови. Стратегической ошибкой врача является отсрочка терапии статинами у таких больных.

Тактические подходы к коррекции атерогенных ГЛП в первичной профилактике, т.е. у лиц без атеросклеротических заболеваний, несколько иные (рисунок 1). Прежде чем приступать к коррекции ГЛП у такого пациента определяют величину ССР по таблице SCORE и проводят его стратификацию по категориям риска: очень высокий, высокий или низкий. После определения величины ССР и уровня липидов в сыворотке крови (ОХС и ХС ЛНП) рекомендуют в течение 3 мес. соблюдение принципов здорового питания, повышение ФА и контроль массы тела (МТ). Через 3 мес. при низком ССР (< 5%) и нормализации уровня ХС ЛНП в сыворотке крови пациентам советуют продолжать выполнять комплекс немедикаментозных мер. У пациентов с низким ССР, но высоким уровнем ХС ЛНП, или, наоборот, с высоким ССР, но оптимальным уровнем ХС ЛНП, решают вопрос о начале терапии статинами. Прием статинов требуется большинству пациентов с величиной ССР > 10%.

В настоящее время научно обосновано, что снижение величины ССР пациента на терапии статинами определяется формулой: степень снижения концентрации ХС ЛНП + длительность лечения. Здесь работает правило – риск ниже при

большей степени снижения уровня ХС ЛНП в сыворотке крови и большей продолжительности приема статина.

Какой должна быть современная терапия статинами?

Клиническая польза при снижении уровня ХС ЛНП по принципу «чем ниже, тем лучше» была неоднократно подтверждена в серии клинических и ангиографических или «регрессионных» исследований. Установлено, что на каждый 1% снижения уровня ХС ЛНП, можно ожидать на 1% уменьшение риска развития ССО [8]. Например, если у пациента после приема статина концентрация ХС ЛНП снизилась на 30%, то и снижение относительного риска (ОР) ССО у него можно ожидать на 30%.

Какие уроки преподнесли клинические исследования со статинами? Достоверно показано, что клинический эффект терапии статинами тем лучше, чем выше величина ССР (большая польза при вторичной профилактике), ниже достигнутый на терапии уровень ХС ЛНП и сведен к минимуму временной период от начала заболевания до назначения статина. Можно выделить еще один принцип терапии статинами – «лучше поздно, чем никогда». Назначение статина даже пожилым пациентам (средний возраст 75,3 года) с целью вторичной профилактики ССО перспективно: в исследовании PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease) снижение риска смерти от КБС было на 24% [13].

Какую дозу статина выбирать для пациента, чтобы получить максимальный профилактический эффект? Доза статина, при которой достигается снижение концентрации ХС ЛНП в сыворотке крови пациента на 30-40%, что трансформируется в аналогичное снижение риска КБС в течение 5 лет, можно называть стандартной дозой (рисунок 2) [14]. Стандартные дозы статинов, рекомендуемые большинству пациентов, представлены в таблице 1. Следует не забывать правило: первичная доза статина, назначаемая пациенту, должна соответствовать исходному уровню ХС ЛНП, в дальнейшем, при недостижении желаемых (целевых) значений ХС ЛНП, ее следует титровать (путем удвоения) до высокой или к статину добавлять другой гиполипидемический препарат.

Сегодня необходимо активно переходить к качественному контролю уровня ХС ЛНП и других липидов в крови у пациента, особенно при высоком ССР. Только назначение адекватных (эффективных) доз статинов позволит быстро снизить уровень ХС ЛНП в крови до целевых значений у большинства пациентов в клинической практике и удержать его в желательных пределах довольно длительное время. Такой подход к профилактике атеросклероза послужил основанием к продолжающейся сегодня дискуссии о терапевтической

Таблица 2

Повышение ферментов печени/мышц и показатели смертности у пациентов с низким (< 2,6 ммоль/л) уровнем ХС ЛНП (исследование PROVE-IT TIMI 22)

Показатели	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л на терапии аторвастатином 80 мг/сут.				Достоверность (p)
	0,67–1,04 n=200	1,04–1,55 n=625	1,55–2,07 n=566	2,07–2,59 n=256	
Смерть	0,5 %	1,4%	1,9%	1,2%	0,23
Смерть не от КБС	0	0,8%	1,4%	0,8%	0,22
АЛТ > 3 ВГН*	2,6%	2,9%	2,5%	3,5%	0,94
КФК > 3 ВГН*	1,0%	1,9%	1,1%	2,0%	0,54

Примечание: * ВГН – верхняя граница нормы, АЛТ – аланинтрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа.

целесообразности назначения более высоких доз статинов. Стоит сразу оговориться, что речь идет о вторичной профилактике. Проведенные в последние годы исследования у пациентов со стабильной и нестабильной формами КБС, в которых сравнивались две тактики назначения статинов – в интенсивном и умеренном (обычном) режимах, показали дозозависимость клинических, морфофункциональных и плейотропных эффектов статинов. Сомнений нет, что высокая доза статина, в исследованиях обычно применялся аторвастатин в дозе 80 мг/сут., имеет терапевтические преимущества и связана с достоверно большим снижением риска ОС на 25% vs умеренной дозы статина после ОКС, и меньшей вероятностью развития ИМ или сердечной смерти (на 17%) и МИ (на 18%) после ОКС и при стабильной стенокардии [15].

В то же время значимость интенсивной терапии в виде высоких доз статинов для первичной профилактики атеросклероза – предмет будущих клинических исследований.

Какое значение ХС ЛНП является оптимальным в профилактике атеросклероза?

В настоящее время не идентифицирован уровень ХС ЛНП, при котором скорость развития КБС равна «нулю». Даже на фоне интенсивной терапии статинами, позволяющей снижать ХС ЛНП до очень низкой концентрации, вероятность появления КБС остается. У пациентов с ОКС и уровнем ХС ЛНП < 1,81 ммоль/л через 2 года терапии статинами риск развития ССО – смерти от КБС и нефатального ИМ, был в пределах 7,2% в исследовании PROVE-IT-TIMI22 и 7,1% в исследовании A to Z (Aggrastat to Zocor) [10,16].

В ходе выполненных клинических исследований удалось установить тот терапевтически полезный (целевой) уровень ХС ЛНП, к которому необходимо стремиться при назначении статинов; во вторичной профилактике и у пациентов с высоким ССР в первичной профилактике значение ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л, а в первичной профилактике < 3,0 ммоль/л. В последних международных (американских и европейских) рекомендациях по контролю

уровня ХС в крови и профилактике КБС в клинической практике утвержден принцип «гибких» пороговых значений ХС ЛНП для начала лечения статинами и целевых уровней ХС ЛНП на терапии при разном ССР пациента [6,7].

Необходимо понимать, что обозначенные верхние границы целевых уровней ХС ЛНП – минимальная цель для лечения пациентов. Эти уровни, возможно, не отражают той максимальной пользы от снижения содержания ХС ЛНП, которую можно получить особенно при высоких дозах статинов. Об этом свидетельствует постоянно продолжающаяся в процессе эволюции клинических исследований со статинами «ужесточение» целевых значений липидов и ЛП.

Появляется все больше доказательств того, что у пациентов с очень высоким ССР цель ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л предпочтительнее, чем < 2,5 ммоль/л. Речь идет, прежде всего, о пациентах с ОКС, КБС или другими атеросклеротическими заболеваниями, сочетающимися с множественными ФР, неконтролируемыми или плохо контролируемыми и ФР (например, с курением), клиникой метаболического синдрома.

Высказывается мнение, что идеальный уровень ХС ЛНП может находиться в пределах 1,3–1,81 ммоль/л. Вероятно, в ближайшее время содержание ХС ЛНП – 1,7 ммоль/л для всех больных КБС, в т.ч. со стабильным течением, будет считаться оптимальным. Закономерно возникает вопрос: приведет ли еще большее снижение уровня ХС ЛНП (ниже вышеуказанных целевых значений) к дополнительному профилактическому эффекту?

В проведенных клинических исследованиях со статинами окончательно не был установлен тот уровень ХС ЛНП, ниже которого не происходит уменьшение риска ССО, хотя четко доказано, что снижение содержания ХС ЛНП у пациентов с его исходно невысоким уровнем достоверно снижает частоту ССО. Нужно ли назначать статины больным КБС при нормальном уровне липидов крови? Утвердительный ответ на этот вопрос впервые был получен в одном из крупнейших исследований со статинами – Британском исследовании «Защита

сердца» – HPS (Heart Protection Study) [17]. Пациенты с высоким риском осложнений КБС, т.е. перенесшие ИМ, имеющие другие проявления КБС или признаки заболевания некоронарных артерий (сонных и периферических артерий), СД или АГ в течение 5,5 лет, лечились либо 40 мг симвастина, либо плацебо.

Снижение концентрации ХС ЛНП с 3,7 до 2,7 ммоль/л при приеме симвастина дало такой же процент уменьшения числа основных ССО (на 21%), как и снижение концентрации ХС ЛНП с 2,7 до 1,8 ммоль/л (на 20%). Более того, дальнейшее снижение уровня ХС ЛНП у больных с целевым уровнем ХС ЛНП до лечения < 2,6 ммоль/л дополнительно уменьшало на 22% риск развития основных ССО, которые имели место в группе симвастина у 16,4% больных vs 21,0% больных в группе плацебо.

Такой выраженный клинический эффект симвастина свидетельствует о важности и целесообразности назначения статинов всем больным КБС и ее эквивалентами независимо от исходной концентрации ОХС и ХС ЛНП в сыворотке крови с целью снижения основных ССО. Доказано, что терапевтический эффект статинов не зависит от исходного уровня ХС ЛНП; это подтверждает правильность положения «назначение статинов определяется клиническим диагнозом пациента».

Экстраполяция графика зависимости уменьшения риска ССО от степени снижения уровня ХС ЛНП позволила установить гипотетический диапазон содержания ХС ЛНП, при котором вероятность развития КБС или ее осложнений приближается к «нулю»: у пациентов с множественными ФР это уровень ХС ЛНП – 1,42 ммоль/л, а у пациентов с КБС и эквивалентами КБС ~ 0,78 ммоль/л [8].

Опасен ли низкий уровень ХС ЛНП при приеме статинов? Слагаемые мифы

В настоящее время нет убедительных доказательств, что низкие концентрации ОХС (ХС ЛНП) могут оказаться опасным для пациента, принимающего статины. У практикующих врачей остаются сомнения, которые удерживают их от активного лечения атерогенной ГХС. Известно, что постоянство уровня внутриклеточного ХС тщательно контролируется посредством рецепторов к ЛНП (или апоВ, Е рецепторов) [18]. Концентрация ХС ЛНП в плазме крови 0,65 ммоль/л (25 мг/дл) оптимальная для связывания с рецепторами к ЛНП и достаточная для получения клетками тела человека необходимого количества ХС. Ряд факторов поддерживают предположение, что плазменный уровень ХС ЛНП 0,65-1,55 ммоль/л (ОХС 2,8-3,9 ммоль/л) может быть физиологичным для человека [8,19].

Во-первых, у животных (приматов, слонов, лошадей), у которых атеросклероз не развивается, уровень ОХС обычно < 2,07 ммоль/л. Во-вторых,

средняя концентрация ХС ЛНП у новорожденных детей – 1,48 ммоль/л с колебаниями 0,67-3,19 ммоль/л, т.е. находится в пределах оптимальных для функционирования рецептора к ЛНП. В-третьих, у лиц находящихся на диете с низким содержанием насыщенных жиров, уровень ХС ЛНП держится в пределах 1,3-2,07 ммоль/л и поднимается при переходе на «западный» характер питания с высоким содержанием насыщенных жиров и ХС.

Многочисленные клинические исследования и их мета-анализ показали хорошую переносимость статинов при достижении низких уровней ХС ЛНП и отсутствие зависимости риска смерти от КБС и других причин от этих значений (таблица 2) [20].

Каковы новые цели терапии статинами?

Не менее важные аспекты действия статинов – снижение содержания атерогенных триглицеридов (ТГ) и повышение концентрации антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). В настоящее время «ненормальные» значения этих показателей – ТГ > 1,7 ммоль/л и ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, рассматриваются как маркеры повышенного ССР [6].

Острая дискуссия разгорается вокруг вопроса: можно ли ХС ЛВП рассматривать как новую цель терапии статинами? Значимость благоприятного повышения уровня ХС ЛВП для снижения ССР хорошо известна. Доказанная позитивная роль частиц ЛВП при атеросклерозе связана с их способностью обеспечивать функцию обратного транспорта ХС из периферических клеток, в т.ч. эпителиальных и гладкомышечных сосудистой стенки, к печени, где происходят процессы синтеза эндогенного ХС и его выведения в составе желчи. Однако в настоящее время недостаточно информации, определяющей, какие значения ХС ЛВП следует рассматривать как целевые для успешной профилактики атеросклероза.

Определена вторичная стратегическая цель гипоплипидемической терапии – снижение уровня ХС не-ЛВП, определяемого при повышенном (> 2,3 ммоль/л) содержании ТГ в крови. ХС не-ЛВП представляет собой сумму ХС в атерогенных ЛП и вычисляется она по формуле: ХС не-ЛВП = ОХС – ХС ЛВП. Значения ХС не-ЛВП, к которому надо стремиться при профилактических вмешательствах, < 3,4 ммоль/л.

Другие возможные цели при терапии статинами: снижение уровня аполипидотеина (апо) В < 1,2 г/л, а при высоком ССР < 0,9 г/л; уменьшение относительных показателей атерогенности сыворотки крови – величины отношения ОХС/ХС ЛВП < 6,0 условных единиц (усл.ед.), а при высоком ССР < 4,0 усл.ед.

После ряда крупных исследований была обозначена новая цель при лечении статинами – снижение маркера воспаления – вЧСРБ. Для более эффективного использования статинов в клинической практике

целесообразно учитывать исходный уровень вЧСРБ, мониторировать его и снижать до обозначенных целевых значений — при первичной профилактике — 2 мг/л, а при вторичной профилактике — 1 мг/л.

Таким образом, к ключевым факторам, повышающим эффективность терапии атеросклероза можно отнести:

- раннее назначение статина в целевой дозе, эффективность которой подтверждена крупными исследованиями;
- интенсификацию гиполипидемической терапии: применение статина в интенсивном режиме, позволяющем снижать ХС ЛНП не менее чем на 40% и быстро достигать его целевого значения;
- адекватный контроль уровней липидов крови — длительное поддержание их на целевом значении;
- целесообразность учета содержания СРБ, особенно у пациентов с низким и нормальными уровнями ХС ЛНП;
- длительный и непрерывный прием статинов.

Какие вопросы не удалось решить к 2009г?

Сегодня в стратегии терапии статинами остаются спорные и не решенные вопросы. До сих пор не ясно, какие именно механизмы лежат в основе уменьшения частоты ССО при ОКС? Надо ли синтезировать и изучать новые, гиполипидемические препараты? Имеет ли какие-либо преимущества интенсивная терапия статинами у пациентов без КБС, т.е. в первичной профилактике? Что даст для снижения ССР комбинация статина с другими гиполипидемическими препаратами? Ответы на эти вопросы, очевидно, будут получены в ближайшем будущем в дополнительных, рандомизированных, клинических исследованиях.

Можно ли преодолеть трудности с назначением статинов в клинической практике?

Актуальным остается вопрос эффективной профилактики атеросклероза в России, т.к. по статистике, статины назначают редко даже при наличии соответствующих показаний и уже совсем редко титруют для достижения целевых уровней липидов. Поэтому такие обсуждаемые на международных симпозиумах и конференциях вопросы интенсификации статинотерапии, целесообразности и возможности ее внедрения в клиническую практику на современном этапе, имеют особое значение для России. В России была выполнена крупная, многоцентровая программа по оценке эффективности и переносимости разных дозовых режимов препарата аторвастатина — Аториса® (КРКА, Словения) в дозе 10-80 мг/сут. у пациентов высокого ССР. Эта программа получила название АТЛАНТИКА «АТорис в Лечении пАциеНТов с ишемической болезнью сердца И дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности» [21].

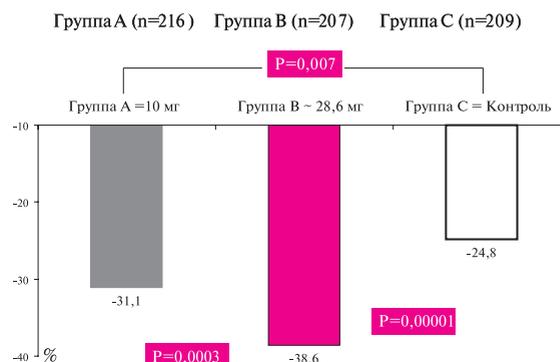


Рис. 3 Изменения уровня ХС ЛНП (в процентах от исходного) в процессе лечения в исследовании АТЛАНТИКА.

Известно, что аторвастатин отличается своей высокой гиполипидемической активностью, способностью стабилизировать склонную к разрыву АБ и устранять нарушение функции эндотелия. Эти его свойства наряду с другими эффектами — антиагрегационными, антитромботическими, антипролиферативными и противовоспалительными, объясняют выраженную клиническую эффективность аторвастатина в предупреждении развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений [22].

В программу были включены 697 пациентов, рандомизированных в три группы [21]. Результаты исследования показали, что наименьшее снижение (на 24,8%) ХС ЛНП в процессе наблюдения отмечено в группе пациентов, находившихся на обычной, часто применяемой на практике, низкодозовой терапии статинами. У пациентов, получавших активное лечение аторвастатином в стабильной (без титрования) дозе — 10 мг/сут., снижение ХС ЛНП составило 31,1%. Это позволило сделать вывод, что лечение пациентов высокого ССР проще и рациональнее начинать аторвастатином сразу в дозе 10 мг/сут. Наилучшие результаты были получены у пациентов, которым предполагали титровать дозу аторвастатина до 80 мг/сут. — снижение ХС ЛНП у них составило 38,6%. Анализ достижения целевых уровней атерогенного ХС ЛНП в исследовании убедительно показал целесообразность титрования доз статинов у пациентов высокого риска в клинической практике (рисунок 3). При титровании дозы эффект от терапии аторвастатином (Аторисом®) существенно возрастает как при первичной, так и при вторичной профилактике и позволяет нормализовать уровень атерогенных липидов у 73,4% больных с высоким ССР. При этом лечение высокими дозами Аториса® оказалось безопасным и не имело серьезных ограничений.

Сегодня эффективно лечить атеросклероз и успешно заниматься его профилактикой можно, если врач занимает активную позицию в вопросе снижения уровня ХС ЛНП и его жесткого контроля у своих пациентов. Только при этом можно рассчитывать на повышение приверженности пациента приему гиполипидемического препарата.

Литература

1. The World Health Organization. Atlas of Heart Disease and Stroke 2005. (www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/).
2. 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): 4-9.
3. World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing risk Promoting healthy life. Geneva: World Health organization 2002.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург, издательство «Питер» 1995; 203-25.
5. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атеросклероза (артериосклероза). Русский врач 1915; 8: 184-6.
6. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation 2007; 4 (Suppl.2).
7. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.
8. McKenney JM. Pharmacologic Options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks. Am J Cardiol 2005; 96(4A): 60E-6.
9. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N., Schrott H. Pleotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? JACC 2005; 46 (10): 1855-62.
10. 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 Med 2004; 350: 1495-504.
11. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized control trial. JAMA 2004; 291: 1071-80.
12. Ridker P, Danielson E, Fonseca FAH, et al. for the JUPITER Stude Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-207.
13. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease (PROSPER) randomized controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623-30.
14. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatments: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-78.
15. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008; 178 (5): 576-84.
16. deLemos JA, Blazine MA, Wiviott SD, et al. for A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAAM 2004; 292: 1307-16.
17. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
18. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986; 232:34-47.
19. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. JACC 2004; 43(11): 2142-6.
20. Wiviott SD, Morrow DA, Cairns R, et al for the PROVE-IT TIMI 22 Investigators. Can LDL be too low? A safety analysis of the intensive treatment arm of PROVE-IT TIMI 22. Presented at the 2004 American Heart Association Scientific Session; November 8, 2004; New Orleans, LA. Abstract 2340. Circulation 2004; 110(Suppl III): III-498.
21. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Б.Барбик-Жигар от имени рабочей группы. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. Кардиология 2008; 11: 4-13.
22. Бубнова М.Г. Аторвастатин: гиполлипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца. Кардиология 2004; 8: 96-104.

Поступила 11/03-2009

Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений

Ю.А. Карпов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии". Москва, Россия

Combined antihypertensive in patients with high risk of cardiovascular events

Yu.A. Karpov

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Статья посвящена улучшению контроля за артериальным давлением с помощью антигипертензивной терапии фиксированным низкодозовым комбинированным препаратом, содержащим периндоприл и индапамид, у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией и без нее. Такая терапия согласуется с одним из основных положений о стратификации риска развития осложнений и способствует достоверному улучшению прогноза.

Ключевые слова: сахарный диабет, комбинированная терапия, прогноз.

The article is devoted to the issue of optimizing blood pressure control in the patients with Type 2 diabetes mellitus, with or without arterial hypertension, by antihypertensive therapy with a fixed combination of low doses of perindopril and indapamide. Such therapeutic approach is consistent with the basic principles of cardiovascular risk stratification and facilitates prognosis improvement.

Key words: Diabetes mellitus, combined therapy, prognosis.

В последние годы была сформулирована концепция определения лиц с более высокими рисками развития осложнений и неблагоприятного исхода. У таких больных, а к ним относятся больные артериальной гипертензией (АГ) и с дополнительными факторами риска (ФР), различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), после перенесенного инсульта, с сахарным диабетом (СД), поражением почек и др., особенно активно должны проводиться профилактические и терапевтические вмешательства [1,2]. Одним из перспективных направлений в лечении больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является применение антигипертензивных препаратов (АГП)

для достижения более низкого целевого уровня артериального давления (АД). В первую очередь эта концепция используется у больных АГ, у которых необходимость контроля за АД уже давно не вызывает сомнений [3]. Однако, как показали результаты клинических исследований, в последнее время, назначение АГП у больных без АГ, но с высоким риском ССО, также оказывает мощное профилактическое действие [4–8].

Контроль АД у больных АГ с помощью 5 классов АГП: диуретики (Д), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов и β-адреноблокаторы (β-АБ), отнесенных к

© Карпов Ю.А., 2009
Тел.: (495) 415–52–05
e-mail: karpov.cardio@mtu-net.ru

[Карпов Ю.А. – директор].

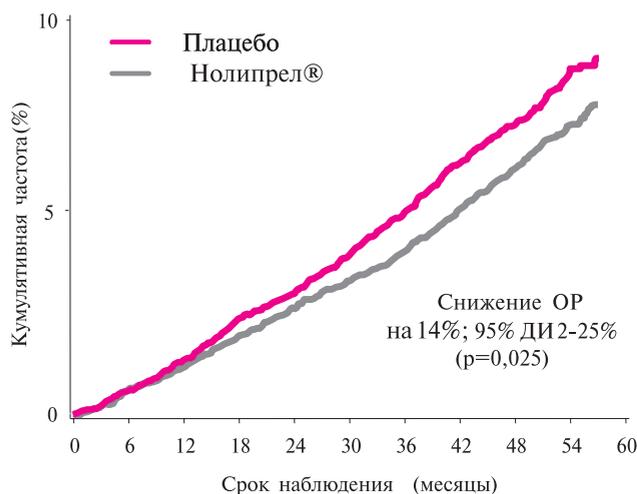


Рис. 1 Влияние интенсивного и стандартного контроля за АД на общую смертность у больных СД-2 [10].

препаратам первой линии, снижает риск ССО и улучшает отдаленный прогноз [1,2]. Клинических исследований по оценке влияния на прогноз АГП у больных с высоким риском осложнений, в т.ч. и у лиц без АГ, было выполнено значительно меньше, а доказательства эффективности получены только при применении препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В этих исследованиях: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition), ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), PROGRESS (Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes) использовалась монотерапия с назначением стандартных доз препаратов всем больным [4–8]. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) для профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения по решению лечащего врача могла быть выбрана либо монотерапия ИАПФ, либо его комбинация с Д [9]. Только в одном исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) для снижения риска развития осложнений был применен комбинированный препарат ИАПФ с Д (периндоприл+индапамид) у больных СД 2 типа (СД-2) [10]. В этой статье анализируется значение комбинированной терапии в лечении больных АГ и больных с высоким риском ССО.

Барьер на пути эффективного лечения АГ – недостаточное использование комбинированной терапии

Накопленный опыт в лечении АГ и результаты целого ряда исследований позволяют прийти к выводу о том, что без эффективного контроля за АД не добиться значительного снижения сердеч-

но-сосудистой заболеваемости и смертности [1,2]. Надежно контролировать АД без широкого использования комбинированной терапии практически невозможно. У больных АГ в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) потребность в назначении комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) возникла у 45% пациентов [11], в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) – у 62% [12], INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) – у 80% [13]; а в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) лишь 11% пациентов, рандомизированных в группу лозартана, к концу исследования получали только один препарат [14]. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) у 9 из 10 пациентов, достигших целевых значений АД 140/90 мм рт.ст. и ниже, потребовалось назначение двух и более АГП [15]. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) комбинированная терапия использована у 63% пациентов, достигших целевого уровня диастолического АД (ДАД) 90 мм рт.ст., и у 74% больных, достигших значений ≤ 80 мм рт.ст. [16].

Главная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития ССО и смерти [1,2]. Для осуществления этой цели требуется не только достижение целевого уровня АД, но и коррекция всех модифицируемых ФР: курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др., предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней (ПОМ), а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ИБС, СД и др. При лечении всех больных АГ АД должно быть $< 140/90$ мм рт.ст. (целевой уровень). При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снизить АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО при условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД $\leq 130/80$ мм рт.ст.

Необходимость комбинированной терапии нашла весьма яркое подтверждение в результатах крупного проекта в плане возможности получения качественного контроля уровня АД в условиях повседневной клинической практики [17]. Во Франции проведено исследование, в ходе которого были опрошены 3153 врача, предоставивших информацию о первых 5 больных АГ на одном из приемов. Были проанализированы данные 14066 больных, получавших АГТ. Больных разделили на три группы согласно степени риска развития ССО: группа I – без ФР помимо наличия АГ; группа II – с одним или двумя ФР; группа III ≥ 3 ФР, органические поражения или ассоциированные клинические состояния – СД, ИБС и др. Частота контроля за АД заметно снижалась по мере увели-

чения риска развития осложнений. Среди больных I группы большая часть (42,9%) имела АД < 140/90 мм рт.ст., несмотря на то, что только 33% из них получали комбинированную терапию. В III группе адекватный контроль за АД был только у 27,0% больных, хотя комбинацию из двух и более АГП получали только 50% больных. Эти данные указывают на то, что в общей клинической практике в целом неудовлетворительно обстоят дела с адекватным лечением АГ; более того, хуже всего контролируется АД у наиболее опасного в прогностическом плане контингента больных. Улучшение контроля АД требует более частого применения комбинированной терапии: среди больных III группы с неконтролируемой АГ 4 из 10 больных находились на монотерапии.

Комбинированная терапии при АГ: обоснование

Достижение целевого уровня АД у многих больных диктует необходимость применения 2 и более АГП. Присоединение второго препарата другого класса следует делать, когда после назначения первого в адекватных дозах не контролируется АД. Однако, если исходно (до начала лечения) АД превышает на 20/10 мм рт.ст. установленный целевой уровень, то можно сразу назначать два препарата, либо в качестве отдельных предписаний, либо в качестве комбинированной таблетки с фиксированной дозой [1,2].

В настоящее время обоснование для назначения комбинированной терапии больным АГ хорошо разработано. Согласно современным представлениям в развитии АГ принимают участие различные механизмы, тесно взаимодействующие между собой. Влияние на АД АГП часто нарушается из-за активации контррегуляторных механизмов. Комбинация двух препаратов, фактически взаимодействующих с компенсаторными ответами каждого из них, значительно увеличивает частоту контроля за АД. Помимо того, необходимые для этих целей дозы, в случае использования комбинации двух препаратов, обычно ниже, чем те, которые требуются, когда компоненты используются в монотерапии. Это обстоятельство имеет огромное значение с точки зрения переносимости, поскольку частота развития побочных эффектов для большинства классов АГП носит четкий дозозависимый характер [2].

Какая комбинации антигипертензивных препаратов лучше?

Многие АГП можно комбинировать друг с другом, однако некоторые комбинации имеют преимущества не только с теоретических позиций основного механизма действия, но и практически доказанной высокой антигипертензивной эффективности. ИАПФ в комбинации с Д является опти-

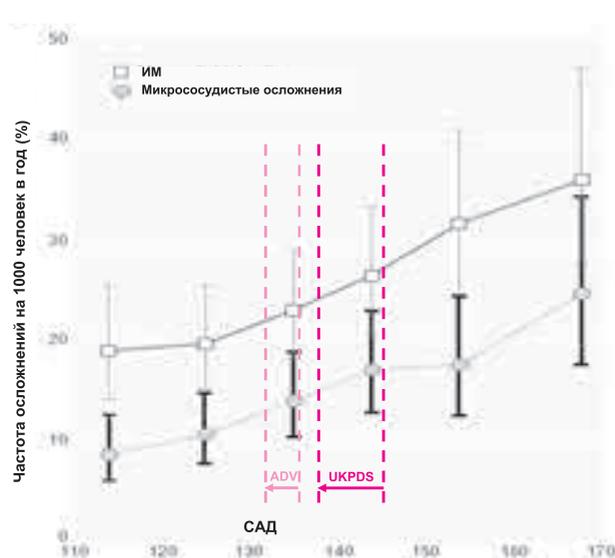


Рис. 2 Влияние интенсивного снижения АД на частоту ССО. Сравнение с исследованием UKPDS [21].

мальным выбором, при котором усиливаются преимущества и нивелируются недостатки [1,2].

Такая комбинация является наиболее популярной в терапии АГ благодаря высокой антигипертензивной эффективности, защите от ПОМ, хорошей безопасности и переносимости, а также привлекательным фармакоэкономическим показателям. Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД и блокирования контррегуляторных механизмов. Снижение объема циркулирующей жидкости вследствие салуретического действия Д стимулирует РАС, чему противодействует ИАПФ. У пациентов с низкой активностью ренина плазмы ИАПФ обычно недостаточно эффективны, и добавление Д, повышающего активность РАС, позволяет ИАПФ реализовать свое действие. Это расширяет круг больных, реагирующих на терапию; целевые уровни АД достигаются у >80% пациентов. ИАПФ предотвращают гипокалиемию и уменьшают негативное влияние Д на углеводный, липидный и пуриновый обмены.

Органопротективные свойства комбинированной терапии

Наряду с контролем АД защита от ПОМ — одна из важнейших целей АГТ. На этом направлении комбинированная терапия также имеет преимущество по сравнению с монотерапией. Микроальбуминурия (МАУ) является не только одним из первых проявлений поражения сосудистой стенки и почек при АГ, но и маркером неблагоприятного прогноза. Лечение на основе ИАПФ предупреждает прогрессирование диабетической нефропатии и уменьшает альбуминурию [1,2]. Однако и у этой категории больных использование комбинированных препаратов может оказаться эффективным. По данным исследования PREMIER (Preterax in

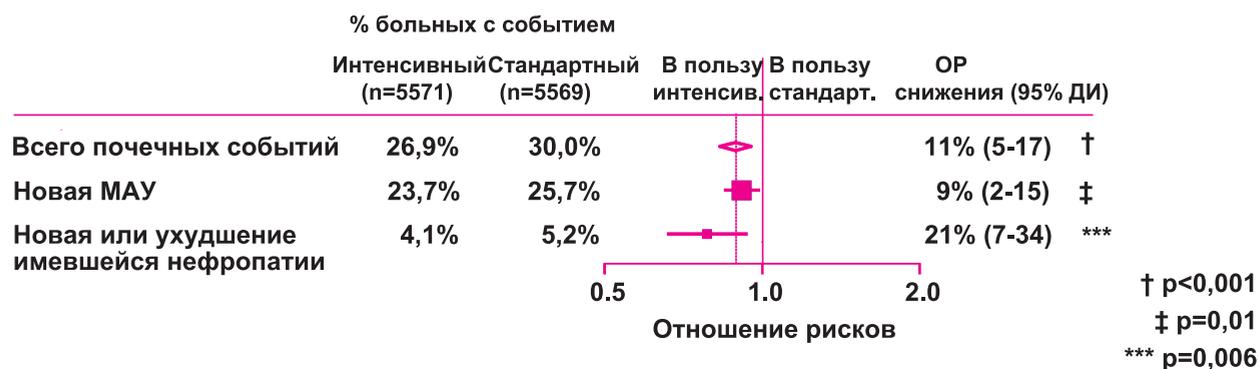


Рис. 3 Влияние интенсивного и стандартного контроля за глюкозой на риск развития почечных событий у больных СД-2 [23].

Albuminuria Regression) комбинация периндоприл/индапамид даже в большей степени, чем эналаприл, уменьшала выраженность альбуминурии у больных СД-2 и АГ, причем независимо от влияния на величину АД [18]. В этом контролируемом исследовании принял участие 481 больной (окончательный анализ по 457 больным) СД-2, АГ и с МАУ, рандомизированных в 2 группы, получавших либо комбинацию периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг (увеличение до 8 мг и 2,5 мг, соответственно), либо эналаприл 10 мг (увеличение до 40 мг при необходимости) в течение 12 мес. Таким образом, комбинированный препарат Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция) обеспечил большее снижение протеинурии по сравнению с эналаприлом у больных СД-2 и АГ, что свидетельствует о его органопротективных свойствах.

При АГ часто вовлекаются в патологический процесс как мелкие, так и крупные артерии. В последние годы жесткость крупных артерий, о которой можно судить по увеличению скорости пульсовой волны (СПВ), рассматривается как неблагоприятный прогностический признак [2]. В одном из исследований изучали влияние Нолипрела® и ателолола 50 мг /сут. на жесткость артериальной стенки, характеристики отраженной волны в сонной артерии (СА) и уровень АД [19]. Проанализированы данные 406 больных АГ, которые получали указанные препараты в течение 12 недель, с коррекцией доз при необходимости. На фоне терапии Нолипрелом® отмечалось достоверно более выраженное снижение систолического АД (САД) и пульсового АД (ПАД) как в плечевой, так и центральной артериях. Оба препарата уменьшали СПВ в аорте, но только Нолипрел® увеличивал время до появления отраженной волны в СА. Таким образом, комбинация периндоприл/индапамид значительно лучше не только контролировала САД и ПАД, но и улучшала эластические характеристики крупных артерий по сравнению с ателололом.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором, значительно повышающим риск осложнений заболевания: ИБС,

хронической сердечной недостаточности (ХСН), желудочковых аритмий. Обратное развитие ГЛЖ на фоне АГ ассоциируется с дополнительным снижением сердечно-сосудистого риска (ССР), что должно учитываться при выборе АГП. В исследовании PICXEL (Perindopril Indapamide combination in Controlled study Versus Enalapril) было показано, что применение фиксированной комбинации ИАПФ периндоприла с Д индапамидом (Нолипрел®) более эффективно уменьшает ГЛЖ, чем монотерапия высокими дозами ИАПФ эналаприла, и обеспечивает лучший контроль АД [20]. Это было первое исследование, в котором изучалось влияние на гипертрофированный миокард комбинированного препарата в качестве стартовой терапии.

Больные СД-2: как снизить высокий риск сердечно-сосудистых осложнений?

Важнейшими факторами, оказывающими влияние на риск ССО у больных СД-2 являются: величина АД, состояние углеводного обмена и липидного спектра плазмы крови [3]. Особенно велико влияние такого фактора как повышенное АД, поскольку большая часть больных СД имеют АГ. По данным крупнейшего на сегодня проспективного исследования у больных СД-2 наблюдалась непрерывная прямая взаимосвязь между риском ССО и уровнем САД: различиям в 10 мм рт.ст. по уровню САД соответствовали различия по риску развития инфаркта миокарда в 12%, а по риску развития микрососудистых осложнений – в 13% [21]. Результаты эпидемиологического исследования не обнаружили порогового АД, ниже которого не происходило бы дальнейшего снижения риска ССО. Взаимосвязь между АД и частотой ССО прослеживалась и среди больных СД с уровнем АД < 130 мм рт.ст.

Эффективность агрессивной АГТ у 1148 больных СД-2 изучалась в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). В этом исследовании были рандомизированы 758 больных (жесткий контроль АД<150/85 мм рт.ст.), которым назначали ИАПФ или β-АБ (каптоприл или ателолол, соответственно) в качестве лечения [22]. 390 больных получали менее агрессивное лечение

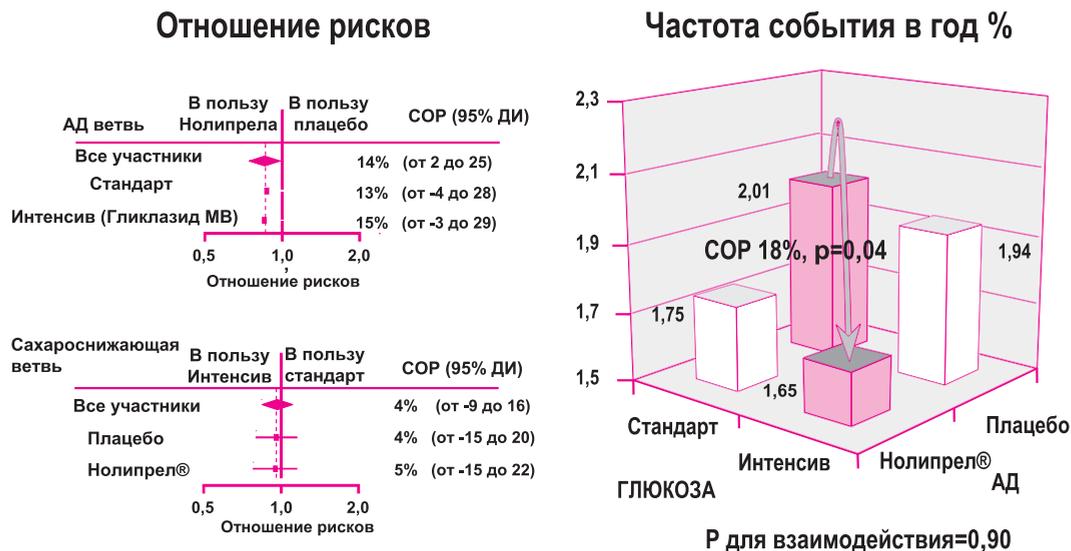


Рис. 4 Влияние различных режимов контроля АД и глюкозы на общую смертность.

(АД<180/105 мм рт.ст.) теми же АГП. У больных с агрессивным лечением отмечено более выраженное снижение риска смерти или диабетических осложнений, чем у больных, которым проводилась менее агрессивная терапия, независимо от типа препарата.

Для изучения влияния интенсивных режимов АГТ и сахароснижающей терапии на риск развития осложнений у больных СД-2 было предпринято крупномасштабное, рандомизированное, клиническое исследование ADVANCE. В него включены больные СД-2 независимо от наличия или отсутствия АГ [10]. Это связано с тем, что взаимосвязь между АД и риском ССО прослеживается у больных СД-2 с нормальным АД; назначение АГП может принести пользу лицам, которые рассматриваются в настоящее время как нормотензивные. Таким образом, это исследование проводилось у больных с высоким риском ССО.

С целью снижения уровня АД в группе интенсивной АГТ применялся комбинированный препарат ИАПФ (периндоприл) и тиазидоподобный Д (индапамид). В исследование были включены 11140 больных СД-2 и высоким риском ССО: макро- и микрососудистые заболевания в анамнезе были у 40% пациентов, у 25% больных – МАУ [10].

Исследование началось с 6-недельного вводного периода, во время которого всем больным открыто в дополнение к уже принимаемой терапии назначали прием фиксированных доз периндоприла и индапамида (2 мг и 0,625 мг, соответственно) с целью оценить переносимость указанной комбинации препаратов и приверженность больных лечению. Из 12878 потенциально пригодных больных 1738 (13,5%) в дальнейшем не были рандомизированы по разным причинам. В течение этого вводного

периода на фоне Нолипрела® АД снизилось со 145/81 до 137/78 мм рт.ст.

После завершения вводного периода, рандомизированным в группу лечения периндоприлом и индапамидом, в условиях двойного слепого метода в дополнение к обычной АГТ назначали препарат Нолипрел®: в течение первых 3 мес. – 1 таблетка в сутки, а затем Нолипрел® форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида). Группа контроля получала по аналогичной схеме плацебо. По сравнению с больными, получавшими плацебо, те пациенты, которые принимали Нолипрел®, имели в среднем на 5,6 мм рт.ст. (САД) и на 2,2 мм рт.ст. (ДАД) ниже АД.

В ходе длительного наблюдения (в среднем 4,3 года) относительный риск (ОР) главных макрососудистых и микрососудистых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% – 861 (15,5%) событие в группе активного лечения vs 938 (16,8%) событий в группе плацебо; отношение рисков 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,83–1,00 (p=0,04). Лечение Нолипрелом® больных СД-2 достоверно снизило риск смерти от всех причин на 14% – 408 (7,3%) случаев в группе активного лечения или 471 (8,5%) случай в группе плацебо (p=0,03) (рисунок 1) и от сердечно-сосудистых причин на 18% – 211 (3,8%) случаев в группе активного лечения и 257 (4,6%) случаев в группе плацебо (p=0,03). В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений на 14% (p=0,02) и со стороны почек – на 21% (p<0,0001), в основном за счет уменьшения риска развития МАУ на 21% (p<0,0001). Достоверных различий в риске развития цереброваскулярных осложнений, СН и ретинопатии не было.

Эффект терапии не зависел от исходного уровня АД и используемой до включения в исследование терапии. Участники исследования получали всю современную профилактическую терапию без достоверных различий между группами Нолипрела® и плацебо: на завершающем этапе ~ 61% больных принимали антиагреганты, ~ 52% липид-модифицирующие препараты, пероральные гипогликемические препараты ~ 91%, инсулин ~ 33%. Таким образом, была продемонстрирована у больных СД-2, независимо от наличия или отсутствия АГ, эффективность терапии с применением комбинированного препарата ИАПФ с Д. В сравнении с результатами исследования UKPDS, где впервые была доказана ценность более жесткого контроля за АД у больных СД-2 и АГ, дальнейшее снижение АД в исследовании ADVANCE, включая больных СД-2 с нормальным АД, способствует дополнительным благоприятным эффектам и улучшению выживаемости (рисунок 2).

Во второй части исследования ADVANCE в группе интенсивного контроля гликемии, в которой больным назначался дополнительно гликлазид – у 70% больных в максимальной дозе 120 мг во время завтрака; в конце пятого года наблюдения уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оказался равным 6,5% [23]. В группе стандартного контроля HbA1c составил 7,3%, демонстрируя достоверное отличие 0,67% ($p < 0,0001$) между группами. В группе интенсивной сахароснижающей терапии произошло достоверное на 10% снижение риска развития комбинированной первичной конечной точки (см. выше) по сравнению с группой стандартной терапии ($p = 0,013$). При интенсивном контроле за HbA1c наблюдалось значительное снижение ОР микрососудистых осложнений – 14% ($p = 0,014$), главным образом за счет уменьшения риска развития почечных осложнений – 21% ($p = 0,006$), одного

из наиболее грозных и тяжелых последствий СД, которое является причиной смерти у каждого пятого больного СД (рисунок 3). Также отмечено 30% снижение МАУ ($p < 0,001$), известного маркера повышенного ССР.

Представленные на конгрессе Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в сентябре 2008г новые данные исследования ADVANCE [24], показали, что уменьшение ОР общей смертности в группе больных комбинированной, интенсивной АГТ и сахароснижающей терапии было достоверно больше, чем в группах обычного лечения (рисунок 4). Статистический анализ показал, что эффекты двух видов интенсивного лечения независимы друг от друга для всех вариантов клинических исходов.

Заключение

Одно из основных положений в лечении больных АГ – стратификация риска развития осложнений или определение прогноза, определение больных с более высоким риском ССО. Величина АД рассматривается как один из элементов системы стратификации общего (суммарного) ССР, а дополнительный контроль за ним, включая лиц без повышенного АД, может оказать позитивное влияние на прогноз.

Применение фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом у больных СД-2, как группы с очень высоким риском, хорошо переносилось и значительно снизило риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть. Улучшение контроля за АД с помощью этого комбинированного препарата у больных СД-2, в т.ч. и без АГ, может привести к реальному снижению смертности. Это является убедительным аргументом для повсеместного внедрения такого лечения больных СД в рутинную клиническую практику.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 6(Приложение 2).
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
3. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 88–136.
4. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145–53.
5. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.
6. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058–68.
7. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–59.
8. Yusuf S, Diener H-C, Sacco RL, et al. for the PROFESS study group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 828–40.

11. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
13. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
14. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
15. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
16. Hansson L, Zanchetti JA, Carruthers SG. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
17. Amar J, Vaur L, Perret M, et al. Hypertension in high-risk patients: beware of the overuse of effective combination therapy (results of the PRATIC study). *J Hypertens* 2002; 20: 79–84.
18. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
19. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, et al., on behalf of the REASON Project coordinators and investigators. Mechanism (s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *JACC* 2004; 43: 92–9.
20. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063–70.
21. Adler A, Stratton IM, Neil H, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–9.
22. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–13.
23. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
24. Chalmers J. ADVANCE: new results. EASD 2008 Meeting, September 8. Oral presentation.

Поступила 11/03–2009

Уважаемые коллеги!

В рамках проведения Всероссийской конференции “Перспективы кардиологии в XXI веке” и юбилейных мероприятий, посвященных 80-летию академика Е.И.Чазова, в ФГУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии” (РКНПК) 8 июня 2009г в 18–00 состоится встреча выпускников ординатуры, аспирантуры, докторантуры, проходивших обучение в РКНПК (ранее ВКНЦ) в разные годы.

Встреча состоится в конференц-зале 9 корпуса ФГУ РКНПК, вход через Генеральную дирекцию.

Адрес РКНПК: Москва, ул. 3-я Черепковская, дом 15А; контактный телефон: (495) 414–67–59.