

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины

Адрес редакции:

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

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

Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 – для индивидуальных подписчиков
20847 – для предприятий и организаций
Подписной индекс Пресса России:
42434 – для индивидуальных подписчиков
42524 – для предприятий и организаций

Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435
“МК-Periodica” partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru,
http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО “Силицея-Полиграф”

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;
тел. (495) 323 53 88; факс (495) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

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

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

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.9, N 6'2010

Основан в 2002 г.

Том 9

6'2010

Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала
Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)
Я.Л. Габинский (Екатеринбург)
Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

С.А. Шальнова (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)
Ю.И. Бузиашвили (Москва)
В.Р. Вебер (Великий Новгород)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
А.С. Галявич (Казань)
М.Г. Глезер (Москва)
А.П. Голиков (Москва)
Ю.И. Гринштейн (Красноярск)
А.Д. Деев (Москва)
П.Я. Довгалецкий (Саратов)
В.С. Задонченко (Москва)
Ж.Д. Кобалава (Москва)
В.В. Кухарчук (Москва)
В.И. Маколкин (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
С.Ю. Марцевич (Москва)
С.В. Недогода (Волгоград)
В.И. Подзолков (Москва)
Г.И. Симонова (Новосибирск)
И.Е. Чазова (Москва)
С.А. Шальнова (Москва)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)
В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

Содержание

Передовая

Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е., Калинина А.М.

Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации

Оригинальные статьи

Атеросклероз

Афанасьева О.И., Ежов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева М.И., Адамова И.Ю., Покровский С.Н.

Полиморфизм липопротеида (а) как фактор риска коронарного и каротидного атеросклероза и его осложнений у женщин

Артериальная гипертензия

Смит Р.Д. и соавт.

Обратное развитие сосудистой гипертрофии под действием блокады рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией

Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Новикова И.М., Шарашкина Н.В.

Применение лозартана у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией в периоде постменопаузы

Нечаева Г.И., Логинова Е.Н., Шупина М.И., Терещенко Ю.В.

Опыт применения карведилола у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением в сочетании с немедикаментозным воздействием в первичном звене здравоохранения

Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М., Сироткина О.В., Добровольский А.Б.

Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть I

Клинические исследования

Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г., Путылина А.С. (от имени исследователей)

Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (часть I)

Шальнова С.А., Деев А.Д., Киселева Н.В.

Эффективность и безопасность аторвастатина у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Вновь вернемся к результатам российского исследования ОСКАР 2006

Макароунас-Кирхманн К. и соавт.

Результаты мета-анализа, сравнивающего переносимость лерканидипина и других дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов

Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., Сусеков А.В.

Рандомизированное исследование ЭСКАДРА. Часть I: гиполипидемическая эффективность, безопасность и переносимость эзетимиба, начальных доз оригинальных статинов и комбинации эзетимиба с начальными дозами статинов у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипидемией

Content

Editorial

Oganov R.G., Maslennikova G.Ya., Koltunov I.E., Kalinina A.M.

Conditions necessary for effective prevention of cardiovascular and other non-communicable disease in the Russian Federation

Original articles

Atherosclerosis

Afanasyeva O.I., Ezhov M.V., Safarova M.S., Afanasyeva M.I., Adamova I.Yu., Pokrovsky S.N.

Lipoprotein (a) polymorphism as a risk factor of coronary and carotid atherosclerosis and its complications in women

Arterial hypertension

Smith R.D. et al.

Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors

Tkacheva O.N., Barabashkina A.V., Novikova I.M., Sharashkina N.V.

Losartan in postmenopausal women with essential arterial hypertension

Nechaeva G.I., Loginova E.N., Shupina M.I., Tereshchenko Yu.V.

Carvedilol monotherapy and lifestyle modification among young patients with arterial hypertension and overweight/obesity in primary healthcare settings

Frolova N.S., Shakhnovich R.M., Kaznacheeva E.M., Sirotkina O.V., Dobrovolsky A.B.

Aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Part I

Clinical trials

Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G., Rudomanov O.G., Pulylina A.S. (on behalf of the study investigators)

Clinical characteristics of stable angina patients and their treatment strategies in real-world clinical practice. A Russian PERSPECTIVE Study (Part I)

Shalnova S.A., Deev A.D., Kiseleva N.V.

Atorvastatin effectiveness and safety in patients with high cardiovascular risk. Revising the results of the OSCAR Study (2006)

Makarounas-Kirchmann K. et al.

Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers

Zubareva M.Yu., Rozhkova T.A., Solovyeva E.Yu., Susekov A.V.

ESCADRA: a randomised study. Part I: lipid-lowering effectiveness, safety and tolerability of ezetimibe, initial doses of original statins, and the combination of ezetimibe with initial doses of statins in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia

Мнение по проблеме*Шальнова С.А.*

Мониторинг показателей сердечно-сосудистого здоровья населения России. Значение для практики

Толпыгина С.Н., Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Киселева Н.В.

Как проводятся Российские клинические исследования в кардиологии

Маколкин В.И.

Место небиволола в пересмотре Европейских рекомендаций по артериальной гипертензии (2009г)

Небиеридзе Д.В., Мелия А.

Пациенты высокого риска: современная стратегия лечения

Гиляров М.Ю., Сулимов В.А.

Дронедарон — антиаритмический препарат, позволяющий наметить новые цели в лечении больных с фибрилляцией предсердий

Обзоры*Латфуллин И.А., Ким З.Ф.*

Синдром Тако-цубо

Горбунов В.М.

Самоконтроль артериального давления в современной медицинской практике

Clinical opinion**83***Shalnova S.A.*

Cardiovascular health monitoring of the Russian population: practical implications

88*Tolpygina S.N., Shalnova S.A., Martsevich S.Yu., Kiseleva N.V.*

Russian cardiological clinical trials

92*Makolkin V.I.*

Nebivolol and the 2009 ESH update to the 2007 ESH/ESC Guidelines

97*Nebieridze D.V., Meliya A.*

High-risk patients: modern treatment strategy

102*Gilyarov M.Yu., Sulimov V.A.*

Dronedaron — an antiarrhythmic agent with new potential for atrial fibrillation treatment

109**Reviews***Latfullin I.A., Kim Z.F.*

Takotsubo syndrome

121*Gorbunov V.M.*

Home blood pressure monitoring in modern clinical practice

Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации

Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова*, И.Е. Колтунов, А.М. Калинина

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

Conditions necessary for effective prevention of cardiovascular and other non-communicable disease in the Russian Federation

R.G. Oganov, G.Ya. Maslennikova*, I.E. Koltunov, A.M. Kalinina

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Состояние проблемы

Демографическая ситуация в России характеризуется высокими показателями смертности, особенно среди населения трудоспособного возраста, низкими показателями рождаемости. Такая ситуация приводит к уменьшению средней ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) при рождении и снижению численности населения. В последние годы наблюдается рост рождаемости и сокращение смертности, увеличение ОПЖ. Как долго продлится такая положительная динамика, никто предсказать не может. В то же время, следует отметить, что Россия по показателям общей смертности (ОС) намного превосходит, а по показателям ОПЖ значительно отстает от экономически развитых стран мира [http://www.who.int/whosis/database/core/core_select_process.cfm (core Health Indicators) и WHO Global InfoBase (<http://infobase.who.int>)].

Неинфекционные заболевания (НИЗ) являются основными причинами смерти населения всех экономически развитых и многих развивающихся стран мира. Большой вклад в смертность от НИЗ вносят болезни системы кровообращения (БСК), злокачественные новообразования (ЗН), болезни желудочно-кишечного тракта (БЖКТ), органов дыхания (БОД) и сахарный диабет (СД). Россия не является исключением: в 2006г суммарный вклад БСК (57%), ЗН (13%), БЖКТ (4%) и БОД (4%) в смертность от НИЗ в стране составил 78%. В регионах России стандартизованные коэффициенты смертности как ОС, так и от основных НИЗ на

100 тыс. населения сильно варьируют; минимальные значения отмечены в Южном Федеральном Округе, максимальные – в Дальневосточном: 1246,0-1599,8 по ОС; 725,0-899,6 по БСК, 164,8-198,4 по ЗН.

Около 40% всех смертей среди населения России приходится на наиболее трудоспособный возраст – 25-64 лет; в этом возрасте ~ 80% всех смертей обусловлены НИЗ. Коэффициенты смертности от всех НИЗ и, в частности от БСК, для населения России в возрасте 25-64 лет превосходят таковые для 15 стран, вошедших в Европейский Союз (ЕС) до мая 2004г, в 3 и 9 раз, соответственно.

Избыточная преждевременная смертность в России приводит к низкой средней ОПЖ при рождении. В 2008г ОПЖ в РФ составила 66 лет: для мужчин – 60,3 лет, для женщин – 73,1 лет. Показатели ОПЖ в России в среднем на 10-14 лет ниже, чем в представленных выше странах ЕС. Непродолжительная ОПЖ обусловлена в значительной степени высокой смертностью населения трудоспособного возраста от НИЗ. Поэтому снижение смертности населения России в трудоспособном возрасте может привести к увеличению ОПЖ и численности работающего населения страны.

Ведущие причины основных НИЗ в России представлены в таблице 1. Наибольший вклад в ОС вносят повышенное артериальное давление (АД), высокие уровни холестерина (ХС) и курение. Ведущее место среди причин общих потерь вслед-

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: oganov@gnicpm.ru
Тел.: (495) 623-86-36

[Оганов Р.Г. – директор, Масленникова Г.Я. (*контактное лицо) – в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, Колтунов И.Е. – первый заместитель директора, Калинина А.М. – руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения].

твие нетрудоспособности (ОПН) занимают злоупотребление алкоголем, повышенное АД и курение.

Распространенность факторов риска (ФР) НИЗ достаточна высока. Среди взрослого населения (> 15 лет) курит 60% мужчин и 15,5% женщин; ~ 40% имеют повышенное АД; злоупотребляют алкоголем 17-21% мужчин (употребление алкоголя в пересчете на чистый этанол ≥ 168 г/нед.) и 3-4% женщин (употребление алкоголя в пересчете на чистый этанол ≥ 84 г/нед.). После распада Советского Союза значительное влияние на здоровье населения страны оказывают психосоциальные факторы. Исследование, проведенное в 35 городах России, показало, что депрессивные расстройства, как показатели психосоциального стресса, встречаются, в среднем, у 46% пациентов, обратившихся по разным поводам к врачам первичного звена здравоохранения. Эти расстройства ассоциируются с социально-экономическими (низкий доход) и поведенческими (курение, злоупотребление алкоголем) факторами. Сами ФР (повышенное АД, курение, избыточное потребление алкоголя) и показатели смертности также ассоциируются с социально-экономическим и образовательным статусами человека. ФР могут накапливаться у индивидуумов, особенно у лиц с низким социально-экономическим статусом, и взаимодействовать, часто оказывая множественный эффект: наличие нескольких ФР у одного человека увеличивает риск его смерти от БСК в 5-7 раз.

Высокая смертность и низкая рождаемость приводят к сокращению численности населения России на ~ 0,8% в год. При сохранении такой тенденции к 2025г численность населения страны может уменьшиться на 18 млн. человек. Поскольку большой процент смертности приходится на трудоспособный возраст, преждевременные потери населения в этом возрасте могут привести к снижению внутреннего валового продукта (ВВП) и постарению населения. По разным расчетам экспертов ВОЗ, при сохранении существующих тенденций в смертности, вследствие недополученного национального дохода из-за высокой смертности от болезней сердца, инсульта и СД потери государственной казны России составят в 2015г > 5% от ВВП, что в 5 раз превысит таковые в 2005г. Одновременно снижение смертности взрослого населения страны от основных НИЗ, травм и несчастных случаев до уровня смертности населения представленных стран ЕС-15 к 2025г приведет к росту ВВП на 3,6-4,84%.

Стратегии и мероприятия по снижению бремени сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний

Для снижения НИЗ предложены три стратегии: популяционная – воздействие на те особенности образа жизни и окружающей среды, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболе-

ваний (ССЗ) и других НИЗ среди всего населения; высокого риска – выявление и снижение уровней ФР у людей с повышенным риском развития ССЗ и других НИЗ; вторичная профилактика – предупреждение прогрессирования ССЗ и других НИЗ, выявление лиц с ранними стадиями заболевания и/или проведение соответствующих профилактических и лечебных мероприятий. Стратегии по снижению бремени НИЗ должны быть комплексными, долгосрочными и проводиться различными секторами общества. Залогом успеха осуществления таких стратегий могут стать государственная (федеральная и/или региональная, муниципальная) политика и адекватное финансирование.

Формирование федеральной и/или региональной, муниципальной политики, законодательные, нормативно-правовые и исполнительные акты

Задача органов власти – развитие последовательной и долгосрочной политики, направленной на формирование и поддержание здорового образа жизни (ЗОЖ), укрепление здоровья и профилактику НИЗ. При определении политики различного уровня необходимо участие различных государственных институтов и частных учреждений, общественных и других организаций, представляющих гражданское общество в стране. Политические решения по профилактике НИЗ должны быть отражены в соответствующих законодательных и нормативно-правовых актах, программах с определением ответственности в их реализации. При принятии таких решений необходимо признать, что профилактика НИЗ, особенно популяционная (среди всего населения) – это проблема не только учреждений здравоохранения, но и всей системы здравоохранения, всего государства (региона, муниципалитета).

Не вызывает сомнения необходимость издания и исполнения соответствующих законодательных актов, способствующих развитию благоприятной окружающей среды для сохранения и укрепления здоровья, повышения качества и продления жизни населения. В Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан (ст. 2) отмечено, что «...одним из основных принципов охраны здоровья является приоритет профилактических мер». Однако в полной мере такие законы не представлены, также не прописаны механизмы их реализации и контроля, административные и другие нормативно-правовые санкции за их невыполнение. Известно, что успех популяционной стратегии, направленной на снижение распространения курения, избыточного потребления алкоголя населением может быть достигнут при совершенствовании и строгом соблюдении соответствующих законодательных и нормативно-правовых актов. Например, в отношении табакокурения и чрезмерного потребления алкоголя: повышение цен через налогообложение – один из наиболее эффективных методов борьбы с этими вредными

Вклад основных ФР в показатели ОС и ОПН населения России в 2002г

№ ФР	ОС (%)	№ ФР	ОПН (%)
1. Повышенное АД	35,5	1. Алкоголь	16,5
2. ГХС	23,0	2. Повышенное АД	16,3
3. Курение	17,1	3. Курение	13,4
4. Мало употр. фрук и овощ.	12,9	4. ГХС	12,3
5. Высокий ИМТ	2,5	5. Высокий ИМТ	8,5
6. Алкоголь	11,9	6. Мало употр. фрук и овощ.	7,0
7. Недостаточная ФА	9,0	7. Недостаточная ФА	4,6
8. Город. загрязнители воздуха	1,3	8. Запрещенные препараты	2,2
9. Препараты свинца	1,2	9. Препараты свинца	1,1
10. Запрещенные препараты	0,9	10. Небезопасный секс	1,0

Примечание: "Dying too young", table 3, p.9. source: European Health Report 2005, WHO.

привычками. Другими доказанными эффективными методами служат ограничение розничной продажи, запрет рекламы, распространение информации о риске для здоровья табакокурения и чрезмерного употребления алкоголя, ограничение курения в общественных и на рабочих местах, запрет потребления алкоголя на рабочем месте.

Основные направления развития и совершенствования законодательной и нормативно-правовой базы по профилактике НИЗ и их ФР должны иметь в виду:

- разработку и введение эффективных ценовых и налогово-акцизных мер на табачную и алкогольную продукцию, включая пиво;
- запрет продажи табачной и алкогольной продукции лицам, не достигшим возраста 18 лет;
- запрет всех видов рекламы табачной и алкогольной продукции, нездорового питания в средствах массовой информации (СМИ), общественных местах;
- запрет курения и распития алкогольных напитков в общественных местах;
- разработку эффективных мер контроля, административных и материальных наказаний (штрафы) за неисполнение законодательных и нормативно-правовых актов по профилактике ССЗ и других НИЗ;
- создание эффективной таможенной политики и мер контроля для предотвращения контрабанды и изготовления контрафактной табачной, алкогольной продукции;
- определение мер по ликвидации незаконной торговли табачными изделиями и алкогольной продукцией, конфискация доходов от такой торговли.
- регулирование производства и состава продуктов питания (например, снижение содержания животного жира и соли), побуждение производителей продуктов питания к замене «нездоровых» продуктов питания или их ингредиентов на «здоровые»;
- упаковка и маркировка продуктов питания должны содержать необходимую информацию в четком, правдивом и стандартном виде;

- городской дизайн и транспортная политика, способствующие развитию пешеходного и велосипедного, а не автомобильного движения.

Необходимо также учитывать, что после изменения законодательства в Западных странах в неблагоприятную сторону для компаний, выпускающих табачную и алкогольную продукцию, а также для пищевой индустрии эти корпорации переместили свои действия в Восточные страны, где отсутствует такая законодательная защита. Поэтому для России важно привести соответствующие федеральные законы и нормативно-правовые акты к международным, участвовать и поддерживать международные законодательные и нормативно-правовые инициативы. Можно надеяться, что присоединение России к Рамочной Конвенции ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ), ратифицированной Государственной Думой Федерального Собрания 28 апреля 2008г, будет способствовать дальнейшему совершенствованию российских законов и нормативно-правовых актов, направленных на снижение табакокурения в стране.

Финансирование

Одним из необходимых условий осуществления эффективных мероприятий по профилактике НИЗ, сохранению и укреплению здоровья является адекватное финансирование. Источниками финансирования могут быть:

- государственное финансирование;
- вложения страховых компаний;
- взносы общественных организаций;
- финансирование со стороны бизнес-сообщества;
- участие частных лиц;
- финансирование от международных организаций.

Основное финансирование должно быть государственным, долгосрочным, целевым, с участием федеральных и региональных ресурсов. Наиболее реальный путь — финансирование субпроекта(ов) в рамках приоритетных национальных здоровье-сбе-

регающих проектов. Такой подход позволяет определять приоритеты для финансирования, оценивать полученные результаты и целесообразность использования вложенных средств, и в будущем осуществлять финансирование только эффективных направлений и программ. Дополнительное финансирование через систему грантов и на конкурсной основе должно быть прямым и открытым как для государственных, так и для частных и общественных организаций, в сфере деятельности которых присутствуют мероприятия по укреплению здоровья населения и профилактике НИЗ.

Среди способов финансирования мероприятий по профилактике ССЗ и других НИЗ, в частности по борьбе с табакокурением и злоупотреблением алкоголя, должны быть государственное определение и регулирование целевых отчислений от акцизных сборов на табак и алкоголь, отдельных видов продуктов питания, а также взимание штрафов за нарушение законодательных и нормативно-правовых актов, регулирующих производство и потребление этих товаров. Необходимо также учитывать выделение и использование средств из фондов учреждений и организаций, относящихся к сферам, непосредственно связанным со здоровьем населения: физкультура и спорт, образование, здравоохранение, сельское хозяйство и пищевая промышленность.

Финансирование профилактики НИЗ страховыми компаниями, включая систему обязательного медицинского страхования (ОМС), должно совершенствоваться на основе выработанных стандартов и стоимости оказания профилактических услуг населению, критериев эффективности этих услуг. Приравнение (по оплате фондом ОМС) мероприятий по профилактике НИЗ к лечебным услугам, заметно облегчило бы выполнение этой задачи.

Бизнес-сообществу необходимо предусмотреть целевое отчисление средств на мероприятия по профилактике НИЗ и укреплению здоровья, как для сотрудников отдельных компаний, так и для всего населения. Для таких компаний необходимо создавать комфортный (льготный) налоговый режим, что должно быть закреплено законодательно. Частное участие в финансировании предполагает формирование сознания отдельных лиц (филантропов) для вложения средств (благотворительность) в мероприятия по укреплению здоровья и профилактике НИЗ; этому будет способствовать создание для этих людей системы государственного поощрения.

Еще одним источником финансирования может быть более активное участие России в международных программах по профилактике ССЗ и других НИЗ. Однако это совсем не означает, что международные организации смогут финансировать длительные проекты, проводимые в России, в отличие от краткосрочных научных программ.

Для облегчения привлечения различных источников финансирования важно определить преимущества, которые получают различные организации при субсидировании профилактики и снятии барьеров. Профилактика нуждается в долгосрочных вложениях. В то же время доказано, что уже снижение уровней ФР, например, табакокурения, может привести к достаточно быстрому улучшению здоровья на популяционном и на индивидуальном уровнях. Например, быстрые результаты можно получить при финансировании лечения артериальной гипертонии (АГ) и инсультов. В отношении стоимости профилактических мероприятий: осуществление популяционной стратегии может дать положительные результаты у большей части населения при относительно недорогих программах вмешательства. Однако, при стратегии высокого риска и вторичной профилактики, вмешательства могут быть более дорогими для учреждений здравоохранения, но приводить к определенным быстрым результатам.

Участие первичного звена здравоохранения в стратегиях профилактики ССЗ и других НИЗ

Стратегии по сохранению и укреплению здоровья, профилактики НИЗ следует разрабатывать под руководством Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и проводить при эффективном партнерстве системы здравоохранения с другими правительственными, неправительственными организациями, научно-исследовательскими учреждениями, профессиональными научными обществами, общественными организациями и при участии самого населения. Подобные стратегии должны включать следующие разделы:

- обеспечение взаимодействия с различными секторами и учреждениями медицинского и немедицинского профиля, занимающимися проблемами укрепления здоровья и профилактики заболеваний;
- разработку и реализацию национальных и региональных (муниципальных) программ по сохранению и укреплению здоровья, профилактике заболеваний для различных целевых популяционных групп;
- определение профессиональных, технических и финансовых ресурсов для внедрения и проведения мероприятий по сохранению и укреплению здоровья, профилактике НИЗ;
- непрерывное образование в системе пред- и последиplomной подготовки кадров, способных на современном уровне проводить мероприятия по сохранению и укреплению здоровья населения, профилактике, снижению частоты распространения НИЗ и их ФР;
- экспертную оценку современных технологий сохранения и укрепления здоровья, профилактики НИЗ, включая образовательные пособия,

- лекарственные средства и оборудование, обеспечение доступности их населению;
- осуществление связей с населением, СМИ, неправительственными общественными и международными организациями;
- разработку стандартов по профилактике ССЗ и других НИЗ, лечению табачной и алкогольной зависимости, профилактике чрезмерного употребления алкоголя и введение их в перечень обязательных медицинских услуг;
- научные исследования в сфере прикладной эпидемиологии, включая совершенствование системы мониторинга показателей здоровья населения, стратегий по сохранению и укреплению здоровья, профилактики заболеваний и их ФР.

Деятельность первичного звена здравоохранения в настоящее время сконцентрирована в большей степени на лечебно-диагностических функциях. Службы первичного звена здравоохранения, работая на индивидуальном или групповом/семейном уровнях, должны ввести в постоянную практическую деятельность мероприятия по сохранению и укреплению здоровья, профилактике ССЗ и других НИЗ и их ФР. Современные методы лечения НИЗ, особенно на ранних стадиях, эффективны и заметно продлевают жизни пациентов. Однако у большинства этих пациентов уровни ФР остаются высокими, что способствует прогрессированию заболеваний, появлению осложнений и преждевременной смерти. Поэтому задачи врачей первичного звена здравоохранения должны содержать коррекцию ФР как до появления симптомов заболевания (с целью его предупреждения), так и особенно интенсивная их коррекция после появления клинических признаков болезни с целью предупреждения ее прогрессирования. Выделение групп высокого риска развития заболеваний, ранняя диагностика, своевременное лечение и наблюдение за эффективностью лечения АГ, гиперхолестеринемии (ГХС), СД могут снизить смертность от ССЗ. Поэтому необходимо совершенствование методов профилактики ССЗ и других НИЗ. Сочетание популяционной стратегии профилактики ССЗ и других НИЗ со стратегиями высокого риска и вторичной профилактики, несомненно, приведет к укреплению здоровья населения.

Участие центров здоровья в стратегиях профилактики ССЗ и других НИЗ

В настоящее время в системе здравоохранения большое внимание уделяется разработке, внедрению и осуществлению мероприятий по контролю ФР НИЗ, в частности курения, избыточного потребления алкоголя, АГ, ГХС, избыточной массы тела и ожирения, СД 2 типа, выделению людей с высоким риском развития НИЗ и тех, кто нуждается в активном лечении. Для проведения таких мероприятий в России созданы и функционируют Центры Здоровья (ЦЗ), деятельность которых направлена на:

- выявление ФР ССЗ и других НИЗ среди организованного и неорганизованного населения;
- формирование групп высокого риска ССЗ и других НИЗ среди населения и, при необходимости, направление их к соответствующим специалистам;
- проведение профилактических мероприятий по снижению уровней ФР ССЗ и других НИЗ;
- проведение массовых акций, направленных на формирование здорового образа жизни и профилактику ССЗ и других НИЗ.

Материально-техническое и кадровое обеспечение ЦЗ требует постоянного методического обеспечения и сопровождения. Для выполнения этих задач на федеральном уровне должен быть создан специальный координационный центр со следующими функциями:

- разработка и организационно-методическое обеспечение внедрения научно-обоснованных методов и технологий выявления и профилактики ССЗ и других НИЗ, их ФР у различных популяционных категорий (организованной и неорганизованной);

- рецензирование и научная экспертиза образовательных материалов по профилактике ФР ССЗ и других НИЗ;

- участие в разработке нормативно-правовой базы, регламентирующей деятельность ЦЗ и взаимодействующих с ними структур первичной медико-санитарной помощи по профилактике ССЗ и других НИЗ и их ФР, включая разработку индикаторов и критериев оценки их деятельности;

- создание методических материалов (руководств, рекомендаций, пособий, стандартов, справочников) для осуществления профилактической помощи населению;

- участие в разработке образовательных стандартов и подготовке специалистов по проблемам профилактики ССЗ и других НИЗ и их ФР на до- и последипломном уровнях;

- участие в создании и оценке целевых федеральных и региональных профилактических программ;

- создание и/или экспертная оценка образовательных материалов по повышению информированности населения в вопросах укрепления и сохранения здоровья, способах профилактики ССЗ и других НИЗ и их ФР;

- совместно с учебными учреждениями и профильными НИИ участие в подготовке и сертификации научных и практических кадров, повышении квалификации научных работников и специалистов лечебно-профилактических учреждений, центров медицинской профилактики ССЗ и других НИЗ и их ФР: циклы тематического усовершенствования, обучение на рабочем месте, дистанционные и выездные формы обучения;

- организация и проведение выборочных исследований и социологических опросов населения для оценки эффективности деятельности ЦЗ и сопряженных с ними структур ПМСП по профилактике ССЗ и других НИЗ и их ФР;

- формирование единой базы данных по отчетности и результатам деятельности ЦЗ для оперативного принятия управленческих решений по совершенствованию профилактической помощи населению.

Заключение

В настоящее время очевидно, что снижение высокой смертности и увеличение ОПЖ в России, возможно, прежде всего, за счет профилактики и контроля ССЗ и других НИЗ. Эта проблема бесспорно является межсекторальной, однако медицинские работники играют большую роль в ее решении. Они должны быть инициаторами, «катализаторами» всех действий, способствующих профилактике НИЗ, а также анализировать и информировать властные структуры и население о путях и результатах решений этих проблем.

Не вызывает сомнения, что популяционная стратегия, цель которой оздоровление образа жизни всего населения, играет первостепенную роль в профилактике ССЗ и других НИЗ. Однако надо четко представлять, что эффект от этой стратегии появится тогда, когда население, восприняв ее, отреагирует изменением образа жизни, а для этого, как показывает опыт, потребуются длительный период времени. Службы здравоохранения, используя стратегию высокого риска и предупреждения прогрессирования заболевания на ранних стадиях, могут сыграть существенную роль в сравнительно быстром снижении у значительной части населения уровня модифицируемых ФР: курение, АГ, дислипидемии, злоупотребление алкоголем, СД, ожирение и др., и, тем самым, снизить заболеваемость и

смертности от ССЗ и других НИЗ. Сегодня в арсенале врачей есть возможности с помощью современных лекарственных средств быстро изменить основные ФР ССЗ и других НИЗ. При этом не следует противопоставлять вышеназванные стратегии — популяционная, высокого риска и вторичная профилактика; наоборот, они дополняют друг друга, и наилучший эффект достигается там, где используются все 3 стратегии. Это подтверждает накопленный зарубежный и существующий отечественный опыт. Среди перспективных направлений улучшения здоровья населения, наряду с развитием и совершенствованием специализированной медицинской помощи особое место должно быть уделено формированию ЗОЖ и профилактике социально-значимых НИЗ, в первую очередь, ССЗ, ЗН и СД 2 типа.

В настоящее время в системе здравоохранения созданы и начали действовать ЦЗ, основной задачей которых служит формирование ЗОЖ и профилактика НИЗ среди населения. Можно надеяться, что успешная работа ЦЗ позволит снизить уровень заболеваемости, инвалидности и смертности населения РФ, и, следовательно, затраты на лечение, в т.ч. высокотехнологичную медицинскую помощь. Наряду с работой ЦЗ для снижения бремени ССЗ и других НИЗ и негативного их вклада в существующую демографическую ситуацию необходимо создать и провести широкомасштабные национальные (региональные) программы, которые должны включать правильные (адекватные) действия, охватывать правильное (достаточное) число населения, осуществляться в течение правильного периода времени и с правильной интенсивностью. Для гарантии эффективности таких программ необходимы государственная политика (поддержка), межсекторальное сотрудничество и достаточные человеческие (профессиональные) и материальные ресурсы.

Поступила 03/08-2010

Полиморфизм липопротеида (а) как фактор риска коронарного и каротидного атеросклероза и его осложнений у женщин

О.И. Афанасьева*, М.В. Ежов, М.С. Сафарова, М.И. Афанасьева, И.Ю. Адамова, С.Н. Покровский

Институт экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий. Москва, Россия

Lipoprotein (a) polymorphism as a risk factor of coronary and carotid atherosclerosis and its complications in women

O.I. Afanasyeva*, M.V. Ezhov, M.S. Safarova, M.I. Afanasyeva, I.Yu. Adamova, S.N. Pokrovsky

Experimental Cardiology Institute, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Изучить роль концентрации липопротеида (а) [Лп (а)] и фенотипа апопротеина [апо (а)] в развитии атеросклероза коронарных (КА) и сонных артерий (СА), а также его осложнений у женщин.

Материал и методы. В исследование включены 200 женщин в возрасте 55 ± 10 лет, которые были разделены на группы (гр.) с отсутствием ($n=35$) и наличием ($n=165$) документированного атеросклероза КА и СА. Всем пациенткам были измерены концентрации показателей липидного спектра (ЛС) и Лп (а), а также фенотип апо (а).

Результаты. У больных с атеросклерозом, по сравнению с контрольной гр., чаще выявляли Лп (а) ≥ 30 мг/дл (41,5 % и 22,8 %), низкомолекулярный фенотип (НМФ) апо (а) (36,6 % и 11,4 %) и их сочетание (28,5 % и 8,7 %). Концентрация Лп (а) и доля НМФ апо (а) достоверно увеличивались в соответствии с количеством пораженных КА. Распространенное поражение КА у женщин с НМФ апо (а) и Лп (а) ≥ 30 мг/дл в 10 раз чаще по сравнению с пациентками с нормальным уровнем Лп (а) и отсутствием НМФ апо (а). Наиболее значимая связь с наличием инфаркта миокарда с учетом курения и показателей ЛС была обнаружена для сочетания НМФ апо (а) и Лп (а) ≥ 30 мг/дл ($r=0,386$, $p<0,005$). Увеличение толщины комплекса интима-медиа в большей степени связано с наличием НМФ апо (а), чем с повышенной концентрацией Лп (а). Атеросклероз СА встречался в 4 раза чаще при наличии НМФ апо (а), чем у больных с ВМФ апо (а) и в 5 раз чаще при сочетании НМФ апо (а) с повышенной концентрацией Лп (а), чем у больных с нормальным уровнем Лп (а) и ВМФ апо (а).

Заключение. Продемонстрирована независимая связь повышенных концентрации Лп (а), НМФ апо (а) и их сочетания с наличием и степенью тяжести атеросклеротических поражений КА и СА у женщин.

Ключевые слова: липопротеид (а), фенотип апобелка (а), коронарный, каротидный атеросклероз, женщины.

Aim. To investigate the role of lipoprotein(a) (Lp(a)) and apoprotein (a) (apo(a)) phenotype in pathogenesis of coronary artery (CorA) and carotid artery (CarA) atherosclerosis and its complications in women.

Material and methods. The study included 200 women aged 55 ± 10 years. All participants were divided into two groups, with ($n=165$) or without ($n=35$) diagnosed CorA and CarA atherosclerosis. In all patients, lipid profile parameters, Lp(a), and apo(a) phenotype were assessed.

Results. Patients with atherosclerosis, compared to the controls, demonstrated higher prevalence of Lp(a) concentration ≥ 30 mg/dl (41,5% and 22,8%, respectively), low-molecular phenotype (LMP) of apo(a) (36,6% and 11,4%), and their combination (28,5% and 8,7%). Lp(a) concentration and LMP apo(a) prevalence were positively associated with the number of atherosclerotic CorA. Severe CorA atherosclerosis was 10 times more prevalent in women with LMP apo(a) and Lp(a) level ≥ 30 mg/dl than in women without LMP apo(a) and normal Lp(a) concentration. The combination of LMP apo(a) and Lp(a) ≥ 30 mg/dl significantly correlated with myocardial infarction in anamnesis, after adjustment for smoking status and lipid profile parameters ($r=0,386$,

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: Afanasyeva@cardio.ru
Тел.: (495) 414-67-32

[Афанасьева О.И. (*контактное лицо) — в.н.с., Ежов М.В. — н.с., Сафарова М.С. — ординатор, Афанасьева М.И. — н.с., Адамова И.Ю. — в.н.с., С.Н. Покровский — руководитель лаборатории].

$p < 0,005$). Increased intima-media thickness was stronger associated with LMP apo(a) than increased Lp(a) concentration. CarA atherosclerosis was 4 times more prevalent in patients with LMP apo(a) than in individuals with high-molecular apo(a) phenotype, and 5 times more prevalent in patients with the combination of LMP apo(a) and increased Lp(a) concentration than in subjects with high-molecular apo(a) phenotype and normal Lp(a) levels.

Conclusion. Increased Lp(a) concentration, LMP apo(a), and their combination were independently associated with the presence and severity of CorA and CarA atherosclerosis in women.

Key words: Lipoprotein (a), apoprotein (a) phenotype, coronary, carotid atherosclerosis, in women.

Согласно результатам отечественных и зарубежных исследований повышенная концентрация липопротеида (а) [Лп (а)] (≥ 30 мг/дл) является независимым фактором риска (ФР) атеросклероза различных локализаций, особенно у мужчин среднего возраста, а также осложнений после операций по реваскуляризации миокарда [1-3]. Вплоть до настоящего времени физиологическая и патофизиологическая роль Лп (а) не определена, но присутствие Лп (а) в сосудистой стенке в местах атеросклеротических повреждений косвенно доказывает тромбогенные и атерогенные свойства этой липопротеидной частицы. Современная гипотеза патогенной роли Лп (а) предполагает, что протромботические свойства частицы Лп (а) осуществляются за счет наличия в составе частицы апобелка (а) [апо (а)], гомологичного плазминогену, вследствие чего Лп (а) способен ингибировать образование плазмина, активацию и экспрессию тканевого активатора плазминогена (ТАП), увеличивать агрегацию тромбоцитов и т. д. Наличие в составе Лп (а) липопротеида низкой плотности (ЛНП)-подобной частицы определяет проатерогенный потенциал Лп (а). Широкий полиморфизм апо (а) определяется не только наличием изоформ различной молекулярной массы, отличающихся количеством повторов IV крингла молекулы плазминогена типа 2, но и значительной вариабельности концентрации Лп (а). В отличие от других Лп концентрация Лп (а) находится под генетическим контролем, при этом этнические и расовые различия вносят существенный вклад в вариабельность Лп (а) [4-8]. Внутри одной популяции концентрация Лп (а) может варьировать более чем в 200 раз, благодаря широкому полиморфизму гена.

В ряде исследований показано, что наличие низкомолекулярных (НМ) изоформ апо (а) в плазме крови человека, коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако публикуемые результаты еще более противоречивы, чем в отношении концентрации Лп (а). В проспективном исследовании “The Bruneck Ischemic Heart Disease and Stroke Prevention Study” было показано, что НМ изоформы апо (а) являются независимым ФР, хотя риск возрастал при одновременном увеличении концентрации Лп (а). С другой стороны, те же исследования показали, что именно концентрация Лп (а), но не НМ изоформы апо (а), были

предикторами риска раннего атеросклероза и только в случае повышенной концентрации ЛНП [9]. По данным ряда исследователей связь ССЗ с наличием НМ изоформ апо (а) и повышенной концентрацией Лп (а) не очевидна для женщин, несмотря на то, что показана для мужчин [10-12]. При этом представленные в последние годы результаты проспективных исследований, демонстрируют большую прогностическую значимость наличия НМ изоформ апо (а) в отношении коронарных осложнений, чем уровень Лп (а) [13,14]. Наличие значительных этнических различий в уровне Лп (а) и в распределении экспрессируемых фенотипов апо (а) делают актуальными исследования связи Лп (а) и фенотипов апо (а) с ССЗ в России, особенно среди женщин.

Целью настоящего исследования было изучить связь концентрации Лп (а) и фенотипа апо (а) с атеросклерозом коронарных (КА) и сонных артерий (СА), а также его осложнений у женщин.

Материал и методы

В исследование были включены 200 женщин в возрасте 24-80 лет (средний возраст $55,3 \pm 10,5$), прошедших обследование в РК НПК Росздрава. Больные были разделены на две группы (гр.): I гр. контроля (ГК) (без атеросклероза) составили больные с документированным отсутствием атеросклероза в любом из трех сосудистых бассейнов, и II гр. — основная (ОГ), женщины с документированным атеросклерозом КА, СА или периферических артерий. Гр. II также была подразделена на две подгруппы — больные с ИБС (подгруппа Па) и без ИБС (подгруппа Пб). В подгруппу Па включали больных, имеющих инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе и/или гемодинамически значимый стеноз одной и более КА или ствола левой КА по данным коронароангиографии (КАГ) и/или наличие клиники стенокардии, подтвержденной положительным результатом нагрузочного теста. В подгруппу Пб вошли больные никогда не имевшие клиники стенокардии и ИМ в анамнезе, а также признаков рубцовых изменений миокарда по данным электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ).

Селективную КАГ выполняли на установке Vico T.O.P. фирмы “Siemens” (Германия) с многопроекционным контрастированием левой и правой КА. Количественный анализ степени стенозирования КА (ангиометрия) проводился с помощью интегрированной компьютерной системы количественного автоматического анализа КА (Philips Medical Systems). Гемодинамически значимыми считали сужения на ≥ 50 % по диаметру или при расчете по площади ≥ 75 %. Степень

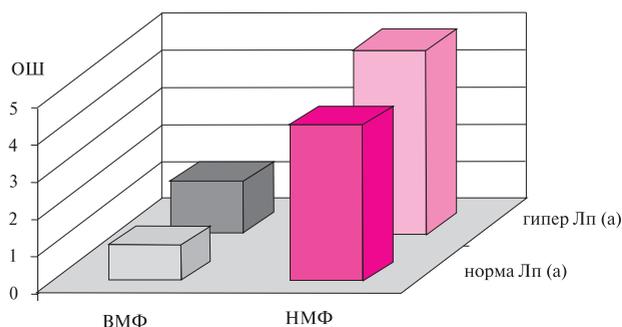


Рис. 1 Относительный риск верифицированного атеросклероза в любом из двух сосудистых бассейнов у обследованных женщин в зависимости от сочетания фенотипа апо (а) и концентрации Лп (а).

уменьшения просвета 15 основных сегментов КА рассчитывали в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Сердца [15]: ствол левой КА, проксимальные, средние и дистальные сегменты трех магистральных КА, септальные, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей артерии (ПНА), артерии тупого края, заднебоковая и задненисходящая артерии. Индекс стенозов рассчитывался как сумма баллов по 15 сегмен-

там с использованием следующих значений баллов: отсутствие стеноза — 0; стеноз < 50 % — 1; 50-74 % — 2; 75-99 % — 3; окклюзия — 4. Индекс стенозов > 20 баллов рассматривали как признак диффузионного коронарного атеросклероза. Больных стратифицировали по количеству пораженных магистральных КА (0, 1, 2, 3). Ультразвуковое дуплексное исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий было выполнено на приборе Acuson 128xP10(США) с применением линейного датчика с частотой 7 МГц. Увеличение толщины комплекса интима-медия (КИМ) считали в пределах 0,9-1,3 мм, при выявлении утолщения стенки сосуда > 20 % по диаметру диагностировали атеросклеротические бляшки (АБ), гемодинамически значимым считалось поражение ≥ 50 % по диаметру.

Всем пациентам были измерены концентрации основных показателей липидного спектра, таких как общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицериды (ТГ), определение проводили ферментативным колориметрическим методом на анализаторах Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Швейцария) и Architect С-8000 (Abbott, США). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: ХС ЛНП = ОХС — ХС ЛВП — ТГ/2,2 (ммоль/л). По модифицированной

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

	Без атеросклероза		С атеросклерозом		χ ² тест р
	Гр. I (ГК)	Гр. II (ОГ)	Подгруппа IIa	Подгруппа IIб	
Количество больных	35	165	75	90	
Возраст (годы)	51,1±9,9	56,2±10,4**	57,0±10,6	55,5±10,2	
Индекс массы тела	28,5±6,1	28,9±5,0	27,9±4,7	29,8±5,1*	
Ожирение	13 (37 %)	63(38 %)	24 (32 %)	39 (44 %)	0,5877
Курение	3 (9 %)	26 (16 %)	14 (19 %)	12 (13 %)	0,2790
АГ	14 (40 %)	100 (61 %)	51(68 %)	49 (55 %)	0,0549
Наследственность	6 (17 %)	50 (31 %)	26(35 %)	24 (27 %)	0,0893
СД	3 (9 %)	28 (17 %)	10 (13 %)	18 (20 %)	0,1984
ГЛП	23 (66 %)	137 (83 %)	65 (86 %)	73 (82 %)	0,3820
Количество классических ФР	1,7±1,2	2,3±1,1**	2,3±1,0	2,3±1,1	
Наличие классических ФР	29 (83 %)	156 (95 %)	72 (96 %)	84 (94 %)	0,7540
ИБС	0	75 (46 %)	75 (100 %)	0	<0,0001
Атеросклероз КА	0	58 (35 %)	58 (77 %)	0	<0,0001
ИМ в анамнезе	0	53 (32 %)	53 (71 %)	0	<0,0001
Атеросклероз СА	0	145 (88 %)	56(75 %)	89 (100 %)	<0,0001
Инсульт	1 (3 %)	23 (14 %)	7 (9 %)	16 (18 %)	0,0095
Периферический атеросклероз	0	7 (4 %)	6 (8 %)	1 (1 %)	0,0077
ОХС (ммоль/л)	6,0±1,3	6,7±1,6*	6,8±1,5	6,5±1,6	
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,4±0,4	1,3±0,4	1,3±0,4	1,3±0,4	
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,7±1,1	4,4±1,3**	4,7±1,2	4,2±1,3*	
ХС ЛНП кор (ммоль/л)	3,5±1,3	4,0±1,3*	4,1±1,3	4,0±1,4	
ТГ (ммоль/л)	1,8±0,6	2,5±1,3**	2,3±1,6	2,2±1,0	
Фибриноген (мг/мл)	3,2±1,2	3,5±1,2	3,5±1,1	3,6±1,2	
Глюкоза (ммоль/л)	5,5±1,0	5,7±1,0	5,6±0,9	5,8±1,0	
Лп (а) (мг/дл)	20,7±24,1	38,5±41,1*	54,8±48,3	24,8±27,4***	
Лп (а)>30 мг/дл	8 (23 %)	68 (41 %)	46 (61 %)	22 (24 %)	<0,0005
НМ изоформа апо (а)	4 (11 %)	60 (36 %)	38 (51 %)	22 (24 %)	<0,0005
Сочетание НМФ апо (а) и Лп (а)>30 мг/дл	3 (9 %)	47 (29 %)	34 (45 %)	13 (15 %)	<0,0005

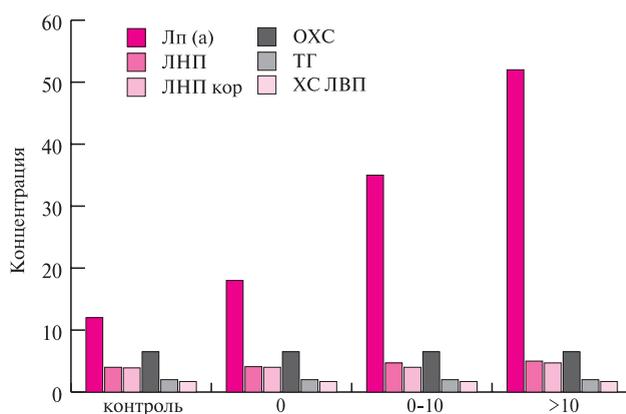
Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,0001 между гр. I и II или подгруппами IIa и IIб.

формуле Фридвальда, определяли содержание скорректированного ХС ЛНП (ХС ЛНПкор): $ХС\ ЛНПкор = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2 - [0,3 \times Лп\ (а)/38,7]$ (ммоль/л). Гиперлипидемию (ГЛП) регистрировали в случаях, когда концентрация ОХС >5,0 ммоль/л и/или уровень ТГ был > 1,7 ммоль/л. Определение концентрации Лп (а) сыворотки крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана vs Лп (а) человека [16]. Метод был валидирован относительно коммерческого набора для определения Лп (а) “TintElize™Lp (а)” (“Biopool АВ” Швеция), использованного во многих клинических исследованиях, изучающих связь Лп (а) с ССЗ [17]. Концентрация Лп (а) < 30 мг/дл считалась нормальной, значения выше данного уровня расценивались как гиперЛп (а). Изоформы апо (а) определяли методом вертикального электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом [18]. Использованные контрольные сыворотки были стандартизованы в Институте медицинской биологии и генетики человека под руководством профессора Utermann G. (Инсбрук, Австрия). К низкомолекулярному фенотипу (НМФ) относили образцы, содержащие, хотя бы одну из изоформ с подвижностью $\geq S2$ (количество повторов VI крингла — не > 22), в соответствии с описанным ранее [19].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы MedCalc 5.00.020 для Windows 95/98/NT. Для сравнения величин, имеющих непараметрическое распределение, применяли критерий Вилкоксона, для данных, с нормальным распределением, — t-тест Стьюдента, для сравнение по качественным признакам — χ^2 тест. Связь между исследуемыми показателями оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена и анализа операционной характеристической кривой (ROC-анализ). Для выявления независимых ФР применяли многофакторный регрессионный анализ. Для оценки относительного риска влияния Лп (а) и НМФ апо (а) с наличием атеросклероза и его осложнений рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты и обсуждение

Из характеристики обследованных женщин (таблица 1) видно, что женщины без атеросклероза были несколько моложе, имели меньше классических ФР, уровень ОХС и ХС ЛНП также были ниже. Концентрация Лп (а) в среднем в 2 раза была ниже в ГК, чем в ОГ. Остальные ФР были сопоставимы в обеих гр. и между подгруппами. Анализ влияния



Примечание: концентрация Лп (а) выражена в мг/дл, концентрация показателей липидного спектра — в ммоль/л. Достоверность различий, по данным χ^2 теста для концентрации Лп (а) данные представлены как медиана, для остальных показателей, имеющих нормальное распределение, как среднее \pm стандартное отклонение.

Рис. 2 Концентрация Лп (а), липидный спектр и индекс стенозов КА у женщин с атеросклерозом.

изоформ апо (а) и концентрации Лп (а), а также их сочетания показал, что атеросклеротические поражения бассейнов КА и/или СА встречались в среднем в 4 раза чаще при наличии НМФ апо (а) (рисунок 1) вне зависимости от концентрации Лп (а).

Анализ операционной характеристической кривой (ROC-анализ) концентрации Лп (а) с наличием атеросклероза КА показал, что уровень Лп (а) > 29 мг/дл с чувствительностью 57 % и специфичностью 92 % выявляется у больных с поражением хотя бы одной КА, при этом позитивная предсказательная величина теста составила 97 %, отрицательная 30 %. Наличие НМФ по данным ROC-анализа с чувствительностью 37 % и специфичностью 89 % было связано с выявлением атеросклеротического поражения, позитивная предсказательная величина 94 %, отрицательная 23 %. В подгруппе Па уровень Лп (а) ≥ 30 мг/дл, а также НМФ апо (а) встречались в 2-2,5 раза чаще, чем в подгруппе без ИБС — 61 % и 24 % ($p < 0,0005$), 51 % и 24 % ($p = 0,0035$) соответственно. Сочетание НМФ и гиперЛп (а) в 3 раза чаще встречались в подгруппе Па, чем в подгруппе Пб, и в 5 раз чаще, чем в ГК — 45 %, 15 % и 9 % соответственно. ROC анализ модели,

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа связи Лп (а) с ИМ с учетом возраста

Параметр	β	p	β	p	β	p
ОХС	0,141	0,8141	0,141	0,0105	0,141	0,8022
ТГ	0,145	0,6483	0,145	0,1182	0,145	0,7274
ХС ЛНП корр	0,032	0,8834	0,032	0,0139	0,032	0,8922
ХС ЛВП	-0,137	0,2738	-0,137	0,0066	-0,137	0,4607
сочетание гиперЛп (а) и НМФ	0,386	0,0039	-	-	-	-
НМФ	-	-	0,250	0,4795	-	-
Лп (а)	-	-	-	-	0,344	0,0557

Лп (а) и показатели липидного спектра у женщин с различной степенью поражения СА

	Контроль n=35	толщина КИМ n=37	Стеноз 20-50 % n=89	Стеноз >50 % n=19
ОХС (ммоль/л)	6,0±1,3	6,2±1,2	6,6±1,6	7,8±1,8**
ТГ (ммоль/л)	1,8±0,6	2,1±0,9	2,4±1,6*	2,3±0,9*
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,4±0,4	1,3±0,4	1,3±0,4	1,3±0,4
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,7±1,1	4,0±1,2	4,3±1,3*	5,4±1,7**
ХС ЛНП корр (ммоль/л)	3,5±1,3	3,7±1,2	4,0±1,0*	4,7±1,8*
Фибриноген (мг/мл)	3,2±1,2	3,5±1,2	3,7±1,2*	3,7±1,2
Глюкоза (ммоль/л)	5,5±1,0	5,6±0,8	5,9±1,1	5,5±0,6
Лп (а) (мг/дл)	20,7±24,1 (12,0)	29,5±29,1 (20,0)	34,8±39,3 (16,5)	65,8±48,0 (53,9)
ГиперЛп (а)	8 (23 %)	12 (32 %)	32(35 %)	15 (79 %)
НМФ апо (а)	4 (11 %)	13 (35 %)	26 (29 %)	12 (60 %)
НМФ апо а и гиперЛп (а)	3 (8 %)	7 (19 %)	21 (23 %)	12 (60 %)

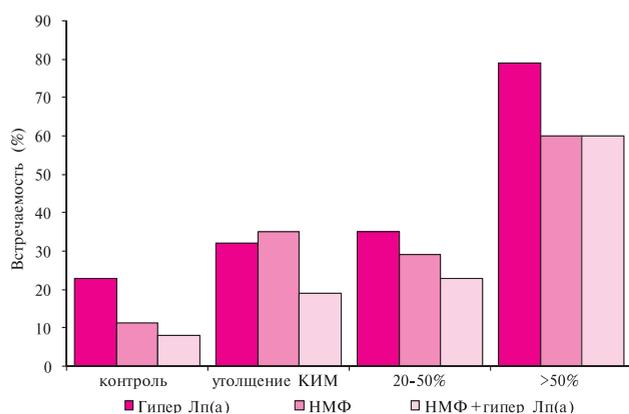
Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; данные приведены как среднее ± стандартное отклонение для показателей липидного спектра, для Лп (а) дополнительно приведена медиана. Для липидного спектра достоверность рассчитывали с использованием t-теста Стьюдента. Достоверность различий для концентрации Лп (а) рассчитанная с использованием χ^2 теста $\chi^2=43,7$; $p < 0,0005$.

использующей сочетание НМФ и концентрации Лп (а), показал, что с чувствительностью 49 % и специфичностью 74 % (положительная предсказательная ценность 90 %, отрицательная 24 %) определение НМФ апо (а) даже при нормальном уровне Лп (а) показывает наличие атеросклероза, как минимум, в одном из сосудистых бассейнов.

Уровень Лп (а) практически не различался у женщин < 55 лет и в более старшем возрасте в подгруппе Па (медиана 57,0 мг/дл и 43,5 мг/дл, $p=0,536$), а также в подгруппе Пб (13,1 мг/дл и 14,8 мг/дл) и ГК (13,5 мг/дл и 8,8 мг/дл). Анализ концентрации Лп (а) и показателей липидного спектра в подгруппах больных с различным количеством пораженных КА показал, что достоверные различия наблюдались только для уровня Лп (а) ($\chi^2=45,7$, $p < 0,0001$). Распространенность НМФ также увеличивалась по мере нарастания количест-

ва пораженных КА — от 22 % до 61 %, ($\chi^2=18,1$, $p < 0,0005$). Частота сочетания НМФ апо (а) и повышенной концентрации Лп (а) у обследованных женщин возрастала с 11 % до 61 % ($\chi^2=38,6$, $p < 0,0005$) по мере увеличения количества пораженных сосудов. Распространенное поражение КА (индекс стеноза >20) встречалось в 10 раз чаще у пациенток при одновременном наличии НМФ апо (а) и Лп (а) ≥ 30 мг/дл, чем у пациенток с нормальным уровнем Лп (а) и ВМФ апо (а) (ОШ=9,52, 95 % ДИ 1,02-89,22). Сочетание НМФ апо (а) и Лп (а) ≥ 30 мг/дл в 12 раз чаще отмечалось у больных с индексом стеноза > 20, чем у пациенток ГК (ОШ=12,01 95 % ДИ 2,84-49,19). Концентрация Лп (а) прямо пропорционально увеличивалась с увеличением индекса стенозов КА (рисунок 2).

Однофакторный регрессионный анализ показал, что количество окклюзий КА у обследованных больных связано с концентрацией Лп (а) ($r=0,359$, $p=0,011$), наличием хотя бы одной НМ изоформы апо (а) ($r=0,332$, $p=0,019$), размером изоформы апо (а) ($r=0,388$ $p=0,006$) и сочетанием НМФ апо (а) с повышенной концентрацией Лп (а) ($r=0,418$ $p=0,003$). Все остальные ФР, такие как повышенные концентрации ОХС, ХС ЛНП, ТГ и фибриногена, возраст, гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД) не были достоверно связаны с количеством окклюзий КА у исследуемых больных. Таким образом, у больных с более тяжелым окклюзирующим атеросклеротическим поражением повышенная концентрация Лп (а) встречается в 6 раз чаще (ОШ=5,71, 95 % ДИ 1,70-19,13), а НМФ апо (а) в 4 раза чаще (ОШ=4,38 95 % ДИ 1,31-14,55), чем у пациенток без окклюзий. У пациенток с НМФ апо (а) и концентрацией Лп (а) ≥ 30 мг/мл окклюзии КА имели место в 8 раз чаще, чем у больных с высокомолекулярным фенотипом (ВМФ) апо (а) и нормальной концентрацией Лп (а) (ОШ=8,00 95 % ДИ



Примечание: достоверность различий исследовали с помощью χ^2 теста. Различия достоверны, для концентрации Лп (а) $\chi^2=44,5$ $p < 0,0005$, НМФ апо белка (а) $\chi^2=36,47$ $p < 0,0005$, сочетание НМФ и Лп (а) ≥ 30 мг/дл $\chi^2=55,60$ $p < 0,0001$.

Рис. 3 Частота повышенной концентрации Лп (а), НМФ апо-белка (а) и их сочетания в зависимости от тяжести атеросклероза СА у обследованных женщин.

1,92-33,20). Таким образом, при исследовании 75 женщин с верифицированным атеросклерозом КА была показана достоверная и значимая связь повышенной концентрации Лп (а), НМФ апо (а) и их сочетания с наличием и степенью выраженности атеросклероза КА у женщин.

При корреляционном анализе по Спирмену было показано, что количество перенесенных ИМ у обследованных женщин ассоциировалось с уровнем ТГ ($r=0,224$, $p=0,002$), концентрацией Лп (а) ($r=0,324$, $p<0,0001$) и фенотипом апо (а) ($r=0,168$, $p=0,018$). Наиболее значимым коэффициент корреляции оказался для сочетания НМФ апо (а) и концентрации Лп (а) ≥ 30 мг/дл ($r=0,333$, $p<0,0001$). Тенденцию связи с перенесенным ИМ демонстрировали такие показатели, как ОХС ($r=0,133$, $p=0,062$), ХС ЛНП ($r=0,147$, $p=0,085$) и ХС ЛВП ($r=-0,153$, $p=0,074$). Множественный регрессионный анализ, проведенный с учетом курения и показателей липидного спектра, демонстрировал наиболее значимую связь сочетания НМФ апо (а) и повышенной концентрации Лп (а) с ИМ в анамнезе у женщин (таблица 2). В случае если в модель включали только НМФ апо (а) — достоверными факторами влияющими на ИМ у женщин становились показатели липидного обмена, такие как ХС ЛВП и ОХС. Уровень Лп (а) также имел связь с ИМ, но критерий статистической значимости в данной модели становился пороговым (0,344; $p=0,0557$). ИМ у больных с атеросклерозом встречался в 5 раз чаще у женщин с концентрацией Лп (а) ≥ 30 мг/дл (ОШ=5,23 95 % ДИ 2,56-10,61), чем с нормальным уровнем Лп (а), тогда как наличие НМФ апо (а) без учета концентрации Лп (а) практически не влияло на наличие заболевания (ОШ=1,94 95 % ДИ 1,00-3,79). У больных с повышенной концентрацией Лп (а) и наличием НМФ апо (а) ИМ встречался в 4,5 раза чаще (ОШ=4,42 95 % ДИ 2,02-9,65), а при наличии ВМФ апо (а) в 4,3 раза чаще (ОШ 4,27, 95 % ДИ 1,56-11,71), чем у пациенток с Лп (а) < 30 и ВМФ апо (а). Следовательно, можно предположить, что развитие ИМ у женщин в большей степени было связано с повышенной концентрацией Лп (а), чем с изоформой экспрессируемого апо (а), что согласуется с данными, полученными рядом других исследователей.

Атеросклероз СА был документирован у 165 пациенток (гр. II). Однофакторный регрессионный анализ по Спирмену показал наличие связи поражения СА с возрастом ($r=0,255$, $p=0,001$), уровнем ОХС ($r=0,237$, $p=0,003$) и Лп (а) ($r=0,155$, $p=0,049$). Остальные показатели липидного спектра и классические ФР не были связаны с наличием каротидного атеросклероза в исследуемой гр. В модели с использованием многофакторного анализа с учетом возраста корреляционные связи показаны для уровня ОХС (0,245, $p=0,0069$) и концентрации Лп (а) (0,183, $p=0,039$). Ни наличие НМ фенотипа апо (а), ни сочетание с повышенной концентрацией Лп (а) не были достоверно связаны с атерос-

клерозом КА по данным многофакторного регрессионного анализа. Уровень Лп (а) был достоверно выше у больных с атеросклерозом СА, трехкратно увеличиваясь при наличии гемодинамически значимого сосудистого поражения (стеноз > 50 %), у имевших сочетанное поражение КА и СА (таблица 3). Доля больных с повышенной концентрацией Лп (а), с НМ фенотипом апо (а), а также их сочетанием возрастала с нарастанием степени тяжести атеросклероза СА (рисунок 3).

При этом частота увеличения толщины КИМ оказывалась в большей степени связана с наличием НМФ апо (а) (ОШ=4,20 95 % ДИ 1,21-14,52), чем с концентрацией Лп (а) (ОШ=1,62 95 % ДИ 0,56-4,62). В гр. больных с атеросклерозом СА (стеноз > 20 %) НМФ апо (а) встречался в 4 раза чаще (ОШ=4,09 95 % ДИ 1,34-12,45), а концентрация Лп (а) ≥ 30 мг/дл в 2,5 раза чаще (ОШ=2,52 95 % ДИ 1,05-6,04), чем в ГК. Сочетание этих двух факторов встречалось у обследованных женщин с атеросклерозом в 5 раз чаще (ОШ=5,02 95 % ДИ 1,41-17,86), чем у больных без атеросклероза. Поскольку ОХС по данным однофакторного регрессионного анализа также был связан с наличием атеросклероза СА, была проанализирована связь НМФ апо (а) с наличием атеросклероза СА у больных с различным уровнем ОХС. Показано, что у больных с ОХС $< 5,0$ ммоль/л НМФ апо (а) не связан с наличием атеросклероза СА, тогда как при сочетании повышенного уровня ОХС $> 5,0$ ммоль/л и НМФ апо (а) атеросклероз СА отмечался в ~ 7 раз чаще (ОШ=6,75 95 % ДИ 1,49-30,50), чем у больных с ВМФ апо (а).

Заключение

При исследовании 75 пациенток с верифицированной ИБС была показана связь повышенной концентрации Лп (а), НМФ апо (а) и их сочетания с наличием и степенью тяжести атеросклероза КА у женщин. Наличие окклюзирующего атеросклероза КА ассоциировалось только с концентрацией Лп (а) и фенотипом апо (а). НМФ апо (а) и повышенная концентрация Лп (а), а также их сочетание были связаны с наличием атеросклероза СА (стеноз > 20 %). С толщиной КИМ достоверно коррелировало только наличие НМФ апо (а). НМФ апо (а) у больных с нормальным уровнем ХС не ассоциировалось с развитием атеросклероза СА у обследованных женщин.

Вывод

НМФ апо (а) в сочетании с повышенной концентрацией Лп (а) с высокой степенью достоверности и независимо от классических ФР связан с наличием атеросклероза КА и СА у обследованных женщин. Целесообразно проведение дальнейших исследований для установления роли и значимости Лп (а) и НМФ апо (а) как ФР атеросклероза различных сосудистых бассейнов.

Литература

- 1 Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Липопротеид (а) как биохимический маркер коронарного атеросклероза. Тер архив 1997; 9: 31-4.
- 2 Pokrovsky SN, Ezhov MV, I'ina LN, et al. Association of lipoprotein (a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126(4): 1071-5.
- 3 Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein (a): an elusive cardiovascular risk factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 2219-26.
- 4 Sandholzer C, Hallman DM, Saha N, et al. Effects of the apolipoprotein (a) size polymorphism on the lipoprotein (a) concentration in 7 ethnic groups. Hum Genet 1991; 86(6): 607-14.
- 5 Rubin J, Paultre F, Tuck CH, et al. Apolipoprotein [a] genotype influences isoform dominance pattern differently in African Americans and Caucasians. J Lipid Res 2002; 43(2): 234-44.
- 6 Geethanjali FS, Luthra K, Lingenhel A, et al. Analysis of the apo (a) size polymorphism in Asian Indian populations: association with Lp (a) concentration and coronary heart disease. Atherosclerosis 2003; 169(1): 121-30.
- 7 Xiong ZW, Wahlqvist ML, Ibiebele TI. Relationship between plasma lipoprotein (a), apolipoprotein (a) phenotypes, and other coronary heart disease risk factors in a Melbourne South Asian population. Clin Biochem 2004; 37(4): 305-11.
- 8 Cardoso-Saldaña G, De La Peña-Díaz A, Zamora-González J, et al. Ethnicity and lipoprotein (a) polymorphism in Native Mexican populations. Ann Hum Biol 2006; 33(2): 202-12.
- 9 Kronenberg F, Kronenberg M, Kiechl S, et al. Role of Lipoprotein (a) and Apolipoprotein (a) Phenotype in Atherogenesis. Prospective Results From the Bruneck Study. Circulation 1999; 100: 1154-60.
- 10 Paultre F, Tuck CH, Boden-Albala B, et al. Relation of Apo (a) size to carotid atherosclerosis in an elderly multiethnic population. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22(1): 141-6.
- 11 Emanuele E, Peros E, Minoretti P, et al. Apolipoprotein (a) size polymorphism is associated with coronary heart disease in polygenic hypercholesterolemia. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004; 14(4): 193-9.
- 12 Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? Eur Heart J 2005; 26(16): 1633-9.
- 13 Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al. Apolipoprotein (a) size and lipoprotein (a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. Clin Chem 2004; 50(8): 1364-71.
- 14 Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM, et al. High lipoprotein (a) levels and small apolipoprotein (a) size prospectively predict cardiovascular events in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2005; 16(6): 1794-802.
- 15 Austen GW, Edwards JE, Frye RI, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary heart disease. Circulation 1975; 51(Suppl): 5-40.
- 16 Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., и др. Иммуноферментный метод определения липопротеида (а). Бюлл эксперим биол мед 1995; 10: 398-401.
- 17 Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein (a) Levels and Risk of Future Coronary Heart Disease Large-Scale Prospective Data. Arch Intern Med 2008; 168(6): 598-608.
- 18 Kraft HG, Dieplinger H, Hoyer E, et al. Utermann G. Lp (a) phenotyping by immunoblotting with polyclonal and monoclonal antibodies. Arteriosclerosis 1988; 8(3): 212-6.
- 19 Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь липопротеида (а) и фенотипа апобелка (а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. Тер архив 2000; 1: 28-32.

Поступила 30/04-2010

Обратное развитие сосудистой гипертрофии под действием блокады рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией*

Смит Р.Д. и соавт.

Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors*

R.D. Smith^a, H. Yokoyama^a, D.B. Averill^a, E.L. Schiffrin^b, C.M. Ferrario^a

^aHypertension and Vascular Disease Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, USA

^bDepartment of Medicine, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Цель. Определить, способна ли терапия блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) вызвать обратное развитие гипертрофии стенок сосудов, независимо от степени снижения артериального давления (АД).

Материал и методы. В исследовании пациенты с артериальной гипертензией (АГ) I ст. и без сопутствующего сахарного диабета — 61 % мужчин; возраст 38-67 лет, после 4-недельного периода отмыывания, рандомизировались в группы (гр.) олмесартана медоксомила (20-40 мг/сут.) либо ателолола (50-100 мг/сут.). Дополнительная антигипертензивная терапия (АГТ) включала гидрохлортиазид, амлодипин либо гидралазин. Целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. Исходно и через 1 год от начала терапии оценивали процесс ремоделирования сосудов, путем миографического исследования подкожных резистивных артерий глутеальной области. Биоптаты были получены у 22 больных из гр. ателолола, 27 пациентов из гр. олмесартана медоксомила и 11 здоровых лиц из гр. контроля (ГК).

Результаты. Степень снижения АД, по сравнению с исходным уровнем, была сопоставимой на фоне приема олмесартана медоксомила — со $149 \pm 11/92 \pm 8$ до $120 \pm 9/77 \pm 6$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); и ателолола — со $147 \pm 10/90 \pm 6$ до $125 \pm 12/78 \pm 7$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Через 40 нед. терапии величина p для сравнения двух гр. составляла 0,08. Через 1 год лечения отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда достоверно снизилось в гр. олмесартана медоксомила с 14,9 % до 11,1 % ($p < 0,01$), в то время как на фоне приема ателолола этот показатель существенно не изменился — 16,0 % и 15,5 % (нд). В ГК величина отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда составляла 11,0 %.

Заключение. У больных с эссенциальной АГ прием БРА сопровождался обратным развитием гипертрофии стенок резистивных сосудов, с достижением показателей, сходных с таковыми у здоровых, нормотензивных лиц. Этот положительный эффект не зависел от степени снижения уровня АД.

Ключевые слова: ангиотензин II, ателолол, артериальное давление, артериальная гипертензия, олмесартан.

Aim. May blockade of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) with an angiotensin receptor blocker reverse vascular pathology independent of blood pressure (BP) lowering.

Material and methods. Stage I hypertensive, nondiabetic patients (61% male; age 38 to 67 years) were randomized after a 4-week washout period to olmesartan medoxomil 20 to 40 mg or atenolol 50 to 100 mg plus additional agents (hydrochlorothiazide, amlodipine, or hydralazine) as needed for a goal BP <140/90 mm Hg. At baseline and after 1 year of treatment, subcutaneous gluteal resistance arteries were examined on a pressurized myograph to evaluate remodeling. Biopsies were available from 22 atenolol recipients, 27 olmesartan medoxomil recipients, and 11 normal volunteer controls.

Results. BP was reduced to a comparable degree by olmesartan medoxomil (from $149 \pm 11/92 \pm 8$ mm Hg to $120 \pm 9/77 \pm 6$ mm Hg; $p < 0,05$ [mean \pm standard deviation]) and atenolol (from $147 \pm 10/90 \pm 6$ mm Hg to $125 \pm 12/78 \pm 7$ mm Hg; $p < 0,05$ [mean \pm standard deviation]) from baseline for each arm ($p = 0,08$ for the 40-week treatment mean between arms). After one year's treatment, the wall-to-lumen ratio in arteries from patients treated with olmesartan medoxomil was significantly reduced (from 14,9% to 11,1%; $p < 0,01$), whereas no significant change was observed in arteries from atenolol-treated patients (from 16,0% to 15,5%; $p = \text{NS}$); the wall-

*Адаптированный перевод из журнала Journal of the American Society of Hypertension 2(3) (2008) 165-72.

to-lumen ratio in controls was 11,0%.

Conclusion. Blockade of AT1 receptors showed a superior corrective effect on the altered structure of resistance arteries in essential hypertension that was independent of the magnitude of BP reduction, and resulted in values similar to those in normotensive controls.

Key words: Angiotensin II, atenolol, blood pressure, arterial hypertension, olmesartan.

Известно, что длительно существующая неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) приводит к поражению органов-мишеней (ПОМ) — головного мозга, глаз, сердца и почек. До настоящего времени, усилия по предотвращению ПОМ были преимущественно направлены на контроль артериального давления (АД), как основного суррогатного маркера структурных изменений в органах и сосудах [1]. В то же время, не следует забывать о том, что ПОМ при АГ могут предшествовать структурные и функциональные сосудистые нарушения — основной признак первичной АГ [2,3]. На развитие ранних изменений со стороны резистивных артерий малого калибра влияют генетические и гормональные факторы, а также факторы внешней среды. Таким образом, одним из условий эффективной профилактики ПОМ может быть предотвращение либо регрессия (обратное развитие) сосудистого ремоделирования и дисфункции микрососудов.

Доказана связь ангиотензина II (АТII) с сосудистой дисфункцией и ПОМ, в т.ч. с гипертрофией миокарда и почечной патологией [4-7]. Антигипертензивные препараты (АГП), подавляющие действие ренин-ангиотензиновой системы (РАС), такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), обладают существенно более выраженным ренопротективным [5,8] и кардиопротективным [9,10] эффектами, чем другие АГП. Результаты экспериментальных исследований на животных, а также клинических испытаний подтверждают, что нацеленная на подавление РАС патогенетическая терапия, начатая на ранней стадии сосудистых изменений, способна предотвращать либо приводить к регрессии ремоделирования сосудов [3,4,6,7,11-15]. Одновременно препараты, обладающие минимальным влиянием на РАС, такие как β -адреноблокаторы (β -АБ), не оказывают существенного положительного эффекта на сосудистое ремоделирование [6,13,16].

Целью настоящего исследования было уточнить, обладает ли БРА олмесартан медоксомил большей и не зависящей от степени (ст.) снижения АД эффективностью в отношении обратного развития сосудистого ремоделирования при эссенциальной АГ по сравнению с β -АБ атенололом.

Материал и методы

Продолжительность рандомизированного, контролируемого, открытого исследования — 1 год.

В исследование включены пациенты в возрасте 30-70 лет, с АГ I ст., в соответствии с критериями Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC-7 (VII доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления) [1]. Критериями исключения служили следующие признаки: в положении сидя уровень диастолического АД (ДАД) <90 мм рт.ст. или >109 мм рт.ст., либо уровень систолического АД (САД) <140 мм рт.ст. или >179 мм рт.ст.; симптоматическая АГ; сахарный диабет (СД) — уровень глюкозы натощак ≥ 126 мг/дл; инфаркт миокарда (ИМ), транзиторная ишемическая атака (ТИА) либо мозговой инсульт (МИ) в предшествующие 3 мес.; застойная сердечная недостаточность (ЗСН), фракция выброса (ФВ) <50 % либо иная выраженная сердечно-сосудистая патология; аутоиммунные заболевания в фазе обострения; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²; онкологическая патология; азотемия (уровень креатинина (Кр.) сыворотки >265,2 мкмоль/л (3,0 мг/дл)); уровень калия сыворотки <3,3 мг/дл; выраженные гематологические либо гепатологические нарушения; злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами; повышенная чувствительность к любому из назначаемых в исследовании препаратов; прием БРА в предшествующие рандомизации 3 мес.

После 4-недельного периода отмыывания, с прекращением приема ранее назначенных АГП, пациенты рандомизировались в группы (гр.) олмесартана медоксомила (20 мг/сут.) либо атенолола (50 мг/сут.). Через 2 нед. дозы препаратов титровались до 40 мг/сут. и 100 мг/сут., соответственно. Если через 2 нед. приема этих увеличенных доз не удавалось добиться достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст., назначалась дополнительная антигипертензивная терапия (АГТ) — гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут., амлодипин 5-10 мг/сут. либо гидралазин 50-100 мг 2 раза в сут. Режим терапии, получаемой на 16 нед., сохранялся до 52 нед. (фаза терапии поддерживающими дозами). Если целевое давление (<140/90 мм рт.ст.) не достигалось к 12 нед., выполняли дополнительное обследование, с целью оценки приверженности пациентов медикаментозной терапии и немедикаментозным методам изменения образа жизни.

Протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом Школы Медицины Университета Wake Forest. После подробного разъяснения ведущим исследователем всех предстоящих процедур, а также непосредственно перед выполнением каждой процедуры, у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Основные конечные точки

Основными конечными точками в этом исследовании служили структурные изменения резистивных артерий, оцениваемые по динамике отношения толщины сосудистой стенки (wall, W) к диаметру просвета сосуда (lumen, L). Внешний диаметр (external diameter, ED)

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов с АГ из гр. олмесартана медоксомила либо атенолола и здоровых лиц из ГК, у которых была выполнена биопсия

	Олмесартан	Атенолол	ГК
Число, n	27	22	11
Возраст, лет	53±8	53±8	33±3
Пол, % мужчин	63	56	18
Этническая принадлежность, % лиц европеоидной расы	74	83	82
Длительность АГ, лет	11±9	9±8	0
САД, мм рт.ст.	149±11	147±10	111±9
ДАД, мм рт.ст.	93±7	90±6	71±8
ПАД, мм рт.ст.	56±10,8	57±8,7	42±6,2
СрАД, мм рт.ст.	112±7,3	109±5,9	90±8,7
ЧСС, уд/мин	73±8	76±9	72±2
ИМТ, кг/м ²	29±4	29±4	24±3

Примечание: значения представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение”, если не указано иное.

и диаметр просвета сосуда (luminal diameter, LD) у больных АГ и здоровых лиц из гр. контроля (ГК) измерялись непосредственно, с помощью миографа, по методу, ранее описанному Schiffrin, et al [6,13,16,18-20].

Исследование сосудов

Взятие подкожных глутеальных биоптатов выполнялось под местной анестезией 2 % раствором лидокаина, однократно у здоровых лиц из ГК и за 1 нед. до начала терапии, а также через 1 год лечения у пациентов с АГ (больных, соответствовавших критериям включения и подвергшихся рандомизации). Каждый биоптат содержал образец подкожной глутеальной жировой ткани объемом 1 см³. В ходе диссекционной микроскопии низкого разрешения выделялись артериолярные сосуды (LD 105-485 мкм). Артериолы изолировались в холодном (4 °С) физиологическом растворе с добавлением KCl (4,8 ммоль/л), CaCl₂ (2,0 ммоль/л), KН₂РO₄ (1,2 ммоль/л), MgSO₄ (1,2 ммоль/л), декстрозы (11 ммоль/л), NaCl (118 ммоль/л) и NaHCO₃ (25 ммоль/л). Затем изолированные сегменты артериол, длиной 2-3 мм, помещались в камеру ангиографа (Living System Instrumentation, Burlington, VT). После установки канюль в каждом конце артериолярного сегмента выполнялась его перфузия, с давлением внутри просвета сосуда 60 мм рт. ст. Отбирались лишь неповрежденные сегменты, способные поддерживать стабильное давление внутри просвета сосуда. Камера ангиографа промывалась теплым (37±0,5 °С) буфером (21 % O₂; 5 % CO₂; 74 % N₂; pH 7,4), со скоростью 38 мл/мин, и помещалась в поле зрения микроскопа, оснащенного видеокамерой. Изображение одновременно проецировалось на монитор компьютера и телевизионный экран. Измерения ED и LD выполнялись с помощью программного обеспечения SoftEdge (Ion Optimax Corp, Milton, MA). После 30-минутного периода уравнивания, измерялись показатели ED и LD, с расчетом толщины сосудистой стенки (wall width, WW) как отношения (ED — LD)/2. Отношение W/L выражалось в виде (WW/LD) × 100; площадь поперечного сечения меди (media cross-sectional area, MCSA) рассчитывалась по формуле (π/4) × (ED² — LD²).

Исследование эластичности артерий

Изменения центрального аортального АД, как следствие снижения эластичности артерий при АГ, подробно описаны в литературе [21, 22]. Индекс аугментации, (ИА)

— давление аугментации / пульсовое давление, а также центральное аортальное АД определялись с помощью анализатора пульсовой волны SphygmoCor PX (AtCor Medical; West Ryde, Сидней, Австралия).

Статистический анализ

Показатели, отражающие характеристики биоптатов, представлены в виде “средняя величина ± 1 стандартная ошибка средней величины”. Все остальные данные представлены в виде “средняя величина ± 1 стандартное отклонение”. Сравнения между гр. терапии выполнялись с помощью дисперсионного анализа. Для множественных сравнений использовали непарный *t*-критерий Стьюдента, с соответствующей коррекцией уровня статистической значимости. Динамика показателей САД и ДАД, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) оценивалась с помощью двухфакторного дисперсионного анализа. Различия считались статистически достоверными при значениях *p*<0,05.

Результаты

После 4-недельного периода отмывания была выполнена рандомизация в отношении приема олмесартана либо атенолола. В частности, были скринированы 500 больных АГ, из которых 150 включены в исследование после получения письменного информированного согласия. Рандомизация была выполнена у 100 пациентов. Исходные характеристики этих 100 больных, в т.ч. результаты лабораторных, неинвазивных инструментальных и гормональных исследований, были опубликованы ранее [23]. 55 больных АГ и 11 здоровых лиц из ГК дали согласие на выполнение глутеальной биопсии (биопсия была выполнена у первых 55 пациентов, согласившихся на проведение этой процедуры). В этой статье представлены результаты, полученные у 55 больных АГ и здоровых добровольцев, которым была выполнена биопсия. Повторная биопсия была проведена у 49 пациентов — 27 и 22 из гр. олмесартана и атенолола, соответственно. У всех здоровых добровольцев (n=11) первая биопсия была выполнена успешно, и повторной процедуры не потребовалось.

Динамика показателей, отражающих структуру стенки резистивных артерий, у пациентов с АГ и здоровых лиц из ГК

Показатель	Олмесартан		Атенолол		ГК
	Исходно	Через 1 год	Исходно	Через 1 год	
Внешний диаметр, мкм (ED)	339±19	271±14*	304±19	287±22	290±19
Диаметр просвета сосуда, мкм (LD)	264±17	223±13	233±16	221±18	238±15
Толщина сосудистой стенки, мкм (WW)	37,6±2,1†	24,0±1,2*	35,5±1,8†	33,0±2,3‡	26,1±2,0
W/L, % (WW/LD)	14,9±0,8†	11,1±0,5*	16,0±0,8†	15,5±0,6‡	11,0±0,6
MCSA, мкм ²	37728±4087†	19527±1999*	31551±3808	29126±4233	22493±3124

Примечание: значения представлены в виде "средняя величина ± стандартная ошибка".

* $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем; † $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами из ГК; ‡ $p < 0,001$ по сравнению с терапией олмесартаном в течение 1 года.

Демографические характеристики 49 больных АГ и 11 здоровых лиц из ГК, у которых была проведена биопсия, представлены в таблице 1. У здоровых добровольцев уровни АД и массы тела (МТ) были нормальными; клинические признаки каких-либо сопутствующих заболеваний отсутствовали. Возраст здоровых добровольцев — 23–53 лет: 9 человек в возрасте 23–36 лет, 2 — в возрасте 41 года и 53 лет. Возраст пациентов с АГ — 38–67 лет: 2 пациента в возрасте 30–39 лет, 6 — 40–49 лет, 22 — 50–59 лет и 19 — 60–69 лет.

Между гр. лечения не было значимых различий по характеру ранее принимаемой АГТ. Предшествующая АГТ включала: отсутствие приема каких-либо препаратов (18 %) — 5 человек в гр. олмесартана / 4 — в гр. атенолола; диуретик (14 %, 3/4); антагонист кальция (АК) — 22 %, 7/4; β-АБ — 12 %, 4/2 и ИАПФ либо БРА — 43 %, 11/10. Согласно

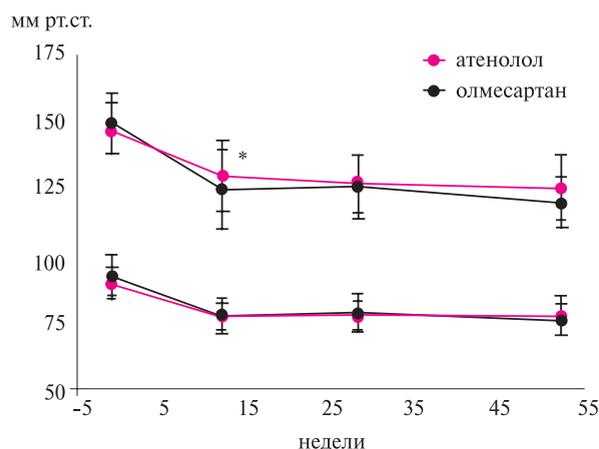
протоколу исследования, прием БРА в предшествующие рандомизации 3 мес. являлся критерием исключения. Между больными, рандомизированными в гр. олмесартана и атенолола, не было статистически достоверных различий в отношении демографических характеристик, уровня АД, длительности АГ и основных биохимических параметров. У всех пациентов в обеих гр. терапии отсутствовали анамнестические данные либо клинические проявления МИ, ЗСН или ИМ.

Обе гр. терапии достоверно не различались по исходным уровням САД, ДАД, пульсового (ПАД) и среднего АД (срАД). Снижение САД и ДАД наблюдалось уже в первые 12 нед. лечения и достигало статистической значимости ($p < 0,05$) по сравнению с исходными уровнями, как в гр. олмесартана, так и в гр. атенолола (рисунок 1). За время периода титрования доз АД снизилось



* гидрохлортиазид, амлодипин, гидралазин

Рис. 1 Дизайн исследования.



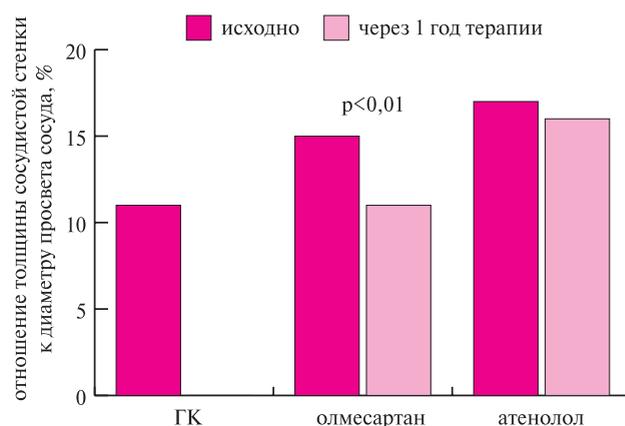
Примечание: * $p < 0,05$ для сравнения уровней САД в гр. олмесартана и атенолола на 12 нед. терапии.

Рис. 2 Уровни САД и ДАД (среднее значение \pm стандартное отклонение) на фоне 52 нед. терапии олмесартаном и атенололом.

со $149 \pm 11/93 \pm 7$ до $125 \pm 15/78 \pm 5$ мм рт.ст. у больных, принимавших олмесартан, и со $147 \pm 10/90 \pm 6$ до $130 \pm 13/78 \pm 6$ мм рт.ст. в гр. принимавших атенолол (для обеих гр. $p < 0,05$). Среднее снижение САД на 12, 28 и 52 нед. было сопоставимым для обеих гр., как и средний уровень САД во время 40 нед. терапии поддерживающими дозами — 124 ± 3 мм рт.ст. для олмесартана и 127 ± 2 мм рт.ст. для атенолола ($p = 0,08$). Средние уровни ДАД у принимавших олмесартан и атенолол пациентов также были сходными: 78 ± 1 и 78 ± 1 мм рт.ст., соответственно ($p = 0,35$). Атенолол достоверно снижал ЧСС по сравнению с исходным уровнем с 76 ± 9 до 59 ± 9 уд/мин по окончании исследования, а также по сравнению с олмесартаном (в гр. олмесартана ЧСС исходно и по окончании исследования составляла 73 ± 8 и 77 ± 9 уд/мин, соответственно) (для обоих сравнений величина $p < 0,05$).

Для достижения целевого уровня АД большинству пациентов потребовалось назначение дополнительных АГП. В гр. олмесартана гидрохлортиазид (12,5-25 мг/сут.) и амлодипин (5-10 мг/сут.) были назначены 59 % и 11 % больных, соответственно. В гр. атенолола эти препараты были назначены 73 % и 25 % пациентов, соответственно. Средние дозы гидрохлортиазида и амлодипина составляли 16,1 мг/сут. и 6,7 мг/сут. в гр. олмесартана и 16,1 мг/сут. и 7,5 мг/сут. в гр. атенолола. Среднее число дополнительно назначенных АГП достигало 1,7 и 2,0 в гр. олмесартана и атенолола, соответственно. Между гр. терапии отсутствовали достоверные различия в отношении приема дополнительных АГП.

Неинвазивная гемодинамическая оценка ИА, как суррогатного маркера растяжимости сосудов [22], выполнялась исходно и по окончании исследования. Исходные значения ИА составляли 32 ± 11



Примечание: $p < 0,01$ — $p < 0,01$.

Рис. 3 Динамика отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда (среднее значение \pm стандартное отклонение) у здоровых лиц из ГК и пациентов с АГ I ст., исходно и через 1 год терапии олмесартаном либо атенололом.

в гр. олмесартана и 31 ± 10 в гр. атенолола. По окончании исследования показатели ИА снизились до 24 ± 12 в гр. олмесартана ($p < 0,05$) и не изменились в гр. атенолола (32 ± 11). Уровень центрального аортального давления достоверно снизился ($p < 0,01$) как в гр. олмесартана со 131 ± 5 до 111 ± 12 мм рт.ст., так и в гр. атенолола со 133 ± 14 до 116 ± 14 мм рт.ст., без достоверных различий между гр. ($p > 0,05$).

У здоровых лиц из ГК резистивные артерии имели достоверно меньшие значения WW, MCSA и отношения W/L, по сравнению с сосудами больных АГ до начала терапии (таблица 2). В гр. олмесартана и атенолола показатели, отражающие структуру стенок артериол, были сходными до начала медикаментозного лечения. Через 1 год терапии олмесартаном медоксомилом величины ED, WW, W/L и MCSA достоверно снизились ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем. На фоне приема атенолола эти параметры существенно не изменились (таблица 2). Среднее значение отношения W/L в гр. олмесартана составляло 11,1 % через 1 год терапии, что не отличалось от соответствующего показателя у здоровых лиц из ГК (11,0 %) (рисунок 2).

Предшествующее назначение препаратов, подавляющих PAC, не влияло на динамику показателей сосудистого ремоделирования. В частности, у 10 больных из гр. олмесартана, ранее получавших ИАПФ или БРА, отношение W/L снизилось с $14,9 \pm 4,3$ % до $11,7 \pm 1,9$ % ($p < 0,02$). В гр. атенолола у 9 таких пациентов отношение W/L практически не изменилось — $16,4 \pm 3,3$ % и $16,2 \pm 2,5$ %. Сходная динамика отношения W/L наблюдалась у пациентов, ранее не принимавших ИАПФ или БРА: в гр. олмесартана ($n = 16$) этот показатель снизился с $15,2 \pm 3,7$ % до $10,9 \pm 2,9$ % ($p < 0,001$), а в гр. атенолола ($n = 13$) он не изменился — $15,7 \pm 4,2$ % и $15,0 \pm 3,0$ %.

Обсуждение

В этом исследовании была продемонстрирована нормализация структуры резистивных сосудов на фоне продолжавшейся 1 год терапии БРА у пациентов с АГ I ст. Можно предположить, что структурные и функциональные изменения резистивных сосудов являются следствием выраженного нарушения активности РАС уже на ранних стадиях АГ. В настоящем исследовании контроль АД, с достижением нормального уровня, был получен как в гр. БРА, так и в гр. β -АБ. Следовательно, уменьшение отношения W/L, наблюдаемое на фоне терапии олмесартаном, не зависело от степени снижения АД. Важность нормализации АД, с достижением уровней, близких к 120/80 мм рт.ст., была подчеркнута в недавно опубликованном редакторском обзоре [24], а также продемонстрирована в новом клиническом испытании [25]. Следует отметить, что снижение САД в обеих гр. исследования было более выраженным, чем в большинстве других клинических испытаний у пациентов с АГ [26].

Исходные средние и медианные значения САД, ДАД, ПАД и сРАД были сопоставимыми в гр. олмесартана медоксомила и ателолола. В обеих гр. терапии отмечалось сходное снижение уровней ДАД, а также общая нормализация давления, согласно критериям JNC-7. Несмотря на несколько более выраженное снижение САД к окончанию периода титрования дозы (12 нед.) в гр. олмесартана, через 40 нед. терапии поддерживающими дозами уровни САД были одинаковыми в обеих гр. Эти результаты согласуются с данными, полученными Mathiassen ON, et al. [27], продемонстрировавшими, что нормализация структуры резистивных артерий предплечья на фоне АГТ зависит, в первую очередь, от вазодилататорного, а не антигипертензивного эффекта лечения.

Полученные результаты также подтверждают гипотезу о том, что ранняя блокада РАС способна предотвратить морфологические и функциональные изменения резистивных сосудов. Была продемонстрирована регрессия гипертрофии сосудистой стенки, с достижением значений отношения W/L, характерных для здоровых нормотензивных лиц (рисунок 3). У принимавших олмесартан пациентов нормализация отношения W/L сопровождалась достоверным снижением показателя MCSA. Обратное развитие гипертрофического ремоделирования сосудов может способствовать более эффективной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [28]. Снижение ИА, наблюдавшееся лишь на фоне приема олмесартана, является косвенным доказательством улучшения структуры сосудов и их растяжимости. Отмеченное в исследовании снижение отношения W/L и ИА свидетельствует о выражен-

ной регрессии гипертрофии сосудистой стенки при терапии олмесартаном, но не ателололом. Эти данные согласуются с ранее продемонстрированным обратным развитием гипертрофии стенок сосудов на фоне приема ИАПФ либо БРА больными АГ [6,11,13,15,16,18,20], а также с сочетанием сосудистой патологии и СД [17].

В исследовании рассматривалась возможность влияния принимаемой ранее либо сопутствующей АГТ на ремоделирование сосудов. Как указано в разделе "Результаты", большинство пациентов имели длительный стаж АГ и ранее принимали, как минимум, один АГП. Тем не менее, контроля АД, как правило, не достигали, и принимаемые дозы препаратов были минимальными. В ходе настоящего исследования характер дополнительной АГТ (гидрохлортиазид и амлодипин) был сходным в обеих гр. лечения, при минимальной дозировке гидрохлортиазид и амлодипина. Согласно протоколу исследования, в течение 3 мес. до рандомизации не допускался прием БРА. Также была рассмотрена возможность влияния сопутствующей терапии амлодипином на сосудистое ремоделирование. В ранее выполненных исследованиях был продемонстрирован умеренный эффект на ремоделирование сосудов при приеме нифедипина пролонгированного действия, амлодипина и исландипина [18,29,36]. В исследовании число пациентов, которым для достижения целевого АД потребовался дополнительный прием амлодипина, было больше в гр. ателолола ($n=5$; 23%), чем в гр. олмесартана ($n=3$; 11%). Среди этих пациентов отмечалось незначительное увеличение отношения W/L на обеих руках: $0,7 \pm 1,6\%$ у 5 больных из гр. ателолола и $1,4 \pm 0,8\%$ у 3 больных из гр. олмесартана. Эти данные свидетельствуют о том, что сопутствующий прием амлодипина не влиял на снижение отношения W/L при терапии олмесартаном.

В исследовании отмечалось снижение показателей ED, по сравнению с исходным уровнем, у больных АГ, получавших олмесартан в течение 1 года. На фоне лечения ателололом наблюдался сходный, но не достигавший статистической значимости эффект. Аналогичные результаты были получены при терапии ИАПФ цилазаприлом у пациентов с мягкой эссенциальной АГ [16]. Поскольку для артериол отношение W/L не зависит от диаметра сосуда, этот показатель может рассматриваться в качестве надежного, воспроизводимого параметра для оценки динамики структуры сосудов человека [16,19,30]. Несмотря на то, что увеличение отношения W/L традиционно связывают с АГ, оно также может быть обусловлено пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, эуτροφическим ремоделированием и изменением растяжимости артерий [31].

В работе не ставилась задача уточнить механизмы регрессии гипертрофированной сосудистой стенки. В то же время, одним из вероятных механизмов может быть влияние олмесартана на эластичность сосудов, поскольку снижение ИА отмечалось лишь у больных, принимавших этот препарат.

За последние 20 лет была убедительно продемонстрирована способность ИАПФ и БРА ограничивать и/или приводить к обратному развитию структурные изменения со стороны почек и сердца. Это благоприятное действие, по всей видимости, связано с предотвращением многочисленных отрицательных эффектов АП II [7]. Появляются все новые доказательства того, что изменение структуры резистивных артерий малого калибра отражает изменения в коронарных артериях [37] и служит предиктором будущих сердечно-сосудистых событий (ССС) [38]. Все большее признание находит гипотеза о том, что изменения резистивных артерий являются самым ранним проявлением ПОМ, предшествуют развитию АГ и имеют важное прогностическое значение [31-33].

Положительное влияние блокады эффектов АП II на ремоделирование резистивных сосудов было показано у лабораторных животных [4,12,34], а также у человека в клинических исследованиях с относительно небольшим числом пациентов [6,12,17]. У больных АГ и сопутствующим СД либо без него терапия, подавляющая действие РАС, приводила к обратному развитию гипертрофии стенок резистивных сосудов [6,7,13,35]. Прием β -АБ атенолола не сопровождался аналогичным эффектом, несмотря на сходное антигипертензивное действие. Полученные данные не снижают важности контроля АД для обратного развития

гипертрофии сосудистой стенки. В то же время, анализ результатов крупных клинических испытаний продемонстрировал не зависящее от степени снижения АД уменьшение риска будущих ССС при терапии препаратами, которые подавляют активность РАС [39]. Выполненное исследование, характеризующееся относительно большим объемом выборки и прямым сравнением состояния сосудов у больных АГ и здоровых добровольцев, подтвердило, что ранняя блокада эффектов АП II предотвращает и/или приводит к обратному развитию гипертрофических изменений стенок резистивных прекапиллярных сосудов у человека.

Заключение

Терапия олмесартаном медоксомилом приводила к регрессии гипертрофии резистивных артерий у больных эссенциальной АГ с достижением показателей, сходных с таковыми у здоровых, нормотензивных лиц. Достоверное улучшение параметра W/L отмечалось при приеме олмесартана, но не атенолола, несмотря на сходную степень снижения АД. Полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее подавление эффектов АП II на уровне АТ-рецепторов I типа способно приводить к обратному развитию гипертрофии стенок резистивных артерий малого калибра у пациентов с АГ.

Данное исследование было выполнено при поддержке компании Daiichi Sankyo, Inc., в виде неограниченного гранта и предоставления образцов препаратов. Авторы также выражают благодарность компаниям Unifi, Inc., Greensboro, NC, и Farley-Hudson Foundation, Jacksonville, NC, за дополнительную грантовую поддержку.

Конфликт интересов: отсутствует.

Литература

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
2. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev 1982; 62: 347-504.
3. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, et al. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. Hypertension 1993; 21: 391-7.
4. Intengan HD, Thibault G, Li JS, Schiffrin EL. Resistance artery mechanics, structure, and extracellular components in spontaneously hypertensive rats: effects of angiotensin receptor antagonism and converting enzyme inhibition. Circulation 1999; 100: 2267-75.
5. Lewis EJ. The role of angiotensin II receptor blockers in preventing the progression of renal disease in patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens 2002; 15: 123S-8.
6. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. Circulation 2000; 101: 1653-9.
7. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. Am J Med 2002; 113: 409-18.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.
9. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992; 5: 95-110.
10. 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.
11. Mulvany MJ. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on vascular remodeling of resistance vessels in hypertensive patients. Metabolism 1998; 47(12 Suppl 1): S20-3.
12. Rizzoni D, Porteri E, Piccoli A, et al. Effects of losartan and enalapril on small artery structure in hypertensive rats. Hypertension 1998; 32: 305-10.
13. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. J Hypertens 2002; 20: 71-8.

14. Skov K, Eiskjaer H, Hansen HE, et al. Treatment of young subjects at high familial risk of future hypertension with an angiotensinreceptor blocker. *Hypertension* 2007; 50: 89-95.
15. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-81.
16. Schiffrin EL, Deng LY, Larochelle P. Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23:83-91.
17. Savoia C, Touyz RM, Endemann DH, et al. Angiotensin receptor blocker added to previous antihypertensive agents on arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2006; 48: 271-7.
18. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996; 14: 1247-55.
19. Schiffrin EL, Hayoz D. How to assess vascular remodeling in small and medium-sized muscular arteries in humans. *J Hypertens* 1997; 15: 571- 84.
20. Schiffrin EL. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1192-200.
21. Melenovsky V, Borlaug BA, Fetics B, et al. Estimation of central pressure augmentation using automated radial artery tonometry. *J Hypertens* 2007; 25: 1403-9.
22. O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 275- 81.
23. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, et al. The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (the VIOS Study): rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6: 335-42.
24. Giles TD. Blood pressure goals for hypertension guidelines: what is wrong with "optimal"? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 835-9.
25. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97.
26. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-4.
27. Mathiassen ON, Buus NH, Larsen ML, et al. Small artery structure adapts to vasodilatation rather than to blood pressure during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2007; 25: 1027-34.
28. Heagerty AM. Predicting hypertension complications from small artery structure. *J Hypertens* 2007; 25: 939-40.
29. Schiffrin EL, Pu Q, Park JB. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 105-10.
30. Thybo NK, Korsgaard N, Eriksen S, et al. Dose-dependent effects of perindopril on blood pressure and small-artery structure. *Hypertension* 1994; 23: 659-66.
31. Izzard AS, Rizzoni D, Gabiti-Rosei E, Heagerty AM. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage. *J Hypertens* 2005; 23: 247-50.
32. Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I, et al. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1021-6.
33. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2230-5.
34. Yokoyama H, Averill DB, Brosnihan KB, et al. Role of blood pressure reduction in prevention of cardiac and vascular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2005; 18: 922-9.
35. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, et al. Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertension* 2005; 45: 659-65.
36. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Effect of antihypertensive treatment on cardiac and subcutaneous artery structure: a comparison between calcium channel blocker and thiazide-based regimens. *Am J Hypertens* 1998; 11: 263-71.
37. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, et al. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodeling in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 625-31.
38. De Ciuceis C, Porteri E, Rizzoni D, et al. Structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries may predict major cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 846-52.
39. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.

Поступила 02/08-2010

Применение лозартана у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией в периоде постменопаузы

О.Н. Ткачева^{1*}, А.В. Барабашкина², И.М. Новикова¹, Н.В. Шарашкина¹

¹ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России». Москва; ²Владимирская областная клиническая больница. Владимир, Россия

Losartan in postmenopausal women with essential arterial hypertension

O.N. Tkacheva^{1*}, A.V. Barabashkina², I.M. Novikova¹, N.V. Sharashkina¹

¹V.I. Kulakov Research Centre for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Moscow; ²Vladimir Region Clinical Hospital. Vladimir, Russia

Цель. Изучить эффективность и безопасность лозартана у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в периоде постменопаузы, получающих и не получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ).

Материал и методы. Проведено наблюдение в течение 6 мес. за 58 женщинами с ЭАГ в постменопаузе после включения в схему антигипертензивной терапии (АГТ) лозартана в связи с неадекватным контролем артериального давления (АД): I группа (гр.) — 30 женщин без ЗГТ, II — 28 женщин с ЗГТ. Изучали влияние лозартана на динамику АД, эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), величину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий (СА), липидный профиль, углеводный обмен, а также переносимость лечения.

Результаты. После включения в схему АГТ лозартана в обеих гр. достигнуты целевые уровни АД. Повышение ЭЗВД на момент завершения наблюдения было статистически значимым в I гр. ($p < 0,05$) и высоко значимым во II гр. ($p < 0,001$). В обеих гр. отмечена тенденция к снижению толщины КИМ СА. Выявлена положительная динамика состояния липидного обмена пациенток, однако статистически значимые изменения получены только во II гр. по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности. Через 6 мес. от начала наблюдения у всех пациенток восстановилась чувствительность к инсулину. Отмечена хорошая переносимость терапии лозартаном.

Заключение. Включение в схему АГТ лозартана оказало эффективное антигипертензивное действие, улучшило эндотелиальную функцию и липидный профиль. Антигипертензивные средства в сочетании с ЗГТ, оказывают позитивное влияние на функцию эндотелия и липидный обмен.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, постменопауза, лозартан.

Aim. To study losartan effectiveness and safety in postmenopausal women with essential arterial hypertension (EAH), and with or without hormone replacement therapy (HRT).

Material and methods. In total, 58 postmenopausal women with EAH were followed up for 6 months after being administered antihypertensive therapy (AHT) with losartan, due to inadequate blood pressure (BP) control. Group I ($n=30$) did not receive HRT, while Group II ($n=28$) was administered HRT. Losartan effects on BP dynamics, endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), intima-media thickness (IMT) of carotid arteries (CA), lipid and carbohydrate metabolism were assessed, as well as losartan tolerability.

Results. Losartan therapy resulted in target BP level achievement in both groups. At the study end, EDVD increase was statistically significant in Group I ($p < 0,05$) and highly significant in Group II ($p < 0,001$). In both groups, a tendency towards CA IMT reduction was observed. In all participants, a positive dynamics of lipid profile was observed, but it reached statistical significance only for low-density lipoprotein cholesterol in Group II. After 6 months, insulin sensitivity was normalized in all patients. The tolerability of losartan was good throughout the study period.

Conclusion. In postmenopausal women with AH, adding losartan to the AHT scheme demonstrated good antihypertensive effectiveness, insulin sensitivity normalization, endothelial function and lipid profile improvement. Among women receiving AHT and HRT, antihypertensive effect, as well as beneficial effects on endothelial function and lipid profile, was greater than in women receiving AHT only.

Key words: Arterial hypertension, postmenopause, losartan.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: tkacheva@rambler.ru

Тел. (495) 611-08-69

[¹Ткачева О.Н. (*контактное лицо) — зав. терапевтическим отделением, ²Барабашкина А.В. — врач, клинический фармаколог, ¹Новикова И.М. — кардиолог терапевтического отделения, ¹Шарашкина Н.В. — врач терапевтического отделения].

На современном этапе интенсивно развивается и вызывает большой научно-практический интерес гендерная кардиология. Исследований гендер-специфических особенностей сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у женщин, пока немного. В течение длительного времени женщин недостаточно активно включали в многоцентровые, рандомизированные, клинические исследования. Большинство контролируемых исследований в кардиологии проводилось среди мужчин с учетом их относительно ранней заболеваемости и смертности [1]. Исполнительный комитет Международного общества по менопаузе в итоговом документе 2004г, особо подчеркнул важность клинических исследований по изучению влияния менопаузы, и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на сердечно-сосудистую систему у женщин [2].

Артериальная гипертензия (АГ) у женщин в постменопаузе — одной из важных медицинских и социальных проблем [3-5]. В настоящее время средняя продолжительность жизни, социальная активность женщин увеличились, при этом треть своей жизни женщина проводит в постменопаузе, в состоянии эстрогенного дефицита. Примерно у каждой второй женщины в период постменопаузы имеет место АГ, высока распространенность климактерического синдрома (КС) — 26-48 % [3-7]. После наступления менопаузы риск развития ССЗ значимо увеличивается и тесно связан с уровнем АД. Гормональные сдвиги, происходящие у женщин в постменопаузе, способствуют развитию сопутствующих АГ факторов риска (ФР): дислипидемии (ДЛП), ожирения (Ож), инсулинорезистентности (ИР), что резко увеличивает риск новых ССЗ [4,8]. Известно, что АГ занимает первое место среди причин инвалидности и смертности от ССЗ в женской популяции РФ [9]. С позиции суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) четко видны гендерные различия: среди женщин с АГ больше лиц, как с минимальным, так и с очень высоким ССР [10]. Данные эпидемиологических исследований демонстрируют, что даже при своевременном выявлении ФР ССЗ, например АГ, женщины реже мужчин находятся под динамическим наблюдением и не получают активной адекватной терапии. В России удовлетворительно контролируют АД только 22,5 % женщин [7]. Сочетанное применение антигипертензивных лекарственных препаратов (АГП) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в настоящее время остается малоизученным [2,4]. Весьма актуальным остается поиск оптимальных вариантов рациональной фармакотерапии АГ у женщин в постменопаузе, а также исследование эффективности комбинации АГП и ЗГТ. Ключевым звеном патогенеза АГ у женщин в постменопаузе служит выраженная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [11], поэтому блокада РАСС можно считать главным

направлением фармакотерапии у этой группы (гр.) пациенток. Предпочтение при выборе лекарственного средства логично отдать антагонистам АТ₁ рецепторов к ангиотензину II (АРА), учитывая результаты ряда крупномасштабных исследований, продемонстрировавших выраженное антигипертензивное, органопротективное действие, нейтральное или позитивное влияние на метаболический статус и хорошую переносимость пациентами АРА, а также значимое снижение риска кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения препаратами этой фармгруппы [12-16].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности АРА лозартана у женщин с эссенциальной АГ (ЭАГ) в периоде постменопаузы, с ЗГТ и без ЗГТ.

Материал и методы

В исследование были включены 62 женщины с ЭАГ в ранней постменопаузе. Критерии включения в исследование: возраст 45-60 лет, наличие ЭАГ, менопауза длительностью ≤ 5 лет, отсутствие адекватного контроля уровня артериального давления (АД) на фоне назначенной ранее антигипертензивной терапии (АГТ) (АД > 140/90 мм рт.ст.). Дополнительным критерием включения во II гр. являлась назначенная ранее ЗГТ по поводу КС. Критерии не включения в исследование: симптоматическая АГ, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, почечная и печеночная недостаточность, гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², тиреотоксикоз, заболевания крови, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, тромбозы в анамнезе, злоупотребление алкоголем, психические заболевания, онкологические заболевания, гистероэктомию, гистерэктомию, противопоказания к назначению АРА, лечение АРА на момент включения в исследование.

Пациентки были рандомизированы на две гр. В I гр. вошли 32 женщины с ЭАГ, без ЗГТ. II гр. составили 30 женщин с ЭАГ, которым ранее была назначена ЗГТ (17β-эстрадиол 1,0 мг и дидрогестерон 5,0 мг), на момент включения в исследование ее продолжительность составляла 1-5 лет. Гр. оказались сопоставимы по демографическим, клиническим характеристикам, а также по спектру получаемых пациентками АГП (таблица 1). Следует отметить, что 8 (25,0 %) пациенток из I гр. и 8 (26,7 %) пациенток из II гр. получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые на этапе включения были отменены.

Статистически значимо отличались гр. только по значениям ИМТ.

Всем женщинам (I и II гр.) в схему ранее назначенной АГТ дополнительно включали лозартан (Блоктран, ОАО Фармстандарт, Россия) в дозе 50 мг/сут. однократно. В тех случаях, когда целевой уровень АД не достигался через 2 нед. дозу увеличивали до 100 мг/сут. Дальнейшая модификация схемы лечения не проводилась.

Динамическое наблюдение на фоне лечения лозартаном продолжалось 6 мес. При включении в исследование, через 3 и 6 мес. от начала терапии лозартаном изуча-

Таблица 1

Характеристика пациенток, включенных в исследование

Параметры	I гр. n=32	II гр. n=30
Возраст, годы	47,9±2,2	48,4±2,4
Длительность АГ, годы	8,7±1,5	9,1±1,3
Длительность менопаузы, годы	2,7±0,8	3,1±0,6
ИМТ > 25 кг/м ²	22 (68,8 %)	7 (23,3 %)*
Спектр АГП		
Антагонисты кальция	10 (31,3 %)	9 (30,0 %)
Диуретики	17 (50,5 %)	15 (50,0 %)
ИАПФ	8 (25,0 %)	8 (26,7 %)

Примечание: *p<0,001.

лись уровни глюкозы крови натощак, инсулина, калия, креатинина, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), мочевины, а также содержание липидов плазмы крови: общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА), исследование величины комплекса интима-медиа (ВКИМ) общих сонных артерий (ОСА) также выполнялись при включении в исследование, через 3 и 6 мес. после назначения лозартана. Уровень АД контролировали на всех визитах (офисный метод) и на протяжении всего периода исследования с помощью самоконтроля.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнены с помощью дуплексного сканирования в режиме цветового доплеровского картирования на аппарате "Vivid 7", General Electric. Для оценки функции эндотелия (ФЭ) использовали пробу с реактивной гиперемией ПА. Диаметр ПА измеряли по видеозаписи в исходном состоянии и через 60 с после реактивной гиперемии, ЭЗВД оценивали как процент прироста диаметра сосуда. Измерение ВКИМ проводилось по общепринятой методике в дистальных отделах ОСА в трех точках задней стенки дистального сантиметра, границу ВКИМ оценивали между линиями, соответствующими внутреннему краю адвентиции и краю интимы, граничащему с просветом артерии.

Степень резистентности к инсулину (ИР) оценивалась с помощью математической модели НОМА (Homeostasis Model Assessment) с определением индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле: иммунореактивный инсулин мкЕД/мл • глюкоза плазмы натощак ммоль/л / 22,5. Наличие ИР определяли при НОМА-IR > 2,7.

При статистической обработке результатов использовали пакеты статистических программ STATISTICA 6.0. Описательная статистика включала количество наблюдений в каждой гр. (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), проценты. Для сравнения гр. по параметрам распределений признака рассчитывали уровень статистической значимости (p), различия гр. при p<0,05 считали статистически значимыми, при p<0,001 — статистически высоко значимыми.

Результаты и обсуждение

Переносимость лечения лозартаном была хорошей, различий по переносимости препарата между

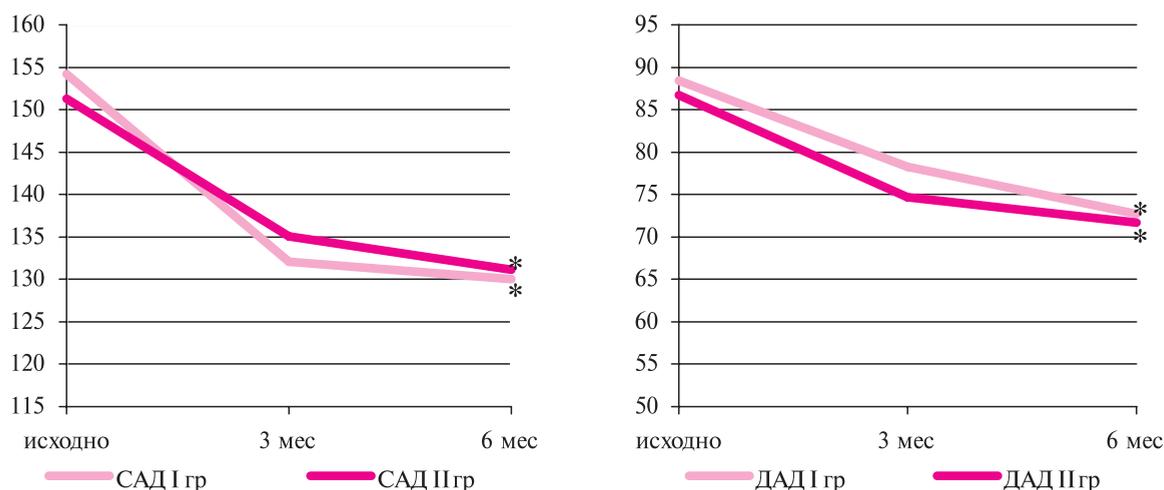
гр. не выявлено. В ходе наблюдения пациентки отмечали субъективное улучшение самочувствия; ни у одной женщины не было зарегистрировано побочных эффектов и нежелательных явлений. В течение 6 мес. из исследования выбыли 4 женщины в связи с неудовлетворительной приверженностью лечению (нерегулярным использованием назначенных лекарственных препаратов или в связи с тем, что не являлись на повторный визит); обследование закончили 58 пациенток.

Влияние терапии лозартаном на динамику АД

В начале исследования гр. статистически значимо не различались по средним значениям уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Включение в схему АГТ лозартана оказало позитивное влияние на уровень АД у пациенток, в обеих гр. в ходе лечения достигнуты целевые уровни АД (рисунок 1). Снижение значений САД и ДАД оказалось статистически значимым, полученные данные сопоставимы с результатами плацебо-контролируемых и проспективных, наблюдательных исследований, показавших, что лозартан обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект и снижает уровень САД на 10-20 %; ДАД на 6-18 % [14,16-18]. Следует отметить, что во II гр. (с ЗГТ) средняя доза лозартана на момент окончания исследования была статистически значимо ниже (p<0,05), чем в I гр. — 72,9 мг/сут. и 81,9 мг/сут., соответственно. Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали, что ЗГТ у женщин с ЭАГ в постменопаузе оказывает антигипертензивный эффект, однако в настоящее время ведущие специалисты по проблеме не считают, что возможно эффективно контролировать уровень АД только с помощью ЗГТ [3,5,19]. Вместе с тем в доступной литературе есть единичные сообщения о том, что назначение пациенткам с ЭАГ и КС ЗГТ повышает эффективность АГТ [4,20,21].

Влияние терапии лозартаном на ЭЗВД

Известно, что эстрогены оказывают прямое благоприятное воздействие на ФЭ, "защищают" артериальную стенку от ремоделирования. "Быстрые", негеномные, эффекты эстрогенов обусловлены как эндотелий-зависимыми (синтез оксида азота), так



Примечание: * $p < 0,05$ — различия в сравнении с исходными значениями.
Рис. 1 Динамика уровня АД в ходе исследования.

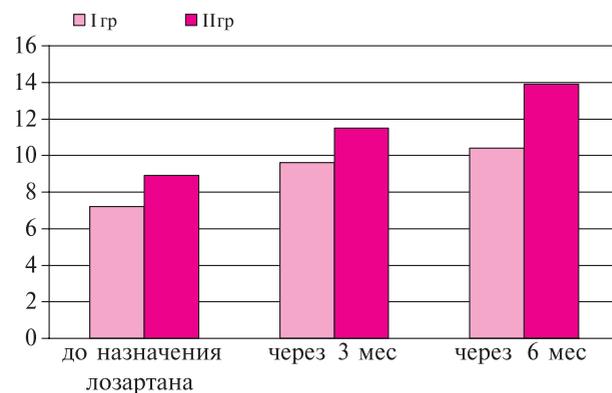
и эндотелий-независимыми (воздействие на ионные каналы в качестве антагонистов кальция) механизмами. Негеномное влияние эстрогенов связано также с уменьшением синтеза эндогенных вазоконстрикторов — эндотелина-1, тромбоксана и катехоламинов. Долгосрочные, геномные, эффекты эстрогенов осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами, способствуют улучшению ФЭ и формированию адекватной ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия, в т.ч. и на ФР ССЗ [22,23].

При включении в исследование признаки дисфункции эндотелия (ДЭ) были более выражены у пациенток, лечившихся только АГП (I гр., среднее значение ЭЗВД $7,2 \pm 1,4$ %), чем у женщин, получавших дополнительно ЗГТ (II гр., среднее значение ЭЗВД $8,9 \pm 1,6$ %) (рисунок 2).

Рекомендации Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension, 2005, обращают внимание на клиническое значение ДЭ в связи с тем, что ДЭ является независимым предиктором ССЗ и их осложнений. Отмечено, что исследование ФЭ полезно в клинической практике как для идентификации пациентов с риском ССЗ и их осложнений, так и для контроля за эффективностью фармакотерапии [24]. Изучение динамики ЭЗВД на фоне лечения лозартаном продемонстрировало выраженное позитивное влияние препарата на ФЭ в обеих гр. Статистический анализ показал, что изменение средних значений ЭЗВД было значимым в I гр. ($p < 0,05$) и высоко значимым во II гр. ($p < 0,001$). Среднее значение ЭЗВД во II гр. на момент окончания исследования выросло до $13,9 \pm 1,9$ %, оказалось статистически значимо выше аналогичного показателя в I гр. ($p < 0,05$), и оказалось в пределах нормальных значений для женщин репродуктивного возраста (нижняя граница нормы ЭЗВД для практически здоровых женщин 20-40 лет — 12,3 %). Аналогичные результаты полу-

чены в двух недавно проведенных исследованиях в России и за рубежом. Положительное действие на ФЭ у женщин с ЭАГ и КС в постменопаузе было более выражено в гр. пациенток, получавших АГП (нолипрел, ирбесартан) в сочетании с ЗГТ, чем у больных, лечившихся только АГТ [4,20].

Благоприятные эффекты АРА во многом связаны с нормализацией ФЭ. Экспериментальные данные свидетельствуют, что блокада AT_1 рецепторов нивелирует негативные эффекты ангиотензина II, в т.ч. приводит к снижению продукции супероксидных радикалов и вазоконстрикторных субстанций, а стимулирование AT_2 рецепторов способствует повышению локального синтеза NO [25]. Клинические исследования у больных ЭАГ подтвердили, что на фоне терапии лозартаном улучшается ЭЗВД артерий за счет увеличения синтеза NO [17,26]. Благодаря двойному позитивному механизму воздействия на эндотелий АРА считаются особенно перспективными препаратами в отношении влияния на ФЭ [12,13]. Такое мощное положительное воздействие на ФЭ является очень важным для



Примечание: * $p < 0,05$ — различия в сравнении с исходными значениями; ** $p < 0,001$ — различия в сравнении с исходными значениями.

Рис. 2 Динамика ЭЗВД в ходе исследования.

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии лозартаном

Параметры	I гр. n=30			II гр. n=28		
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.
ХС ммоль/л	5,9±0,8	5,2±0,9	5,0±0,5	5,4±0,7	5,4±0,8	5,2±0,6
ХС ЛНП ммоль/л	4,4±0,4	4,0±0,5	3,7±0,4	4,5±0,4	4,4±0,4	3,4±0,3*
ХС ЛВП ммоль/л	1,20±0,09	1,21±0,07	1,21±0,05	1,24 ±0,08	1,25±0,08	1,23±0,08
ТГ ммоль/л	1,80±0,12	1,65±0,10	1,70±0,13	1,64±0,11	1,54±0,12	1,50±0,10

Примечание: *p<0,05 — различия в сравнении с исходными значениями, II гр.

пациенток в постменопаузе, находящихся в состоянии дефицита эстрогенов и имеющих целый ряд ФР ССЗ: АГ, ДЛП, ИР, истощающих ФЭ.

Влияние терапии лозартаном на ВКИМ

В начале исследования, до назначения лозартана, было установлено, что у пациенток с ЭАГ, без ЗГТ (I гр.) средние значения ВКИМ ОСА, в соответствии с Рекомендациями ВНОК “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” IV пересмотра, превышали пороговый уровень (0,80 мм) для женщин 40–60 лет и составляли 0,84±0,07 мм. Средние значения ВКИМ у женщин с АГ, получающих ЗГТ (II гр.), находились на верхней границе возрастной нормы, оказались равными 0,80±0,06 мм. Общеизвестно, что АГ является одним из важнейших ФР атеросклероза. При этом средние различия между ВКИМ ОСА у лиц с нормальным и повышенным уровнем АД не так уж велики и находятся в диапазоне 0,006–0,025 мм [27]. В случае присоединения к АГ других ФР ССЗ различия становятся более значимыми. Результаты исследования PNYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировали четкую связь САД и пульсового давления со средними и максимальными значениями ВКИМ (p=0,01 и 0,001 соответственно) у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией (ГХС) [28]. Дефицит эстрогенов в периоде постменопаузы вызывает ДЭ, способствует нарушению липидного и углеводного обменов, гипергомоцистеинемии, что потенцирует развитие атеросклероза, ведет к морфологическим изменениям КИМ [3,4,8,11]. Одновременно исследование EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) показало, что применение ЗГТ замедляло прогрессирование субклинического атеросклероза у женщин без ССЗ в постменопаузе [29]. Данные другого, недавно закончившегося исследования свидетельствуют, что назначение комбинации эстрогенов и АРА пациенткам с АГ в периоде постменопаузы было более эффективным по сравнению с монотерапией АРА. Авторы публикации пришли к заключению, что эстрогены и АРА обладают синергидным благоприятным эффектом не только в отношении АГ, но и в отношении профилактики

развития атеросклероза [20]. В настоящем исследовании через 6 мес. после назначения лозартана в обеих гр. отмечена тенденция к снижению ВКИМ: среднее значение этого показателя на момент окончания исследования в I гр. — 0,75±0,06 мм, во II гр. — 0,73±0,06 мм. Общеизвестно, что обратное развитие начальных морфологических изменений артериальной стенки на фоне фармакотерапии возможно, но происходит довольно медленно, и для выявления статистически значимых изменений ВКИМ требуется более длительное наблюдение.

Влияние терапии лозартаном на липидный профиль

Изменения гормонального фона в периоде постменопаузы обуславливают развитие взаимосвязанных метаболических нарушений, в т.ч. формирование изменений липидного спектра (повышение уровня ОХС, ХС ЛНП и ТГ), что, несомненно, влияет на увеличение риска развития новых ССЗ. Наиболее выраженные изменения липидного профиля происходят в первый год постменопаузы [2–4,6,8].

На первом визите гр. пациенток по состоянию липидного обмена статистически значимо не отличались, в обеих гр. зарегистрирована ДЛП (таблица 2). В рекомендациях по ведению женщин с риском ССЗ в пери- и постменопаузе, опубликованных в 2008г, приведены оптимальные уровни липидов для пациенток с проявлениями менопаузального синдрома: ХС ЛНП <3,4 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л и ХС ЛВП >1,3 ммоль/л [3]. Таблица 2 демонстрирует, что в границах оптимальных значений в начале исследования находился только уровень ТГ во II гр. (у женщин с ЗГТ).

После включения в схему АГТ лозартана у всех пациенток отмечена положительная динамика состояния липидного обмена. Однако статистически значимые изменения получены только по уровню ХС ЛНП во II гр. в конце периода наблюдения, через 6 мес. от начала лечения. С точки зрения профилактики атеросклеротического поражения сосудов важно, что к окончанию исследования средние значения ХС ЛНП во II гр. оказались на верхней границе оптимальных значений (средние значения ТГ в этой гр. оставались в адекватных пределах в течение всего

Динамика показателей углеводного обмена на фоне терапии лозартаном

Параметры	I гр. n=30			II гр. n=28		
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.
НОМА-IR	4,1±0,6	2,9±0,4*	2,2±0,3**	3,6±0,4	2,8±0,3*	2,3±0,3**
Гликемия натощак ммоль/л	5,2±0,5	5,0±0,6	4,8±0,4	4,9±0,4	4,8±0,5	4,6±0,4

Примечание: * $p < 0,05$ — различия в сравнении с исходными значениями; ** $p < 0,001$ — различия в сравнении с исходными значениями.

исследования). Позитивным результатом является и тот факт, что средние значения уровня ТГ в I гр. через 6 мес. наблюдения на фоне лечения лозартаном снизились и регистрировались на пороговом уровне оптимальных значений. Отмеченные положительные изменения в липидном обмене пациенток, вероятно, не следует недооценивать, с учетом того факта, что повышенный уровень ТГ для женщин является более значимым ФР, чем для мужчин [8]. Известно, что эстрогены позитивно влияют на липидный профиль. Установлено также, что некоторые АГП являются метаболически нейтральными и не ослабляют положительное воздействие эстрогенов на липидный обмен [3,30]. Более выраженная положительная динамика состояния липидного спектра отмечена у пациенток, получавших АГТ в сочетании с ЗГТ. Эти данные вполне согласуются с результатами исследования, проведенного в клинике СПбГМУ им. И.П. Павлова: у пациенток с АГ в постменопаузе изменения липидного обмена на фоне сочетанного применения ЗГТ и АГП оказались более благоприятными в сравнении с женщинами, получавшими только АГП [4]. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с участием 200 женщин с АГ в постменопаузе также продемонстрировало положительное влияние АГТ в сочетании с ЗГТ на липидный обмен [31].

Влияние терапии лозартаном на углеводный обмен

Доказано, что в постменопаузе происходит постепенное повышение ИР, что способствует развитию относительной гиперинсулинемии (ГИ), повышению уровня глюкозы в крови натощак, нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) [4,8,20]. Указанные изменения углеводного обмена создают предпосылки для нарушения липидного обмена, развития атеросклероза и сахарного диабета типа 2 (СД-2), но при этом обратимы при своевременной диагностике и адекватной терапии. С точки зрения профилактики ССЗ наибольший интерес представляют поддающиеся коррекции ФР [12]. В основе всех метаболических и сосудистых нарушений у женщин с КС лежит ИР. В исследовании на первом визите в обеих гр. была зарегистрирована ИР, но уровень гликемии натощак оставался в нормальных пределах (таблица 3). По данным литературы, ИР в течение довольно длительного времени позво-

ляет поддерживать нормальный уровень гликемии, однако способствует развитию АГ вследствие выраженного отрицательного влияния на ФЭ [3].

В ходе наблюдения на фоне лечения лозартаном в обеих гр. отмечена положительная динамика уровня ИР. Таблица 3 демонстрирует, что уже через 3 мес. от начала исследования произошло статистически значимое снижение средних значений индекса НОМА-IR как в I, так и во II гр. Через 6 мес. средние значения этого показателя вошли в нормальные пределы в обеих гр. пациенток. В эксперименте установлено, что АРА снижают ИР [32]. Полученные результаты сопоставимы с данными исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) (фрагмент ICARUS), свидетельствующими, что прием лозартана ассоциируется с повышением ИР [33]. Восстановление у пациенток инсулиночувствительности на фоне лечения лозартаном целесообразно расценивать как весьма значимый эффект терапии. В рекомендациях по ведению женщин с риском ССЗ в пери- и постменопаузе обращается внимание, что т. к. ИР является не только серьезным ФР ССЗ, но и предвестником развития СД-2 и атерогенеза, своевременная диагностика и фармакотерапия метаболических нарушений в периоде постменопаузы служит первичной профилактикой этих заболеваний.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что в периоде постменопаузы у пациенток с ЭАГ включение в схему АГТ лозартана оказало эффективное антигипертензивное действие, способствовало значимому улучшению ФЭ и восстановлению инсулиночувствительности. Полученные данные продемонстрировали позитивное влияние лозартана на липидный обмен и тенденцию к снижению ВКИМ ОСА. Следует отметить, что в гр. женщин, принимавших АГП в сочетании с ЗГТ, адекватный контроль уровня АД достигался с помощью меньших суточных доз препарата, а позитивное влияние фармакотерапии на ФЭ и липидный профиль оказалось более выраженным, чем в гр. пациенток, лечившихся только АГП. Указанные различия, вероятно, являются следствием синергидного благоприятного воздействия АРА и ЗГТ на метаболизм и ФЭ. Для выяснения, будет ли иметь такая комбинация долгосрочные преимущества, требуются дополнительные, продолжительные исследования.

Литература

1. Stramba-Badiale M., Priori S.G. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26 (16): 1571-2.
2. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 333-7.
3. 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. Системные гипертензии* 2008; 3:.
4. Баранова Е.И., Большакова О.О., Маслова Н.П. и др. Сердечно-сосудистая патология у женщин в постменопаузе и влияние заместительной гормональной терапии. В кн.: Клиническая и экспериментальная кардиология под ред. Шляхто Е.В. Санкт-Петербург 2005; 159-72.
5. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2006; 36: 780-9.
6. Руководство по климактерию: Руководство для врачей под ред. Сметник В.П., Кулакова В.И. Москва "Мед информ аген-во" 2001; 685 с.
7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *РКЖ* 2006; 4: 45-50.
8. Ткачева О.Н., Прохорович Е.А., Майчук Е.Ю., Галаятдинова А.Ю. Дислипидемия у женщин. Москва "Мед книга" 2007; 136 с.
9. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003г. *Кардиология* 2004; 11: 50-3.
10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертензии. *Cons Med* 2007; 9(11): 31-4.
11. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract* 2004; 58 (Suppl. 139): 13-9.
12. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Москва "Универсум Пабблишинг" 2005; 104 с.
13. Ольбинская Л.И. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е.И. Чазова. Москва 2005; 596-615.
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. Moen MD, Wagstaff AJ. Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Drugs* 2005; 65: 2657-74.
16. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II — осознанный выбор пациента. *Cons Med. Системные гипертензии* 2005; 2: 3-7.
17. Sosa-Canache B, Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, et al. Effect of losartan therapy on endothelial function in hypertensive patients. *Am J Ther* 2007; 14(2): 166-71.
18. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Возможности применения блокатора рецепторов к ангиотензину лозартана при комбинированной терапии артериальной гипертензии. *Cons Med. Системные гипертензии* 2009; 4:.
19. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Effect of a New Hormone therapy, DRSP and 17 b-E2 in Postmenopausal Women with Hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 1-8.
20. Mirza FS, Ong P, Collins P, et al. Effects of estradiol and the angiotensin II receptor blocker irbesartan on vascular function in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15: 44-50.
21. Preston RA, Norris PM, Alonso AB, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007; 14: 352-4.
22. Mendelsohn M.E. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002; 90 (1A): 3-6.
23. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *JACC* 2006; 47: 1741-53.
24. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertension* 2005; 23: 233-46.
25. Ledingham JM, Laverty R. Basilar artery remodeling in the genetically hypertensive rat: effects of nitric oxide synthase inhibition and treatment with valsartan and enalapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27(8): 642-6.
26. Rupp H, Jager B. The renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in hypertension and congestive heart failure: implications for therapeutic interventions. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 47-51.
27. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: Аверсэв 2006; 208 с.
28. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens* 2001; 19(1): 79-88.
29. McGrath BP, Teede HJ, Liang YL, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women protects against smoking-induced changes in vascular structure and function — an improved method and evaluation of current methods. *JACC* 1999; 34: 131-7.
30. Mercuro G, Zoccus S, Rosano GMC. Mechanism of activity of ovarian hormones. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl. G): 7-14.
31. Modena MG, Molinari R, Muia NJ, et al. Double-blind randomised placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2000; 12: 1000-8.
32. Okada K, Hirano T, Ran J, Adachi M. Olmesartan medoxomil, an angiotensin II receptor blocker ameliorates insulin resistance and decreases triglyceride production in fructose-fed rats. *Hypertens Res* 2004; 27: 293-9.
33. Olsen MH, Fossum E, Hoiieggen A, et al. Long-term treatment with losartan versus atenolol improves insulin sensitivity in hypertension: ICARUS, a LIFE substudy. *J Hypertens* 2005; 23: 891-8.

Поступила 22/06-2010

Опыт применения карведилола у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением в сочетании с немедикаментозным воздействием в первичном звене здравоохранения

Г.И. Нечаева, Е.Н. Логинова, М.И. Шупина, Ю.В. Терещенко*

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия. Омск, Россия

Carvedilol monotherapy and lifestyle modification among young patients with arterial hypertension and overweight/obesity in primary healthcare settings

G.I. Nechaeva, E.N. Loginova, M.I. Shupina, Yu.V. Tereshchenko*

Omsk State Medical Academy. Omsk, Russia

Цель. Оценить динамику сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) и качества жизни (КЖ) молодых пациентов с артериальной гипертензией АГ 1-2 степени (ст.) и избыточной массой тела (МТ)/ожирением (Ож) на фоне сочетания медикаментозного и немедикаментозного воздействия (прием карведилола + “Школа пациента с АГ”) и монотерапии карведилолом.

Материал и методы. В открытое, параллельное, рандомизированное, клинико-профилактическое исследование включены 63 амбулаторных пациента с АГ 1-2 ст. с избыточной МТ/Ож. Пациенты возрастом от 18 до 27 лет рандомизированы в 2 группы (гр.). Все больные АГ получали карведилол 25 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте доза карведилола могла быть увеличена в 2 раза. Помимо этого, пациентам основной гр. (ОГ) (n=32) была проведена специальная структурированная программа “Школа для пациентов с АГ”. Исходно и через 24 нед. оценивали изменение уровня артериального давления (АД), КЖ, индекса МТ (ИМТ), биохимических показателей, ФР.

Результаты. Среди пациентов ОГ отмечено более значимое снижение ФР, чем в гр. сравнения (ГС). В ОГ было отмечено статистически значимое снижение ИМТ с $32,5 \pm 0,4$ до $26,4 \pm 0,7$ кг/м² ($p < 0,01$) vs с $31,8 \pm 0,8$ до $28,9 \pm 1,18$ кг/м² ($p < 0,05$) в ГС. В ОГ систолическое АД (САД) снизилось на 20,1% от исходного, диастолическое (ДАД) на 25,6% от исходного. В ГС САД снизилось на 18,9% от исходного, а ДАД на 26% от исходного. В ОГ по сравнению с ГС выявлено достоверное повышение КЖ по шкалам физического функционирования ($p = 0,003$) и боли ($p = 0,032$), что обусловило увеличение суммарного показателя физического компонента здоровья ($p = 0,001$).

Заключение. Целесообразно проводить фармакотерапию (карведилолом) у молодых пациентов с АГ и избыточной МТ/Ож вместе с их обучением.

Ключевые слова: артериальная гипертония, молодые пациенты, карведилол, качество жизни.

Aim. To evaluate the dynamics of cardiovascular risk factors (RFs) and quality of life (QoL) in young patients with Stage I-II arterial hypertension (AH) and overweight/obesity during pharmaceutical (carvedilol monotherapy) and non-pharmaceutical (School for AH Patient) intervention.

Material and methods. This open, randomised, clinico-preventive study in parallel groups included 63 out-patients with Stage I-II AH and overweight/obesity. The patients aged 18-27 years were randomised into 2 groups. All participants were randomised into two groups and received carvedilol (25 mg/d). In patients with uncontrolled blood pressure (BP), carvedilol dose could be titrated up to 50 mg/d. In addition, the main group (MG; n=32) received non-pharmaceutical structured intervention “School for AH Patient”. At baseline and after 24 weeks of the therapy, the levels of BP, QoL, body mass index (BMI), biochemical parameters, and RFs were assessed.

Results. In the MG, RF levels were reduced to a greater extent than in the comparison group (CG). The MG

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: log-ekaterina@yandex.ru

[Нечаева Г.И. — заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО, Логинова Е.Н. (*контактное лицо) — ассистент кафедры, Шупина М.И. — доцент кафедры, Терещенко Ю.В. — ассистент кафедры].

patients demonstrated a greater decline in BMI (from $32,5 \pm 0,4$ to $26,4 \pm 0,7$ kg/m²; $p < 0,01$) than the CG individuals (from $31,8 \pm 0,8$ to $28,9 \pm 1,18$ kg/m²; $p < 0,05$). In the MG, baseline systolic and diastolic BP levels decreased by 20,1% and 25,6%, respectively; the respective decrease in the CG was 18,9% and 26%. In contrast to the CG, the MG demonstrated a significant improvement in QoL scales for physical functioning ($p = 0,003$) and pain ($p = 0,032$), with subsequent improvement in summary score of physical health component ($p = 0,001$).

Conclusion. In young AH patients with overweight/obesity, pharmacotherapy (carvedilol) should be combined with educational programs.

Key words: Arterial hypertension, young patients, carvedilol, quality of life.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о развитии пандемии артериальной гипертензии (АГ): в 2000г в мире насчитывалось 972 млн. больных АГ; по прогнозу на 2025г их количество возрастет до 1,56 млрд. [1]. Напряженная эпидемиологическая ситуация отмечена в РФ, где сохраняется устойчивая тенденция к высоким показателям сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2]. Учитывая широкую распространенность АГ и ее осложнений, многие авторы подчеркивают важность выявления и коррекции повышенного артериального давления (АД), применимых на уровне первичного звена здравоохранения, в частности — в амбулаторно-поликлинической практике [3-5]. Необходимость разработки таких схем для врачей общей врачебной практики, терапевтов, кардиологов продиктована тем, что они наиболее часто сталкиваются с проблемами диагностики и лечения АГ у лиц молодого возраста. Высокая обращаемость пациентов к врачам первичного звена здравоохранения обеспечивает возможности для выявления АГ уже на ранних стадиях заболевания до появления субъективных жалоб и осложнений, что позволяет сразу начать лечение и не допустить прогрессирования заболевания. Врачи, работающие в условиях амбулаторно-поликлинической практики, имеют большие возможности проведения мероприятий по профилактике АГ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) путем обучения пациентов при постоянном общении с ними.

Существуют международные и общероссийские стандарты, содержащие конкретные предложения по классификации, постановке диагноза, принципам профилактики и лечения АГ во взрослой популяции [6]. Однако недостаток доказательных данных, касающихся соотношения медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, а также эффективности последних у лиц молодого возраста, препятствует проведению адекватных профилактических и лечебных мероприятий в этой возрастной группе [7,8]. Основной причиной неадекватного контроля АД в молодом возрасте является отсутствие приверженности лечению больных, поскольку начальные степени (ст.) АГ нередко имеют асимптоматическое течение и не ухудшают качества жизни (КЖ). В связи с этим, требования, предъявляемые к проводимому вмешательству должны быть чрезвычайно

строгими, поскольку даже незначительно выраженные нежелательные эффекты (НЭ) терапии могут ухудшить самочувствие больного и вызвать отказ от следования врачебным рекомендациям.

Результаты многоцентрового исследования “КАМЕЛИЯ” (Сравнение терапии, основанной на Карведилоле и Метопрололе у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением: многоцентровое, открытое, параллельное, рандомизированное исследование, направленное на достижение целевого уровня АД при длительной терапии), проведенного в 16 городах России (в т.ч. в г. Омске) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность α и β -адреноблокатора (α - и β -АБ) карведилола (Ведикардол, ОАО Синтез, Россия) у больных АГ с высоким риском ССО [9]. Назначение Ведикардола пациентам с АГ и избыточной массой тела (ИзМТ)/ожирением (Ож) позволило не только достигнуть целевого уровня АД у большинства пациентов при хорошей переносимости препарата, но и положительно воздействовать на важные метаболические параметры: липидный профиль, уровень глюкозы и мочевой кислоты [9]. В связи с этим, было принято решение в г. Омске изучить эффективность Ведикардола у молодых больных АГ с ИзМТ/Ож (не принимавших участие в исследовании “КАМЕЛИЯ”), в т.ч. на фоне проведения образовательной программы.

Цель исследования — оценить динамику сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) и КЖ молодых пациентов с АГ 1-2 ст. и ИзМТ/Ож на фоне сочетания медикаментозного и немедикаментозного воздействия (прием карведилола + проведение “Школы пациента с АГ”) и монотерапии карведилолом.

Материал и методы

На базе клиники Омской государственной медицинской академии (ОмГМА), в период с октября 2008г по март 2009г. было выполнено открытое, параллельное, рандомизированное, клинико-профилактическое исследование с участием 63 амбулаторных пациентов с АГ 1-2 ст. с ИзМТ/Ож. С целью обеспечения репрезентативности исследования, размер выборки, минимально достаточный для получения доказательных данных, рассчитывался по номограмме Альтмана для мощности 80% и двустороннего уровня значимости 0,05 (Петри А., Сэбин К., 2003). Критериями включения в настоящее исследование были: возраст 18-27 лет, АГ 1-2 ст., ИзМТ/Ож, умеренный и высокий

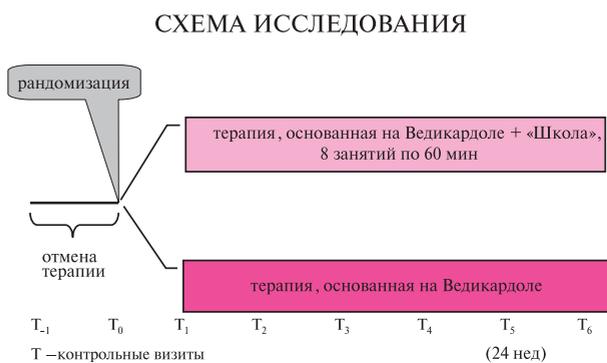


Рис. 1 Схема исследования.

риск развития ССО [6]. Пациенты с симптоматической АГ, а также беременные и кормящие женщины в исследование не включались. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями ВНОК 2008 — при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. [6]. В дальнейшем пациенты методом стратифицированной рандомизации были разделены на 2 группы (гр.), сопоставимые по полу, возрасту, семейному положению и длительности заболевания.

При исследовании КЖ использовали русифицированную версию опросника SF36 [10]. Оценка КЖ включала в себя анализ 36 пунктов опросника, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (Physical Functioning — PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP), интенсивность боли (Bodily Pain — BP), общее состояние здоровья (General Health — GH), жизненная активность (Vitality — VT), социальное функционирование (Social Functioning — SF), эмоциональное состояние (Role Emotional — RE) и психическое здоровье (Mental Health — Mh). Результаты исследования по 8 шкалам были сгруппированы в два показателя — “физический компонент здоровья” (PH — Physical Health), включающий в себя первые четыре параметра: PF, RP, BP, GH; и “психологический компонент здоровья” (MH — Mental Health), служащий для оценки последних четырех параметров: VT, SF, RE, Mh [10]. Пациенты заполняли анкету на приеме у врача в течение 15 мин, поскольку риск получения неправильно заполненной анкеты или потери ее при заполнении дома выше, чем при непосредственном опросе пациентов.

Все больные АГ, включенные в исследование, получали терапию карведилолом 25 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте доза карведилола могла быть увеличена в 2 раза. Если показатели АД не достигали целевых, то пациентам могла быть назначена комбинированная терапия: добавление к терапии карведилолом амлодипина 5-10 мг (Амлорус, той же фирмы). Исследование продолжалось 24 нед. (рисунок 1).

Для представителей основной гр. (ОГ): $n=32$; средний возраст — $24,8 \pm 1,2$ лет; 53,1% мужчин, помимо медикаментозного лечения, была проведена специальная структурированная программа “Школа для пациентов с АГ” (в дальнейшем — “Школа”), разработанная на основании организационно-методического письма и информационно-методического пособия ГНИЦ ПМ [4,11]. С этой целью гр. была разделена на 4 подгруппы, включающих 7-8 молодых лиц с АГ. Цикл обучения состоял из 8 занятий для каждой подгруппы (темы:

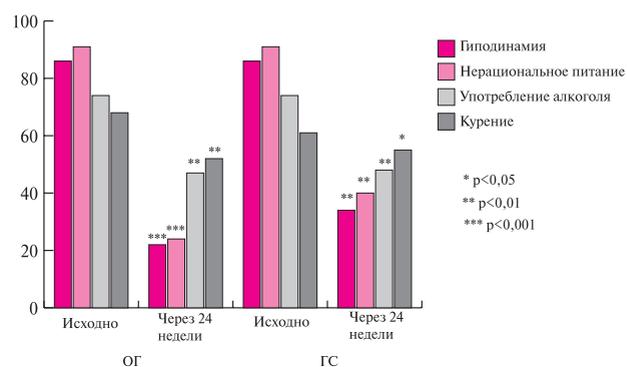


Рис. 2 ФР в исследуемых гр. через 24 нед. терапии.

понятие об АГ; преодоление стресса; опасность курения; ИзМТ и АГ; программа здорового питания; программа повышения физической активности (ФА); особенности лечения АГ в молодом возрасте; заключительное занятие). Занятия проводились по фиксированным дням 2 раза в нед., в назначенное время, продолжительность 60 мин. Форма занятия — семинар в виде свободного диалога (дискуссии) с пациентами, вовлеченности слушателей в процесс обучения. Особое внимание на занятиях уделялось стимулированию активной личностной позиции лиц молодого возраста с АГ в отношении своего здоровья, повышению мотивации к лечению, разъяснению негативных последствий влияния ФР на здоровье и будущую карьеру. С целью иллюстрации и пояснения материала применялись визуальные средства — плакаты, буклеты и листовки, содержащие полезные советы по модификации образа жизни. Демонстрация необходимой информации осуществлялась также с помощью мультимедийных средств обучения.

Пациентам гр. сравнения (ГС): $n=31$; средний возраст $25,13 \pm 1,19$ лет; 48,4% мужчин, в рамках обычной врачебной консультации было назначено лечение карведилолом в дозе 25 мг/сут. и даны стандартные рекомендации по изменению образа жизни.

Представители обеих гр. были обучены способам самоконтроля АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и обеспечены “Дневником пациента”. Дневник содержал справочный материал, в т.ч., подробное описание диетических рекомендаций, физических упражнений и т. п. Пациентам рекомендовали ежедневно заносить в дневник результаты самоконтроля АД и ЧСС.

В ходе исследования пациентов приглашали на контрольные визиты (1 раз в 4 нед — 6 визитов), во время которых оценивали изменение АД по отношению к исходному уровню на каждом визите и в конце исследования, а также количество пациентов, достигших “целевых” показателей АД ($< 140/90$ мм рт.ст.). Оценивали динамику индекса массы тела (ИМТ) и биохимических показателей: липидный спектр, креатинин (Кр), мочевая кислота (МК), глюкоза. Все 63 пациента завершили исследование в полном соответствии с протоколом, одобренным Этическим комитетом ОмГМА. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

При статистическом анализе критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Выбор методов статистической обработки определяли характером распределения признаков, типом данных и дизайном исследования. Средние выборочные значения количественных

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов исследуемых гр. по основным клиническим и лабораторным параметрам

Показатель	ОГ (n=32)	ГС (n=31)	P
ИМТ, кг/м ²	32,5±0,4	31,8±0,8	0,92
ОТ, см	98,8±0,9	101,9±0,7	0,73
САД, мм рт.ст.	155,8±0,9	157,3±0,9	0,69
ДАД, мм рт.ст.	93,7±0,5	94,9±0,7	0,78
ЧСС, в мин	75,9±0,9	76,3±0,8	0,91
ОХС, ммоль/л	6,70±0,08	6,78±0,09	0,92
ХС ЛНП, ммоль/л	4,85±0,09	4,92±0,08	0,84
ТГ, ммоль/л	1,48±0,07	1,35±0,09	0,83
Креатинин, мкмоль/л	91,9±1,1	92,5±1,2	0,78
МК, мкмоль/л	228,5±3,8	232,3±4,1	0,67
Глюкоза, ммоль/л	4,79±0,08	4,68±0,06	0,74

Примечание: p — критический уровень значимости, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды.

признаков приведены в тексте в виде $M \pm SE$, где M — среднее выборочное, SE — стандартная ошибка среднего.

Результаты

По наличию как основных, так и дополнительных ФР, значимых различий между исследуемыми гр. выявлено не было; гр. были сопоставимы по основным клиническим и лабораторным параметрам (таблица 1). Сравнительный анализ показателей КЖ также не выявил достоверных различий.

Недооценка важности изменения образа жизни и борьбы с модифицируемыми ФР АГ была вполне типичной для молодых людей — участников исследования. Для большинства представителей исследуемых гр. было характерно отсутствие достаточного стремления к уменьшению стрессовых воздействий, увеличению ФА, снижению ИзМТ, уменьшению потребления поваренной соли и прекращению табакокурения. Однако через 24 нед. от начала профилактических мероприятий в обеих гр. были прослежены позитивные результаты. У пациентов ОГ, закончивших цикл обучения в “Школе”, объем ФА расширили 78,1% пациентов, ограничение жирной, мучной пищи и сладкого наблюдалось в 75% случаев, поваренной соли — в 93,8%, главным образом за счет чипсов, сухариков, орешков и т. п. Уменьшилось число лиц, употребляющих алкоголь, в т.ч. за счет пива и слабоалкогольных напитков, 15,6% пациентов отказались от курения, а 81,3% уменьшили количество выкуриваемых за день сигарет (рисунок 2). При этом было отмечено статистически значимое снижение ИМТ с $32,5 \pm 0,4$ до $26,4 \pm 0,7$ кг/м² ($p < 0,01$) (рисунок 3).

В ГС, пациенты которой получили обычную рекомендацию по изменению образа жизни на первом визите, наблюдалось статистически значимое повышение ФА, снижение употребления в пищу атерогенных продуктов, мучного и сладкого, поваренной соли (рисунок 2). Рационализация питания сопровождалась снижением ИМТ с $31,8 \pm 0,8$ до

$28,9 \pm 1,18$ кг/м² ($p < 0,05$) (рисунок 3). Уменьшили количество выкуриваемых сигарет 45,2% курящих, в то время как полностью отказались от курения не более 6,5% обследованных ($p < 0,05$). Потребление алкогольных напитков в гр. уменьшилось на 26% ($p < 0,01$), главным образом за счет крепких спиртных напитков, при этом употребление пива и слабоалкогольных коктейлей по-прежнему оставалось на высоком уровне (рисунок 2). Между тем, сравнительная характеристика эффективности проводимого лечения позволила дать более высокую оценку работе “Школы”, поскольку положительная динамика в ОГ была статистически значимо выше, чем в ГС, особенно в отношении употребления молодыми людьми алкогольных напитков и, что очень важно, повышения устойчивости к стрессовым воздействиям (рисунок 2).

Уже на первых контрольных визитах было отмечено статистически значимое снижение как САД, так и ДАД по отношению к исходным данным ($p < 0,05$). За время наблюдения в ОГ САД снизилось на 31,6 мм рт.ст. (20,1%) от исходного значения, ДАД — на 20,6 мм рт.ст. (25,6%) от исходного. В ГС САД снизилось на 29,7 мм рт.ст. (18,9%) от исходного значения, ДАД — на 19,4 мм рт.ст. (26%) (рисунок 4). При достижении целевого уровня АД (САД/ДАД < 140/90 мм рт.ст.) пациенты продолжали прием препарата в прежней дозировке (25 мг/сут.). При недостаточном антигипертензивном эффекте, спустя 4 нед. от начала терапии проводилась титрация дозы карведилола с 25 мг до 50 мг/сут. под контролем пульса. Никому из пациентов не потребовалось дополнительного назначения антигипертензивных препаратов (АГП) других классов в связи с достижением целевого уровня АД всеми больными АГ. Тем не менее, дозу карведилола увеличивали несколько чаще в ГС. Каждый раз дозы карведилола корректировали после контрольного измерения АД (не менее 3 раз). На каждом визите регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ).

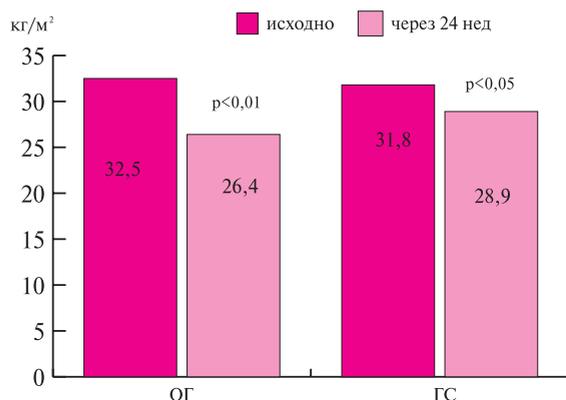


Рис. 3 ИМТ в исследуемых гр. через 24 нед. терапии.

В ходе исследования у пациентов не было выявлено нежелательных явлений (НЯ) и побочных эффектов (ПЭ). Наиболее значимое снижение ЧСС отмечалось в начале исследования, когда оценивался эффект терапии карведилолом, назначенным в стартовой и в удвоенной после титрации дозах. В дальнейшем прирост отрицательного хронотропного эффекта был не столь выраженным, и во второй части исследования ЧСС уже существенно не менялась.

В обеих гр. отмечена тенденция к снижению содержания глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), а также МК. При этом более выраженное влияние на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов имело место в гр. молодых лиц с АГ, лечившихся карведилолом и проходивших обучение в “Школе” (таблица 2).

Оценка показателей КЖ пациентов ОГ через 24 нед. от начала исследования выявила уменьшение частоты и интенсивности боли (BP+17,8%; p=0,000), повышение работоспособности (RP+13,5%; p=0,05) и толерантности к физическим нагрузкам (PF+4,7%; p=0,042). Повысилась оценка молодыми пациентами ОГ состояния своего здоровья (GH+10,0%; p=0,041), что, вероятно, было обусловлено хорошим состоянием здоровья на момент опроса и принятием позитивных перспектив лечения. Все это определило существенное повышение суммарного физического компонента здоровья (PH+5,8%; p=0,000). Между тем, на данном этапе исследования было отмечено достоверное снижение суммарного показателя психологического компонента здоровья (MH – 5,0%; p=0,022) на фоне ухудшения КЖ по шкалам ролевого эмоционального функционирования (RE – 9,1%; p=0,115) и психического здоровья (Mh – 6,1%; p=0,181). Достоверная положительная динамика была отмечена только по шкале социального функционирования (SF+16,9% по 25 перцентилю; p=0,006) и недостоверная — по шкале жизненной активности (VT+8,3% по 75 перцентилю; p=0,633), что свидетельствовало о том, что молодые больные АГ отно-

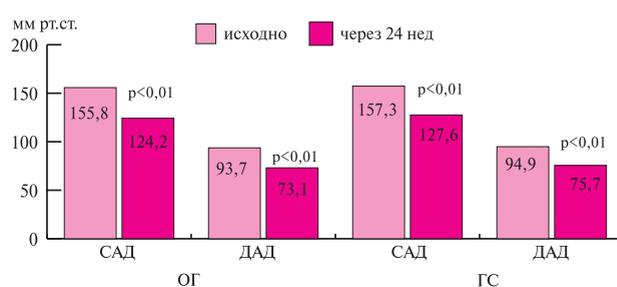


Рис. 4 САД и ДАД в исследуемых гр. через 24 нед. терапии.

сятся к числу социально активных, деятельных и коммуникабельных личностей. Однако, предъявляя к окружающим и к себе высокие требования, они были не всегда удовлетворены объемом выполненной работы, что и определило некоторое снижение КЖ по шкале ролевого эмоционального функционирования (RE). Снижение общего показателя положительных эмоций в данной гр. могло быть обусловлено определенными неудобствами, связанными с началом мероприятий по изменению образа жизни.

Оценка показателей КЖ пациентов ГС через 24 нед. от начала исследования выявила некоторое увеличение показателей по шкалам физического и ролевого физического функционирования, особенно по шкале, характеризующей субъективные болевые ощущения (+19,4% по 50 перцентилю, p=0,198). Указанные выше изменения привели к повышению оценки молодыми пациентами состояния своего здоровья — GH+6,3%; по 50 перцентилю (+14,0%) (p=0,054), кроме того, молодые люди реже отмечали появление мыслей об ухудшении здоровья. Однако, существенной динамики показателя, характеризующего физический компонент здоровья, в данной гр. получено не было (p=0,372). Не получены статистически значимые различия по шкалам жизненной активности (VT: p=0,874) и эмоционального фона (Mh: p=0,273). Определенное повышение психологической составляющей здоровья было отмечено только по шкале социального функционирования — SF+16,7% по 25 перцентилю (p=0,477). По шкале ролевого эмоционального функционирования было отмечено снижение КЖ — RE — 25,0% по 50 перцентилю (p=0,737), что свидетельствовало о тенденции к ухудшению эмоционального состояния пациентов, приводящего к некоторым затруднениям в повседневной деятельности, возможно, за счет снижения активности эндоканнабиноидной системы на фоне отказа от курения и снижения числа выкуриваемых сигарет. В связи с этим, положительной динамики суммарного показателя психологического компонента здоровья в ГС также выявлено не было (MH: p=0,640).

Таблица 2

Биохимические параметры в исследуемых гр. через 24 нед терапии

Показатель	ОГ (n=32)		ГС (n=31)	
	Исходно	Через 24 нед.	Исходно	Через 24 нед.
ОХС, ммоль/л	6,70±0,08	6,53±0,13*	6,78±0,09	6,66±0,04
ХС ЛНП, ммоль/л	4,85±0,09	4,74±0,18*	4,92±0,08	4,83±0,15
МК, мкмоль/л	228,5±3,8	216,1±0,03*	232,3±4,1	220,5±0,11*
Глюкоза, ммоль/л	4,79±0,08	4,68±0,28	4,68±0,06	4,61±0,07

Примечание: *- $p < 0,05$ — при сравнении с исходными данными в обеих гр.

Сравнительная характеристика показателей КЖ в исследуемых гр. через 24 нед. проводимого лечения свидетельствовала о более высокой эффективности терапии у молодых лиц с АГ Ведикардолом в сочетании с образовательной программой “Школа” в отношении повышения физического компонента здоровья (таблица 3). Было выявлено достоверное повышение КЖ в гр. молодых лиц с АГ, проходивших обучение в “Школе”, по сравнению с гр., получившей традиционное консультирование по вопросам немедикаментозной коррекции АГ, по шкалам физического функционирования — PF — на 2,9% ($p=0,003$) и боли — BP — на 11,2% ($p=0,032$); недостоверное — по шкалам ролевого функционирования, обусловленного физическим здоровьем — RP — на 7,1% ($p=0,239$) и общего здоровья — GH — на 4,5% ($p=0,328$), что обусловило повышение суммарного показателя физического компонента здоровья — PH — на 4,4% ($p=0,001$).

Несмотря на то, что в программе обучения большое внимание уделялось психологической поддержке молодых пациентов, развитию и закреплению навыков по преодолению стрессовых ситуаций, суммарный психологический компонент здоровья и связанные с ним ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье были ниже в ОГ — MH — на 4,3% ($p=0,084$); RE — на 4,9% ($p=0,640$); Mh — на 8,4% ($p=0,088$). Показатели жизненной активности и социального функционирования в исследуемых гр. статистически значимо не отличались.

Обсуждение

Согласно современным взглядам на антигипертензивную терапию (АГТ), а также результатам исследования “КАМЕЛИЯ”, всем пациентам, соответствующим критериям включения, в качестве лекарственной терапии был выбран дженерик карведилола — Ведикардол [6,9]. Учитывая молодой возраст больных, для представителей ОГ была организована прогрессивная система обучения больных — “Школа”, поскольку именно в этом возрасте еще возможно воздействие на ФР, обусловленные образом жизни, которые способствуют манифестации генетической предрасположенности к АГ, усугубляя ее течение, хотя и являются потенциально устранимыми.

Результаты проведенного исследования со всей очевидностью доказывают эффективность обучения молодых людей навыкам здорового образа жизни. Последнее обусловлено повышением ФА, формированием правильного отношения к потреблению жиров, углеводов, поваренной соли. И если столь значимого влияния на курение получено не было, то факт, что в гр. молодых людей не было новых курильщиков, не признать нельзя. Хотя полный отказ от употребления алкогольных напитков отсутствовал, в обеих гр. отмечено снижение их употребления, более выраженное в ОГ. Между тем результаты проспективных исследований свидетельствуют о статистически значимом снижении уровней САД и ДАД у лиц с АГ при уменьшении поступления алкоголя в организм [12]. Важно отметить, что применительно к молодежи в целом, экспериментирование с табаком и алкоголем можно определить как своеобразный элемент процесса взросления. При этом с одной стороны, вредные привычки становятся олицетворением “взрослого” поведения, с другой стороны — одним из способов разрешения социально-психологических проблем.

Полученные данные в отношении антигипертензивного эффекта карведилола в полной мере соответствуют результатам исследования “КАМЕЛИЯ” и мета-анализа, в котором антигипертензивная эффективность и переносимость карведилола были проанализированы на основании результатов 36 контролируемых клинических исследований [9,13]. Снижению АД способствовало изменение образа жизни молодых пациентов на фоне обучения в “Школе”. Было отмечено, что даже через 5 лет после проведения образовательной программы, у пациентов с АГ наблюдается тенденция к снижению АД и распространенности курения, увеличению ФА и, как следствие, уменьшению потребности в лекарственных препаратах [14].

Согласно исследованию “КАМЕЛИЯ”, Ведикардол отличается от традиционных β -АБ по своему влиянию на чувствительность тканей к инсулину и толерантность к глюкозе — эффект, который в большей степени связывают с α_1 -адреноблокирующей активностью препарата [9]. В настоящем исследовании на фоне приема метаболически нейтрального Ведикардола также прослеживалась

Сравнительная характеристика КЖ пациентов исследуемых гр. через 24 нед. терапии

Шкала SF-36	М	SE	М	SE	p
	ОГ (n=32)		ГС (n=31)		
PF	85,1	1,37	87,6	0,96	0,003
RP	58,0	1,95	62,1	2,11	0,239
BP	67,8	2,14	75,4	1,08	0,032
GH	56,0	1,78	58,5	1,49	0,328
VT	53,3	1,41	54,4	1,89	0,658
SF	84,8	1,44	87,7	0,87	0,261
RE	51,3	3,04	48,8	2,24	0,640
MH	55,8	1,89	51,1	2,18	0,088
PH	52,8	0,50	55,1	0,48	0,001
Mh	41,4	0,69	39,6	0,83	0,084

Примечание: p — критический уровень значимости.

четкая тенденция к снижению уровня глюкозы, МК, ОХС и ХС ЛНП, что подтверждает данные исследования “КАМЕЛИЯ” и мета-анализа [9,13]. О высокой результативности обучающей программы у молодых пациентов свидетельствует статистически значимое снижение ИМТ, несмотря, в т.ч., на сезонный характер колебания МТ (увеличение ИМТ в зимний и ранний весенний период, особенно в Сибири), которому придают большое значение в молодом возрасте. Между тем, положительное влияние похудения на уровень АД может не уступать эффекту АГТ, в то время как его дополнительные преимущества заключаются в отсутствии побочных эффектов лекарственных препаратов и улучшении важных метаболических параметров [15].

В 4-летнем исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), охватившем пациентов с “мягкой” АГ, лечившихся 5 антигипертензивными препаратами и плацебо, наблюдалось достоверное улучшение КЖ во всех гр., включая плацебо [16]. Однако дальнейший анализ данных показал, что сочетание таких факторов, как коррекция ИзМТ, увеличение ФА и контролируемый уровень АД привели к достоверно большему улучшению КЖ, чем просто медикаментозная терапия, что свидетельствует о большей значимости коррекции этих факторов в улучшении КЖ в процессе терапии. Следует особо подчеркнуть, что в исследовании улучшение КЖ по шкалам, характеризующим физическое здоровье, наступало уже через 24 нед. после вмешательства. При этом снижение КЖ по шкале психического здоровья и связанного с ним суммарного психологического компонента здоровья, очевидно, связано с нарушением динамического стереотипа, обусловленного отказом от ряда вредных привычек, связанных с комфортным существованием, что, несмотря на общее улучшение самочувствия, ведет к развитию определенного нервно-психического напряжения [17,18]. В соответствии со шкалой

стресса, изменение личных привычек соответствует 45 баллам, а способа досуга — 37 баллам [18]. Участники ОГ, имея выраженное стремление к успеху на фоне полученных знаний, прилагали большее количество усилий для достижения поставленных целей, что могло нивелировать разницу в оценке психологического компонента здоровья в отличие от ГС. Полагаем, что именно по этой причине большинство гипертоников прекращают следовать медицинским рекомендациям. Изменение образа жизни, способа досуга, отказ от ряда вредных привычек, требует от больного больших усилий, большей активности, что сопровождается развитием определенных неудобств, усугублением фоновых тревожных расстройств и непременно приводит к снижению психологического компонента КЖ и, возможно, отказу следовать рекомендациям врача.

Тем не менее, участие молодых пациентов в образовательных профилактических программах является исключительно значимым. Именно в подростковом и юношеском возрастах формируются мировоззрение и система ценностей будущего поколения, закладывается база здоровья (или нездоровья) на всю дальнейшую жизнь, и имеющиеся у молодых людей проблемы, связанные со здоровьем и вредными привычками, могут быть преодолены или, по крайней мере, успешно компенсированы.

Заключение

Полученные в ходе исследования результаты требуют дальнейшего подтверждения, но уже очевидна целесообразность лекарственной терапии, основанной на карведилоле, у лиц молодого возраста с АГ и ИзМТ/Ож, особенно на фоне обучения в “Школе”. Внедрение предложенной комбинированной терапии (Ведикардол + “Школа”) обеспечивает возможность раннего и длительного лечения молодых больных АГ с ИзМТ/Ож.

Исследование не закончено, оно будет продолжаться с целью определения долгосрочной метабо-

лической нейтральности карведилола, эффективности полученных в “Школе” знаний по коррекции ФР и динамике КЖ, а также морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы. Предварительные результаты показывают положительную связь между метаболически нейтральной терапией карведилолом, модификацией образа

жизни молодых пациентов с АГ в сочетании с ИзМТ/Ож и улучшением КЖ. Это предопределяет стратегическую успешность системы вторичной профилактики АГ и формирования у молодежи навыков здорового образа жизни, что является важным фактором обеспечения социального и экономического развития современного общества в России.

Литература

1. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению. Москва:4ТЕ-Арт 2007; 432 с.
2. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертония и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Профил заб укреп здор 2001; 4: 45-51.
3. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5-9.
4. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. и др. Организация Школ Здоровья для пациентов с артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения. Организационно-методическое письмо Минздрава РФ. Москва 2002.
5. Шапиро И.А., Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы. Кардиоваск тер профил 2002; (1-1): 16-21.
6. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Москва “Медицина” 2008; 34 с.
7. Кисляк О.А., Малышева Н.В., Петрова Е.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии у девушек-подростков. Пробл женс здор 2007; 2-1: 58-69.
8. Чазов Е.И. Кардиология начала XXI века. Некоторые проблемы врачевания. Кардиоваск тер профил 2003; 3: 4-8.
9. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. и др. от имени рабочей группы по проведению исследования “КАМЕЛИЯ”. Карведилол в лечении пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ ожирением. Результаты исследования “КАМЕЛИЯ”. Труд пациент 2009; 4-5:19-23.
10. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие для вузов. Москва “Гэотар-мед” 2004; 297 с.
11. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Еганян Р.А. и др. Школа Здоровья для пациентов с артериальной гипертонией. Информационно-методическое пособие для врачей. Москва 2002.
12. Klatsky AL. Alcohol, cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Pharmacol Res 2007; 55(3): 237-47.
13. Stienen U, Meyer-Sabellek W. Haemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach. Clin Investig 1992; 70 (Suppl 1): S65-72.
14. Dukat A, Balazovjeh I. 5-year follow-up of preventive approach to patients with essential hypertension. J Hum Hypertens 1996; 10 (Suppl 3): S131-3.
15. Doll S, Paccaud F, Bovet P, et al. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26(1): 48-57.
16. Levis CE, Grandits A, Flack J, McDonald R. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage I diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study. Archives of Internal Medicine 1996; 156 (4): 377-85.
17. Курпатов А.В. Как избавиться от тревоги, депрессии и раздражительности. Санкт-Петербург “Нева” 2003; 416 с.
18. Гремлинг С., Ауэрбах С. Практикум по управлению стрессом. СПб “Питер” 2002; 240 с.

Поступила 07/07-2010

Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 1

Н.С. Фролова^{1*}, Р.М. Шахнович¹, Е.М. Казначеева¹, О.В. Сироткина²,
А.Б. Добровольский¹

¹Институт клинической кардиологии ФГУ РКНПК Росмедтехнологий; ²Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН. Санкт-Петербург, Россия

Aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Part 1

N.S. Frolova^{1*}, R.M. Shakhnovich¹, E.M. Kaznacheeva¹, O.V. Sirotkina², A.B. Dobrovolsky¹

¹Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²B.P.

Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Russian Academy of Sciences. St. Petersburg, Russia

Цель. Определить частоту развития резистентности к аспирину у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), клинические особенности, возможности преодоления и влияние на прогноз.

Материал и методы. В исследование включены: 51 больной с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и 49 с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), получавшие стандартную дозу аспирина 100 мг/сут. Измерение агрегации тромбоцитов (АТ) проводилось при помощи лазерного анализатора, в качестве индуктора использована арахидоновая кислота (АК) 0,5 мг/дл. Критерий резистентности: АТ с АК $\geq 20\%$ на 7 день лечения аспирином.

Результаты. 11 % больных, принимавших аспирин в стандартной дозе 100 мг/сут., были резистентны к аспирину. Большинство из них – среди больных с ОКСпST, в связи с чем проанализирована именно эта группа (гр.) пациентов. Существенных различий в гр. резистентных и чувствительных к аспирину больных по основным клиническим характеристикам не выявлено. После выполнения пробы с аспирином *in vitro*, для выявления фармакокинетического типа резистентности, доза аспирина была увеличена до 300 мг/сут. В качестве гр. сравнения представлены 10 больных с ОКСпST, которые продолжали прием аспирина в дозе 100 мг/сут. Через 30 сут. в обеих гр. резистентных больных отмечено достоверное снижение АТ. Таким образом, увеличение дозы аспирина не влияло на динамику АТ. Прогноз у больных, резистентных к аспирину был несколько хуже, чем у чувствительных к нему.

Заключение. Резистентность к аспирину чаще встречается у больных с ОКСпST. К 30 сут. наблюдалось достоверное снижение АТ. Увеличение дозы до 300 мг/сут. не меняло характер динамики АТ.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; резистентность к аспирину; ОКС; агрегация тромбоцитов; маркеры воспаления; генетические полиморфизмы.

Aim. To evaluate the prevalence of aspirin resistance, its clinical features, potential solutions, and prognostic role in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 51 patients with ACS and ST segment elevation (STEACS) and 49 ACS patients without ST segment elevation (non-STEACS). All participants received aspirin in a standard dose of 100 mg/d. Platelet aggregation (PA) was measured with a laser assay method and arachidonic acid (0,5 mg/dl) as an inductor. Aspirin resistance was diagnosed if PA was at least 20% at Day 7 of aspirin treatment.

Results. Aspirin resistance was observed in 11% of the patients receiving aspirin in a standard dose of 100 mg/d. The majority of aspirin-resistant patients had STEACS, therefore, the data for this group were analysed in detail. Major clinical characteristics of aspirin-resistant and aspirin-responding patients were similar. After the *in vitro* test with aspirin, to determine the pharmacokinetic type of aspirin resistance, the medication dose was increased to 300 mg/d. The comparison group included 10 patients with STEACS, receiving aspirin in the dose of 100 mg/d. Thirty days later, PA was significantly reduced in both aspirin-resistant groups, therefore, the aspirin dose increase did not affect PA dynamics. In aspirin-resistant patients, prognosis was slightly worse than in their aspirin-responding peers.

Conclusion. Aspirin resistance was more prevalent in STEACS patients. By Day 30, PA was substantially reduced. Increasing aspirin dose to 300 mg/d did not affect PA dynamics.

Key words: Acetylsalicylic acid, aspirin resistance, acute coronary syndrome, platelet aggregation, inflammation markers, genetic polymorphisms.

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: Frolik78@mail.ru

Тел.: (495) 415-07-74, (495) 360-79-30

[*Фролова Н.С. (*контактное лицо) – врач палаты интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии, ¹ Шахнович Р.М. – с.н.с. отдела неотложной кардиологии, ¹ Казначеева Е.М. – с.н.с. лаборатории иммунологии, ² Сироткина О.В. – с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ¹ Добровольский А.Б. – в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) или аспирин широко используется в кардиологической практике с 80-х годов XX века в качестве антиагрегантного препарата. Аспирин блокирует циклооксигеназу 1 типа (ЦОГ 1) в тромбоцитах, препятствуя синтезу мощного индуктора агрегации (АТ) – тромбоксана А₂ (ТХА₂). В результате происходит необратимое подавление АТ. Сегодня аспирин является наиболее активно и часто назначаемым препаратом для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); его эффективность доказана многочисленными клиническими испытаниями [1].

В последние годы отмечено, что у ряда больных аспирин обладает менее выраженной антиагрегантной активностью. Это явление известно как резистентность к аспирину. Некоторые исследователи считают более точным термин “неэффективность терапии аспирином”. Резистентность к аспирину определяют как: неспособность аспирина защищать больного от тромботических осложнений; удлинять время кровотечения; подавлять биосинтез ТХА₂; подавлять функции тромбоцитов в одном и более тестов *in vitro* [2].

По данным разных авторов частота определения резистентности к аспирину значительно варьирует – от 5,2 % до 57 %. Такие различия объясняют отсутствием общепринятых критериев и стандартизированных методов выявления резистентности к аспирину. До сих пор недостаточно данных о целесообразности определения резистентности к аспирину в клинических условиях, в т.ч. и у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Существующие рекомендации до настоящего времени не поддерживают рутинное исследование эффективности антитромботической терапии [3].

Варианты резистентности к аспирину

Резистентность к аспирину разделяют на клиническую и лабораторную. О клиническом типе резистентности говорят, когда, несмотря на прием аспирина, происходят тромботические осложнения. Лабораторный тип резистентности к аспирину диагностируется на основании определения функции тромбоцитов *in vitro* на фоне приема АСК [4].

С точки зрения механизмов развития резистентности к аспирину ее делят на истинную и ложную. К первой относят неспособность аспирина подавлять биосинтез ТХА₂, ко второй – неэффективность подавления агрегационной способности тромбоцитов *in vivo* и *in vitro* при достаточном подавлении продукции ТХА₂ [5].

В 2002г была предложена классификация резистентности к аспирину с выделением фармакокинетического, фармакодинамического типов и “псевдорезистентности” (таблица 1). К первому типу (фармакокинетическому) отнесли случаи, когда аспирин подавляет коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов (АТ) и биосинтез ТХА₂ только

in vitro. При фармакодинамическом типе резистентности к аспирину не происходит подавления АТ и синтеза ТХА₂ ни *in vitro*, ни *in vivo*. Термину “псевдорезистентность” соответствует понятие “тромбоксан-независимая агрегация тромбоцитов”, когда при адекватном подавлении биосинтеза ТХА₂ сохраняется высокий уровень АТ [6].

Распространенность резистентности к аспирину и ее клиническое значение мало изучены.

Целью настоящего исследования было изучение распространенности резистентности к аспирину и ее влияния на прогноз у больных с ОКС, а также возможностей ее преодоления. Также изучали влияние генетических факторов, факторов воспаления на частоту развития резистентности к аспирину.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 больных в возрасте > 18 лет: в т.ч. 51 больной с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Диагноз был поставлен на основании ангинозных болей или дискомфорта в груди, сопровождающегося стойкой (> 20 мин) элевацией сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса в сочетании с обязательным повышением уровня маркеров некроза миокарда [7]. Также в исследовании участвовали 49 больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), у которых были диагностированы нестабильная стенокардия (НС) и инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST: ангинозная боль и признаки ишемии миокарда при отсутствии стойкого подъема сегмента ST: стойкая или преходящая депрессия сегмента ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубцов T [7]. Больные поступали в блок интенсивного наблюдения Отдела неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Клинико-демографические характеристики групп (гр.) больных с ОКСпST и ОКСбпST представлены в таблице 2. Гр. не различались между собой по возрасту, а также по наличию классических факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС). Достоверно больший процент мужчин был в гр. ОКСпST, в этой же гр. чаще встречались курящие. В гр. ОКСбпST достоверно чаще отмечались ИМ, перенесенные ранее, а также более высокий уровень холестерина (ХС).

Критерии исключения: непереносимость аспирина; догоспитальное введение тромболитических препаратов и/или нефракционированного гепарина; предшествующий прием антиагрегантов (за исключением больных, получивших аспирин на догоспитальном этапе); прием других препаратов, содержащих АСК; активное внутреннее кровотечение; кардиогенный шок; тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз (например, злокачественные новообразования); развитие ОКС, не связанное с прогрессированием коронарного атеросклероза (анемии, тиреотоксикоз); а также количество тромбоцитов < 200 тыс/мкл (измерение уровня АТ не может быть произведено при таком количестве тромбоцитов согласно рекомендациям производителей анализатора “Биола”).

На догоспитальном этапе аспирин получили 63 % больных с ОКСпST и 82 % больных с ОКСбпST, остальные начали его прием в стационаре. Приверженность лечению аспирином определялась на основании опроса больных в течение всего периода наблюдения.

Таблица 1

Типы резистентности к аспирину

	Чувствительность к аспирину, принимаемому per os		Чувствительность к аспирину, добавляемому in vitro	
	Подавление коллаген-индуцированной АТ	Подавление продукции ТХА2	Подавление коллаген-индуцированной АТ	Подавление продукции ТХА2
Чувствительные	+	+	+	+
Фармакокинетический тип	-	-	+	+
Фармакодинамический тип	-	-	-	-
“Псевдорезистентность”	-	+	-	+

Таблица 2

Клинико-демографические характеристики больных с ОКС

Показатели	ОКСпST n=51	ОКСбпST n=49	p
Возраст (лет) (M±σ)	55,7±10,59	57,6±10,53	0,37
Пол (м)	92 %	76 %	0,03
Курение	71 %	51 %	0,06
Алкоголь	16 %	8 %	0,36
ИМ в анамнезе	12 %	35 %	0,01
АГ в анамнезе	50 %	65 %	0,16
СД	27 %	20 %	0,49
Мультифокальный Атеросклероз	18 %	27 %	0,34
Наследственность	16 %	16 %	1,00
ХС (ммоль/л) (M±σ)	5,7±1,25	6,2±1,18	0,05
ТГ (ммоль/л)			
медиана	1,67	1,75	0,93
Квартили	1,23-2,40	1,29-2,12	
Аспирин на догоспитальном этапе	63 %	82 %	0,05
Резистентность к аспирину, 7 сут.	22 %	4 %	0,01

Таблица 3

Клиническая характеристика больных с ОКСпST, чувствительных и резистентных к аспирину

Показатели	Гр резистентных, n=10	Гр чувствительных, n=41	P
Возраст (лет) (M±σ)	57,8±9,25	55,2±10,90	0,60
Пол (м)	100 %	90 %	0,60
Курение	90 %	66 %	0,20
Алкоголь	40 %	10 %	0,04
ИМ в анамнезе	10 %	12 %	1,00
АГ в анамнезе	40 %	54 %	0,50
СД	40 %	24 %	0,40
Мультифокальный атеросклероз	40 %	12 %	0,06
Наследственность	0 %	20 %	0,3
ХС (ммоль/л) (M±σ)	5,6±1,32	5,8±1,22	0,70
ТГ (ммоль/л) (M±δ)	1,97±1,7	2,21±1,6	0,21
Эритроциты (млн/мкл)	4,73±0,44	4,84±0,49	0,88
Тромбоциты (тыс/мкл)	261,9±61,6	279,9±67,3	0,82
Аспирин догоспитально	70 %	61 %	0,70
ИАПФ	90 %	88 %	1,00
Статины	20 %	22 %	1,00
β-АБ	100 %	98 %	1,00
НПВС	0 %	5 %	1,00

Исследование АТ проводилось всем больным исходно, через 7 сут., 30 сут., а также через 6-8 мес. с момента госпитализации. Кровь забиралась в пробирки с 3,2 % цитратом натрия. Ее доставляли в лабораторию и обрабатывали при комнатной температуре в течение 1 ч после

взятия. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP-platelet rich plasma) кровь центрифугировали 10 мин при 1000 об/мин и температуре 20°C. Затем PRP отбиралась в сухую пробирку. Оставшуюся кровь центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин для получения бед-

ной тромбоцитами плазмы (poor platelet plasma – PPP). Подсчет тромбоцитов проводился в PRP. При уровне тромбоцитов > 600 тыс/мкл, PRP разводилась PPP до необходимого уровня. Уровень оптической АТ измерялся на двухканальном лазерном анализаторе LA 230 НПФ “Биола”, в качестве индуктора использовалась арахидоновая кислота (АК) в концентрации 0,5 мг/дл.

Добавление АК к PRP приводит к продукции ТХА₂, индуцирующего развитие необратимой АТ. На фоне терапии аспирином, который блокирует ЦОГ I типа, нарушая превращение АК в ТХА₂, уровень АТ снижается, меняется форма агрегационной кривой (рисунок 1).

Критерием резистентности к аспирину считали уровень АТ ≥ 20 % на фоне приема препарата. Данный критерий выработан Gum P, et al. 2003 и широко используется многими исследователями [8].

Если на 7 сут. приема аспирина уровень АТ ≥ 20 %, то до принятия решения о целесообразности увеличения дозы препарата проводилось исследование чувствительности к аспирину *in vitro*. Для этого в кювету с PRP добавляли 100 мкг растворенного аспирина и через 15 мин инкубации проводилось повторное измерение АТ. В случае выявления фармакокинетического типа резистентности дозу аспирина увеличивали до 300 мг/сут. При выявлении фармакодинамического типа считалось, что увеличение дозы аспирина нецелесообразно.

Наблюдение за больными осуществлялось в течение года. Учитывались следующие конечные точки: смерть, нефатальный ИМ, ишемический инсульт, повторная госпитализация по поводу ОКС.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов прикладных статистических программ STATISTICA v 6.0 для каждой из непрерывных величин; в таблицах приведены либо среднее (M) и стандартное отклонение (σ), либо медиана и квартили распределения. При сравнении гр. в зависимости от типа распределений анализируемых показателей использованы t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся двусторонний точный критерий Фишера. С использованием бинарной логистической регрессионной модели вычисляли отношение шансов (ОШ) и его доверительные интервалы (ДИ). Значимость регрессии (p) оценивали с помощью метода максимального правдоподобия. Кривые выживаемости Каплана-Мейера оценивали по отсутствию конечных точек в течение периода наблюдения.

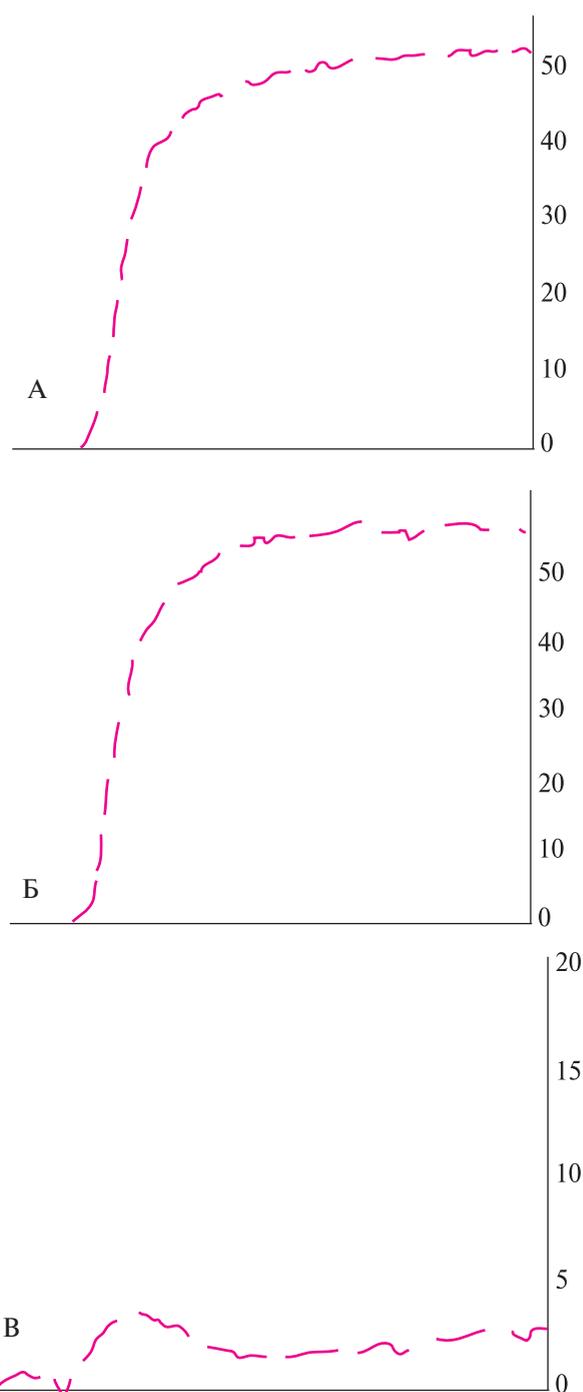
Результаты

Характеристика больных

На 7 сут. терапии аспирином уровень АТ > 20 % был выявлен у 11 % включенных в исследование больных. Причем подавляющее большинство резистентных больных – 10 из 11, оказались в гр. ОКСпСТ (20 %) (p=0,008). Таким образом, в представленной выборке чаще встречались больные, резистентные к аспирину, в гр. ОКСпСТ – ОШ=11,6; ДИ: 1,0-97,0 (p=0,003).

В связи с этим более подробно была проанализирована именно гр. больных с ОКСпСТ.

Клиническая характеристика резистентных и чувствительных к аспирину больных представлена в таблице 3. В гр. резистентных к аспирину было



А. Исходно.

Б. Через 7сут., на фоне терапии аспирином 100 мг/сут.

В. Через 30 сут., на фоне терапии аспирином 300 мг/сут.

Рис. 1 АТ (индуктор – арахидоновая кислота).

больше курильщиков, больных сахарным диабетом (СД), страдающих мультифокальным атеросклерозом, однако эти различия не достигали достоверности. Резистентными к аспирину достоверно чаще были больные, злоупотребляющие алкоголем (p=0,04).

Анализ динамики АТ

Существенные различия между резистентными и чувствительными к аспирину больными были выявлены по динамике АТ за период наблюдения.

Динамика показателей агрегации тромбоцитов у резистентных и чувствительных больных

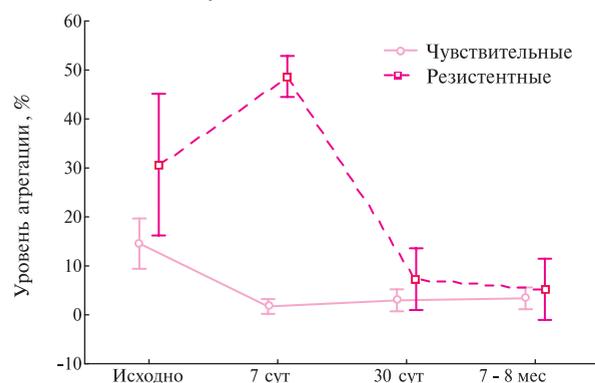


Рис. 2 Динамика показателей АТ у резистентных и чувствительных больных к аспирину больных с ОКСпСТ.

Чувствительность к аспирину устанавливали по уровню АТ на 7 сут. лечения, когда все больные принимали аспирин. Динамика уровня АТ исследовалась в три временных периода: 0 – 7 сут., 7 – 30 сут., 30 сут. – 6-8 мес. после лечения.

У чувствительных больных АТ была ниже исходно, достоверно снижалась в течение первой нед лечения с 14,1 % до 1,3 % ($p=0,016$), а далее практически не изменялась.

В гр. резистентных больных наблюдалось значительное повышение АТ от 26,6 % до 42,8 % через 7 сут. приема стартовой дозы аспирина. Согласно протоколу исследования, после пробы *in vitro* с АСК, при выявлении фармакокинетического типа резистентности доза аспирина была увеличена до 300 мг/сут. Это сопровождалось снижением АТ у 9 из 10 резистентных больных к 30 сут. наблюдения, и только у одного к 6 мес. наблюдения. Повышение средних значений АТ в течение 1-го мес. лечения у резистентных больных было статистически достоверным ($p<0,0001$). Уровень АТ в гр. ОКСпСТ у чувствительных больных был достоверно ниже исходно и через 7 сут. приема аспирина ($p=0,0006$). Затем различия между гр. на 30 сут. и через 6-8 мес. исчезают.

Динамика уровня АТ представлена на рисунке 2.

В качестве гр. сравнения (ГС) дополнительно были включены 10 больных с ОКСпСТ с фармакокинетическим типом резистентности к аспирину. В этой гр. доза аспирина не увеличивалась. Клиническая характеристика представлена в таблице 4. Значимых различий между обеими гр. резистентных больных не было.

Несмотря на то, что в ГС доза аспирина не была увеличена, АТ снижалась к 30 сут. наблюдения, и продолжала снижаться к концу периода наблюдения. Исходный уровень АТ в ГС составил 21,2 %, в основной группе (ОГ) 26,6 % ($p=0,90$); к 7 сут. – 50,1 % (в ОГ 48,6 %; $p=1,00$); через месяц уровень АТ в ГС был недостоверно выше 12,9 % vs 7,3 % в ОГ ($p=0,10$). К концу периода наблюдения в ГС АТ

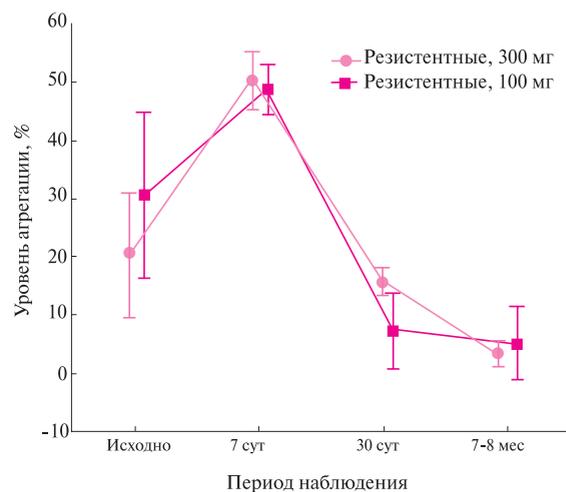


Рис. 3 Динамика АТ у резистентных больных, получавших 100 мг и 300 мг/сут аспирина.

снижалась до 3,9 % (в исследуемой группе – 5,2 %; $p=0,08$). Таким образом, в ГС у всех больных АТ снизилась, несмотря на то, что больные продолжали принимать аспирин в прежней дозе (100 мг).

Кривые АТ у резистентных больных, получавших аспирин в дозе 100 мг и 300 мг, были сопоставимы и не различались достоверно (рисунок 3).

Влияние резистентности к аспирину на прогноз у больных с ОКС

Согласно проведенному анализу, у больных, резистентных к аспирину, прогноз для жизни хуже, чем у чувствительных, однако достоверности эти различия не достигали (рисунок 4).

В гр. резистентных больных неблагоприятные события происходили в 50 % ($n=5$) и у 15 больных (37 %) в гр. чувствительных. Следует отметить, что у одного пациента, у которого не произошло снижения уровня АТ до уровня < 20 % к 30 сут. после увеличения дозы аспирина, в течение года произошел нефатальный ИМ.

В контрольной гр. резистентных больных, получавших 100 мг аспирина в течение всего периода наблюдения, неблагоприятные события произошли в 48 % случаев, что сравнимо с исследуемой гр.

Обсуждение

По данным литературы частота выявления резистентности к аспирину составляет от 5 % до 56 % [8-10].

В исследовании [8] 5,5 % больных ($n=326$) были резистентными к аспирину. Это были больные со стабильным течением ИБС на терапии аспирином 325 мг/сут. Методом исследования функции тромбоцитов была оптическая агрегатометрия. В настоящей работе был использован аналогичный критерий (уровень АТ с АК > 20 % на фоне терапии аспирином).

В этой работе оказалось, что большинство резистентных к аспирину больных принадлежало к

Таблица 4

Показатели	300 мг аспирина, n=10	100 мг аспирина, n=10	P
Возраст (лет) (M±σ)	57,8±9,25	58,4±8,28	0,90
Пол (м)	100 %	90 %	0,60
Курение	90 %	92 %	1,00
Алкоголь	40 %	32 %	1,00
ИМ в анамнезе	10 %	20 %	0,70
АГ в анамнезе	40 %	35 %	0,90
СД	40 %	50 %	0,10
Мультифокальный атеросклероз	40 %	42 %	1,00
Наследственность	0 %	5 %	0,30
ХС (ммоль/л) (M±σ)	5,6±1,32	5,5±1,09	0,90
ТГ (ммоль/л) (M±δ)	1,97±1,7	1,54±1,5	0,80
Эритроциты (млн/мкл)	4,73±0,44	4,80±0,45	0,91
Тромбоциты (тыс/мкл)	261,9±61,6	259,9±64	1,00
Аспирин догоспитально	70 %	80 %	0,90
ИАПФ	90 %	90 %	1,00
Статины	20 %	15 %	0,90
β-АБ	100 %	100 %	1,00
НПВС	0 %	10 %	0,90

группе ОКСпST: 20 % vs 2 % при ОКСбпST ($p=0,008$). В одной из работ уже приводились данные о том, что резистентность к аспирину ассоциировалась с развитием ИМ у больных ИБС [11].

В исследовании [8] неадекватный ответ на прием аспирина достоверно часто наблюдался у женщин и у пожилых, и редко среди курильщиков. Напротив, в недавно проведенном исследовании была выявлена связь между курением и развитием резистентности к аспирину, была показана связь между резистентностью к аспирину; мужским полом и курением [12]. В настоящем исследовании среди резистентных к аспирину чаще встречались курящие и злоупотребляющие алкоголем. Есть основания предполагать взаимосвязь между СД и развитием резистентности к аспирину. Было показано, что если у больных с диабетической ангиопатией отмечается ускоренная продукция новых тромбоцитов с повышенным синтезом ТХА₂, то стандартная доза аспирина оказывается недостаточной. Более низкие дозы препаратов с замедленным высвобождением АСК в большей степени подавляли АТ [13]. В исследовании [14] у больных СД 2 типа (СД-2) и неадекватным контролем уровня гликемии аспирин был менее эффективен. В работе была отмечена тенденция к большей частоте СД у резистентных к аспирину больных: 40 % и 24 %, соответственно.

При выявлении резистентности проводили пробу с аспирином *in vitro*. У большинства больных наблюдался фармакокинетический тип. Механизмом развития такого типа резистентности к аспирину является изменение биодоступности аспирина, и как следствие, нарушение его кинетики. У больных после операции КШ, в основном, наблюдался фармакодинамический тип резистентности к аспирину [15].

Еще 10 резистентным больным доза аспирина не увеличивалась, тем не менее, АТ снижалась к 30 сут. у большинства больных.

9 больным с периферическим атеросклерозом увеличивали дозу аспирина до 300 мг/сут. и 9 назначали комбинацию аспирина и клопидогрела: в I гр. удалось преодолеть резистентность к аспирину у 4 больных (метод контроля — время кровотечения), а во II — у 6 [16]. Назначение высоких доз аспирина — до 1200 мг/сут. подавляло АТ, но значительно увеличивались ПЭ — до 20 % [17].

В гр. резистентных больных, где доза аспирина не увеличивалась, с течением времени происходит снижение уровня АТ, что свидетельствует, что чувствительность тромбоцитов к аспирину может с течением времени восстанавливаться.

В ряде работ было показано, что резистентность к аспирину влияет отрицательно на прогноз у больных ИБС. В исследовании [18] отмечено, что у боль-

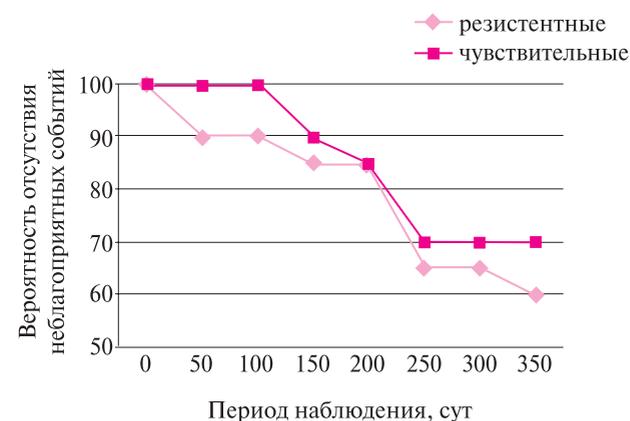


Рис. 4 Кривая выживаемости в гр чувствительных и резистентных к аспирину больных с ОКСпST ($p=0,2$).

ных ИБС и ОИМ с резистентностью к аспирину отмечалось недостоверное увеличение количества неблагоприятных событий: повторный ИМ, коронарная смерть. В приводившемся ранее исследовании [8] отмечалось 4-кратное увеличение риска серьезных сосудистых событий у больных с резистентностью к аспирину. Резистентность к аспирину являлась предиктором неблагоприятного прогноза у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Опубликована работа, в которой показано, что нежелательные события происходили у 40 % больных, резистентных к аспирину по сравнению с 4,4 % у чувствительных к аспирину [19]. В другой работе изучались больные с перемежающейся хромотой, в 8 % случаев отмечалась реокклюзия после транслюминальной коронарной ангиопластики (ТКА). Из этих 8 % все больные были резистентны к аспирину [20].

В работе прогноз у больных, резистентных к аспирину был несколько хуже, чем у чувствительных. В контрольной гр. резистентных больных, в которой не увеличивали дозу аспирина, количество неблагоприятных эффектов было сопоставимо с таковой в исследуемой гр. Так, увеличение дозы аспирина до 300 мг/сут у резистентных больных не приводило к улучшению прогноза.

Литература

1. Awtry EH, Lescalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-18.
2. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *Thromb Haemost.* 2003; 1: 1710 – 3.
3. Hankey GL, Eikelboom J. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606-17.
4. Hennekens CH, Shlor K, Weisman S, et al. Terms and conditions. Semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation* 2004; 110: 1706-8.
5. Halushka MR, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effect of aspirin? Could it be thromboxan A2? *Circulation* 2002; 105: 1620-2.
6. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, et al. Towards definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37-40.
7. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации Комитета экспертов ВНОК.
8. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Prospective, blinded determination of the natural history of the aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC* 2003; 41: 961-5.
9. Tarjan J, Salamon A, Jager R, et al. The rate of ASA non – responders among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary ASA prophylaxis. *Orv Hetil.* 1999; 240 (42): 2334-43.
10. Chen W-H, Lee P-Y, William Ng, et al. Aspirin resistance is associated with high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *JACC* 2004; 43: 1122-6.
11. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27: 647-54.
12. Hung J, Lam JY, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92: 2432-6.
13. DiMinno, Silver MJ, Cerbone AM, et al. Trial of repeated low dose aspirin in diabetic angiopathy. *Blood* 1986; 68: 886-91.
14. Watala C, Pelligrini F, Pluta J, et al. Reduced sensitivity of platelets from diabetes mellitus type 2 to aspirin – its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004; 113: 101-13.
15. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evolution of platelet aspirin resistance after coronary bypass surgery. *Circulation* 2003; 108: 542-7.
16. Wong S, Appelberg M, Ward C, et al. Aspirin resistance in cardiovascular disease: A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 27: 456-65.
17. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331-6.
18. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, et al. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Research* 2002; 108: 37-42.
19. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstadt IW. Two – year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 78: 1003-7.
20. Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral artery angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003-7.

Поступила 29/04-2010

Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (часть I)

М.Г. Бубнова^{1*}, Д.М. Аронов¹, Р.Г. Оганов¹, О.Г. Рудоманов², А.С. Путылина² (от имени исследователей)

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия; ²ПАО «Лаборатории Сервье»

Clinical characteristics of stable angina patients and their treatment strategies in real-world clinical practice. A Russian PERSPECTIVE Study (Part I)

M.G. Bubnova^{1*}, D.M. Aronov¹, R.G. Oganov¹, O.G. Rudomanov², A.S. Putylina² (on behalf of the study investigators)

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Servier Laboratories

Цель. Изучить степень выполнения программы вторичной профилактики у больных стабильной стенокардией в реальной практике и определить адекватность ведения пациента в соответствии с российскими и международными рекомендациями в рамках клинико-эпидемиологического исследования ПЕРСПЕКТИВА.

Материал и методы. В программе принимали участие врачи (n=277) общей практики и кардиологи. В первой части исследования проанализированы амбулаторные карты 2768 пациентов с окончательным диагнозом стабильная стенокардия (СтСт).

Результаты. У больных СтСт отмечается высокая распространенность коронарных факторов риска (ФР). Средние уровни артериального давления, липидов и липопротеидов крови, величина индекса массы тела, частота сердечных сокращений значительно превышают рекомендуемые целевые значения для пациентов высокого риска. В то же время обозначились первые признаки улучшения клинического течения СтСт в виде меньшего количества приступов, принимаемых таблеток нитроглицерина и сдвига в сторону I и II функциональных классов. Произошли качественные изменения в структуре назначаемых больным СтСт антиангинальных, антиагрегационных и гиполипидемических препаратов.

Заключение. Необходимы дальнейшая качественная оптимизация ведения пациента со СтСт в условиях реальной клинической практики и улучшение назначаемого лечения с учетом общепризнанных рекомендаций.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, вторичная профилактика, факторы риска, терапия.

Aim. In a clinical and epidemiological study PERSPECTIVE, to investigate the secondary prevention implementation among stable angina patients in real-world clinical practice, and to evaluate compliance to Russian and international clinical guidelines on stable angina management.

Material and methods. The study involved general practitioners and cardiologists (n=277). In the first part of the PERSPECTIVE Study, the data from out-patient medical histories (2768 patients with verified diagnosis of stable angina, SA) were analysed.

Results. In SA patients, the prevalence of coronary risk factors (RFs) was high. The mean levels of blood pressure, blood lipids and lipoproteins, body mass index, and heart rate were substantially higher than the recommended target levels. At the same time, some positive changes in the clinical course of SA were observed, such as reduced incidence of angina attacks, decreased number of administered nitroglycerine tablets, and increased prevalence of Functional Class I-II SA. The qualitative changes in prescribed medications, including antianginal, anti-aggregant, and lipid-lowering agents, were also observed.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru
Тел.: (495) 624-01-15

[¹Бубнова М.Г. (*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник лаборатории сочетанной патологии, ¹Аронов Д.М. — руководитель лаборатории сочетанной патологии, ¹Оганов Р.Г. — директор, ²Рудоманов О.Г. — менеджер по кардиологическим препаратам, ²Путылина А.С. — менеджер по препарату].

Conclusion. The results obtained point to the need for further improvement of SA management in real-world clinical practice and for optimization of pharmaceutical therapy, in accordance with modern Russian and international clinical guidelines.

Key words: Stable angina, secondary prevention, risk factors, therapy.

Стабильная стенокардия (СтСт) — основное проявление хронически протекающей ишемической болезни сердца (ИБС). СтСт встречается у 0,5-1 % женщин в возрасте 45-54 лет, а в возрасте 65-74 лет — до 15 %, а у мужчин — в 2-5 % и 20 %, соответственно. В большинстве европейских стран распространенность СтСт составляет 20-40 тыс. на 1 млн. населения [1]. В России по эпидемиологическим данным ~10 млн. человек трудоспособного возраста страдает ИБС [2]. Стенокардия как первая манифестация ИБС встречается у 50 % больных.

Смертность больных СтСт составляет ~ 2 % в год, у 2-3 % больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда (ИМ). Больные с диагнозом СтСт умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица без ИБС. Мужчины, страдающие СтСт, в среднем живут на 8 лет меньше по сравнению с теми, у кого эта болезнь отсутствует (данные ГНИЦ ПМ).

В 2001г завершилось крупное, многоцентровое исследование АТР (Angina Treatment Patterns)-Survey, проводимое в 9 странах Европы, в т.ч. в 18 центрах РФ [3]. Это исследование позволило объективно оценить состояние клинической практики в условиях амбулаторного наблюдения за больными СтСт. Среди российских пациентов, страдающих СтСт, преобладает стенокардия II и III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов [4]. В России больных с III ФК в ~ 2 раза больше, чем в других странах-участниках АТР-Survey. В то же время эффективность лечения больных СтСт была хуже, чем в европейских клинических центрах. Результаты АТР-Survey выявили значительные проблемы в ведении больных СтСт, особенно в РФ, адекватности их лечения и профилактики.

Какие изменения произошли за последние годы в клинической оценке пациента со СтСт и подходах к лечению ИБС? Каков современный “облик” больного стенокардией? С целью получения достоверной информации о состоянии вторичной профилактики ИБС у больных СтСт и ответа на вышеперечисленные и другие вопросы было инициировано Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (Перспектива антиангинальной терапии в России. Предуказ МВ в комплексной вторичной профилактике у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями). Это исследование состоит из двух частей: аналитической (опроса врачей и анализа амбулаторных карт пациентов) и клинической (продолжающейся).

Основными задачами I части исследования были:

- изучение степени (ст.) выполнения программы вторичной профилактики у больных СтСт в реальной практике здравоохранения РФ;

- исследование принципов постановки диагноза, выявление наиболее распространенных методов диагностики СтСт и оценка адекватности медикаментозного лечения врачами общей практики и кардиологами;

- анализ изменения подходов к клинической оценке и лечению больных СтСт за прошедшие 9 лет с момента завершения АТР-Survey и их сравнение.

В рамках исследования планировалось уточнить характер и объем медикаментозной и немедикаментозной помощи больным СтСт с сопутствующими заболеваниями и синдромами, а также выяснить ст. их соответствия современным международным и российским клиническим рекомендациям. Особое внимание следует обратить на перспективы антиангинальной терапии в РФ и возможность улучшения качества жизни (КЖ) больных СтСт.

Материал и методы

Аналитическая часть исследования ПЕРСПЕКТИВА проводилась осенью-зимой 2009г. В программе принимали участие врачи (n=277) общей практики и кардиологи амбулаторно-поликлинического звена из разных регионов РФ. В рамках I части исследования ПЕРСПЕКТИВА был проведен анализ амбулаторных карт пациентов с окончательным диагнозом стабильная стенокардия.

Каждый врач включал в первую часть исследования по 10 больных, последовательно пришедших к нему на прием. При этом не было никаких других ограничений. Всего в данном исследовании приняло участие 2768 пациентов со СтСт.

В основу исследования ПЕРСПЕКТИВА были положены методы отбора пациентов, врачей и регионов, которые применялись в Российской части исследования АТР-Survey.

При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квантилей и ранговых статистик и т. д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$. Были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM, обобщенный линейный анализ. Статистический анализ был выполнен в ГНИЦ ПМ к.ф.-м.н. Деевым А.Д.

Результаты

Основные характеристики пациентов.

Возраст больных СтСт составил 37-84 года (средний возраст $62,04 \pm 0,10$). Из этих больных

> 65 лет было 27 %. Большинство (73 %) пациентов со СтСт относились к группе (гр.) трудоспособного возраста, из них 27,5 % < 45 лет. Среди включенных в исследование было больше мужчин (53,5 %), чем женщин (46,5 %).

Инвалидность имели 60,9 % больных, из них у 29,2 % была I-II гр неработающие, а у 31,3 % — III гр и частично II гр инвалидности с правом работы в особо созданных условиях. По данным индивидуальных карт среди инвалидов продолжали работать 1179 (43,3 %) пациентов. Общее количество работающих составило — 82,4 %. При этом преимущественно физическим трудом занимались 527 (21,4 %), а преимущественно умственным трудом — 1047 (42,5 %) пациентов.

У 1506 (55,4 %) пациентов, вошедших в эпидемиологическую часть исследования ПЕРСПЕКТИВА, в семье были случаи раннего развития ИБС у близких родственников.

В прошлом курили, но отказались от этой привычки 22,1 % пациентов и никогда не курили — 59,4 %. Те, кто бросил курить, сделали это в среднем за 12,1±1,3 года до начала исследования. В настоящее время продолжают курить 18,5 % пациентов. Продолжительность курения составляет в среднем 19,95±1,03 лет, из них мужчины курят дольше (20,14±1,04 лет), чем женщины (14,27±1,27 лет). Курящие больные выкуривают в среднем 17,24±0,63 сигарет в день.

Диагноз артериальной гипертонии (АГ) поставлен у 91,3 % пациентов, из них у 89,5 % мужчин и 93,6 % женщин. Длительность АГ — 12,3±0,8 лет. Количество пациентов с 1 ст. АГ было 6,0 %, 2 ст. АГ — 57,8 %, 3 ст. АГ — 36,2 %.

Средние показатели уровней артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), веса тела, индекса массы тела (ИМТ), липидного спектра крови больных, включенных

в исследование, представлены в таблице 1 (в сравнении с исследованием АТР-Survey). У современного пациента со СтСт средние уровни АД выше целевого (целевое значение <140/90 мм рт.ст.). Величина ИМТ находится в диапазоне избыточной и сочетается с абдоминальным типом ожирения, о чем свидетельствует значение окружности талии (ОТ): в норме ОТ у мужчин < 94 см и у женщин < 80 см.

В среднем по гр. у больных ИБС показатели атерогенных липидов и липопротеидов выше целевых значений: концентрация общего холестерина (ОХС) на 20 % (цель < 4,5 ммоль/л), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — на 30 % (цель < 2,5 ммоль/л) и на 44 % (цель < 2,0 ммоль/л, а триглицеридов (ТГ) — на 9,6 % (цель < 1,7 ммоль/л).

Среди больных СтСт 582 пациента (21,6 % от числа участников исследования) страдали сахарным диабетом (СД). Длительность СД у пациентов составила в среднем 5,9±0,32 лет. Причем у большинства пациентов (97,6 % от всех) диагностировали СД 2 типа (СД-2).

По данным индивидуальных карт у 2090 (75,6 %) пациентов течение СтСт было осложнено хронической сердечной недостаточностью (ХСН). ХСН была не тяжелая и преимущественно I ФК — 32,3 % и II ФК — 60,6 % пациентов согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). Только 141 (7,1 %) пациент имел III ФК. Основные предъявляемые жалобы — утомляемость (82,2 %), одышка (83,4 %) и отеки на ногах (37,8 %). Однако следует заметить, что по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов со СтСт была нормальной (57,82±0,67 %).

Количество пациентов, перенесших хотя бы один ИМ, до начала исследования составляло

Таблица 1

Динамика основных характеристик больных СтСт в исследованиях АТР-Survey (РФ, 2001г) и ПЕРСПЕКТИВА (РФ, 2010г)

Показатели	АТР- Survey (РФ) (n=1653)	ПЕРСПЕКТИВА (РФ) (n=2768)
Возраст, лет	60,7±0,24	62,04±0,10
САД, мм рт.ст.	145±0,5	146 ±1
ДАД, мм рт.ст.	88±0,4	88 ± 0,7
ЧСС, уд/мин.	72,8±0,2	73,8 ± 0,9
Вес, кг	78,9±0,3	80,8 ± 0,9
ИМТ, кг/м ²	27,9±0,1	28,3 ± 0,3
ОТ, см		
Мужчины		94,3 ± 0,9
женщины		90,3 ± 1,9
ОХС, ммоль/л	5,58±0,03	5,64±0,09
ХС ЛНП, ммоль/л	3,96±0,09	3,57-0,08
ТГ, ммоль/л	1,74±0,06	1,88±0,04
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23±0,04	1,28±0,03

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

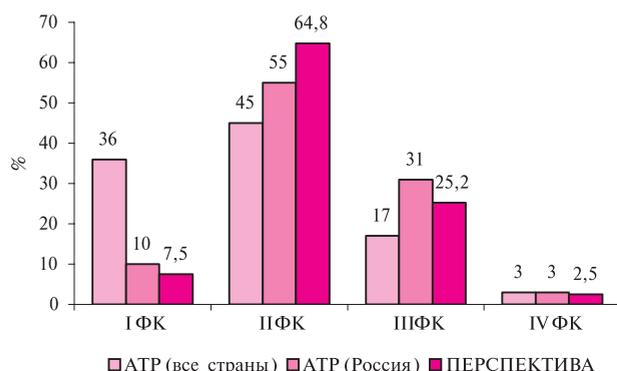


Рис. 1 Динамика ФК стенокардии в исследованиях АТР-Survey (все страны), АТР-Survey (РФ) и ПЕРСПЕКТИВА (РФ).

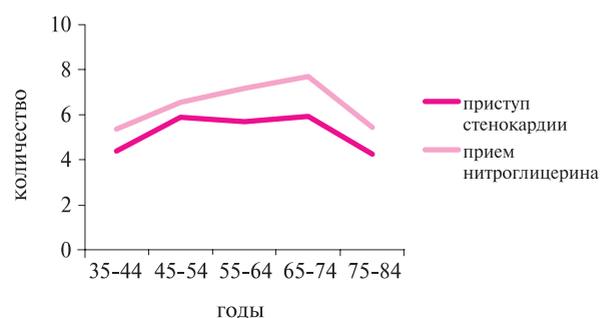


Рис. 2. Количество приступов стенокардии и принятых таблеток Нтг в нед. при разных возрастных категориях в исследовании ПЕРСПЕКТИВА.

1145 человек (41,4 %). При этом 2/3 перенесенных ИМ приходилось на мужчин (70,3 % vs 29,7 % женщин). 2 ИМ в анамнезе имели 23 % пациентов. До начала исследования хотя бы один инсульт перенесли 7,6 % больных.

Длительность СтСт у пациентов, вошедших в эпидемиологическую часть исследования ПЕРСПЕКТИВА, составила $8,2 \pm 0,6$ лет. Самая ранняя диагностика СтСт была зафиксирована в индивидуальной карте пациента в 1993г в возрастной гр. 75-84 года, а самый поздний диагноз СтСт был поставлен в 2006г в гр. пациентов 35-44 лет. Средний ФК стенокардии у пациентов был $2,17 \pm 0,04$; при этом I ФК — 7,5 %, II ФК — 64,8 %, III ФК — 25,2 % и IV ФК — 2,5 % (рисунок 1).

Обращает на себя внимание уменьшение количества приступов стенокардии за прошедшие годы. Среднее число приступов стенокардии в нед. за последний мес. перед включением пациента в исследование составило $5,02 \pm 0,16$. На рисунке 2 представлено среднее число приступов стенокардии в разных возрастных группах. Меньшее количество приступов было в гр. < 45 лет и > 75 лет, тогда как у лиц среднего и пожилого возраста (45-74 лет) их количество превышало среднее по гр. ($5,84 \pm 0,28$). < 5 приступов стенокардии в нед. за последний мес. имели 58,3 %, а ≥ 10 приступов — 17,7 %. У лиц,

перенесших ИМ, количество приступов стенокардии в нед. было больше ($6,31 \pm 0,19$).

Количество принятых для купирования приступа стенокардии таблеток нитроглицерина (Нтг) в нед. за последний мес. до включения составило в среднем $6,21 \pm 0,42$ и колебалось в разных возрастных гр. (рисунок 2). Причем за последний мес. ≥ 5 таблеток Нтг в нед. для купирования приступа стенокардии принимали 48,6 % больных, из них 25,8 % больным требовалось ≥ 10 таблеток Нтг.

Только у 43,2 % пациентов со СтСт проводилось обследование на выявление поражения других, помимо коронарных (КА) артерий. В частности, у 616 (51,5 %) из числа обследованных (или 23,2 % от всех включенных) по данным ультразвукового доплерографического обследования имелись изменения атеросклеротического характера в сонных артериях (СА). Заболевание периферических сосудов (артерий ног) диагностировали у 577 (48,2 %), что составило 20,2 % от всех вошедших в ПЕРСПЕКТИВУ. При этом, из обследованных атеросклероз СА чаще встречался у женщин (69,6 %), чем у мужчин (54,1 %), тогда как поражение артерий ног, наоборот, чаще у мужчин (62,5 %), чем у женщин (44,3 %). У 22 (1,8 %) пациентов была обнаружена аневризма брюшного отдела аорты. Количество пораженных артерий другой локализации увеличивалось с возрастом: от $20,7 \pm 4,9$ % в возрасте 35-44 лет

Таблица 2

Основные классы препаратов у больных СтСт в исследованиях АТР-Survey (РФ, 2001г) и ПЕРСПЕКТИВА (РФ, 2010г)

Препараты, %	АТР- Survey (РФ) (n=1653)	ПЕРСПЕКТИВА (РФ) (n=2768)
Антиагреганты	89,8	82,7
Пролонгированные нитраты	87,3	53,3
β -АБ	67,8	78,5
ИАПФ	77,1	74,7
БРА	0,24	9,5
АК	35,6	31,3
Гиполипидемические препараты	17,1	72,7
Статины	10,8	71,8
Метаболическая (цитопротекторная) терапия	23,9	34,5

до $71,9 \pm 6,5$ % в возрасте 75–84 лет. Следует заметить, что у большинства (56,8 %) пациентов СтСт обследование периферических артерий вообще не производилось.

Общие подходы к лечению пациентов

За год, предшествующий включению в исследование ПЕРСПЕКТИВА, больной СтСт посещал участкового врача в среднем $6,8 \pm 0,2$ раз. При этом мужчины бывали на приеме у врача несколько реже ($6,5 \pm 0,2$), чем женщины ($7,1 \pm 0,3$). Количество посещений участкового врача увеличивалось с возрастом пациента. За последний год перед включением пациента в ПЕРСПЕКТИВУ к участковому врачу не обращалось только 1,3 % больных СтСт, обращались редко (1–3 раза в год) — 25,4 %, а > 7 раз в год — 41,7 % больных.

За последний год перед включением в исследование были госпитализированы хотя бы 1 раз 50 % пациентов, 2 раза — 16,3 % > 2 раз — 4,8 %. Максимальное количество госпитализаций за последний год составило 6 раз у 3 пациентов с ИБС. Обострение ИБС и ее осложнения явились причинами госпитализации 1362 (58,3 %) больных за последний год, из них чаще госпитализировали мужчин (59,4 %), чем женщин (40,6 %).

При посещении врача практически большинство (99 %) пациентов со СтСт получали рекомендации по изменению образа жизни и приему лекарственных препаратов (записи в индивидуальных картах). Рекомендации по изменению характера питания получили 97,4 % пациентов. Чаще эти рекомендации предоставлялись в письменной форме (84,6 %), чем устно. Большинству (93,4 %) пациентов рекомендовали регулярно заниматься физическими упражнениями. К сожалению, рекомендацию отказаться от курения получили лишь 28,8 % пациентов: 17,5 % в письменном виде и 11,5 % в устной форме.

Большинству (96,1 %) пациентов врачи указывали на необходимость контроля уровня АД дома. Рекомендации по контролю стенокардии в виде подсчета возникающих приступов получали 91,2 % и чаще в устной форме (53,2 %). Врачи делали несколько реже акцент на целесообразность подсчета пациентом принимаемых таблеток НТГ: рекомендации были даны 80,3 % пациентов.

Практически все больные СтСт (99,5 %) получали лекарственную терапию. При назначении препарата врачи инструктировали большинство пациентов (93,3 %) по их правильному приему. При этом инструкция предоставлялась врачами чаще в письменной форме (58,7 %).

Среднее количество всех принимаемых больными ИБС препаратов составило $4,56 \pm 0,06$. Практически все пациенты получают антиангинальные препараты (91,7 %) в среднем $2,06 \pm 0,06$ препарата. Причем для лечения стенокардии чаще применялась комбинация препаратов (68,4 %), чем монотерапия (рисунок 3).

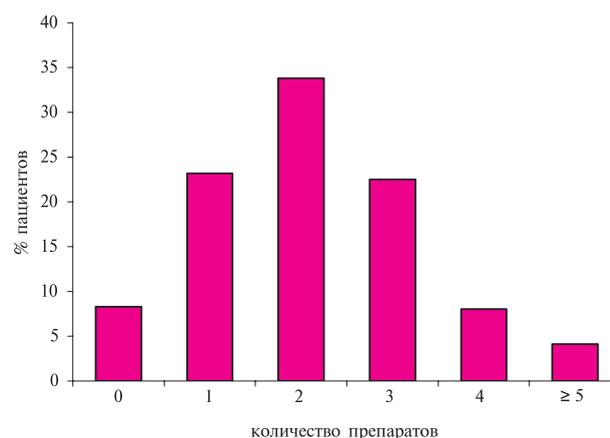


Рис. 3 Количество антиангинальных препаратов, принимаемых больными СтСт в исследовании ПЕРСПЕКТИВА.

Среди препаратов, предназначенных для лечения больного ИБС, чаще других (78,5 %) назначались β-адреноблокаторы (β-АБ), далее пролонгированные нитраты (53,3 %), реже антагонисты кальция (АК) (таблица 2). Антиангинальная терапия у больных СтСт в 34,6 % случаев (т. е. практически у каждого третьего) усиливалась цитопро-тективным препаратом — триметазидином МВ. Препарат триметазида МВ (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) был одним из самых часто назначаемых; его получали 33,2 % от всех включенных в исследование. Согласно современным рекомендациям триметазидин МВ показан к назначению больным СтСт на любом этапе вторичной профилактики для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (β-АБ, АК или нитратов), а также в качестве альтернативы им при их непереносимости или противопоказаниях к применению [2,5].

В качестве антигипертензивных препаратов (АГП), а также при наличии дисфункции ЛЖ вследствие перенесенного ИМ врачи преимущественно выбирали (74,7 % пациентов) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Из всех ИАПФ чаще других (32,9 % от всех назначений) назначали периндоприл (Престариум А той же фирмы). 10,2 % пациентов от общего числа получали диуретики (Д), среди которых врачи отдали предпочтение индапамиду (6,5 % пациентов от общего числа).

Гиполипидемические препараты среди больных ИБС использовали 2013 пациентов (72,7 %). Преимущественно это были статины, их принимали 71,8 % больных. Из других препаратов больным СтСт назначали сердечные гликозиды (n=78) и антиаритмические препараты (n=172).

Эндоваскулярное вмешательство (коронарная ангиопластика без и со стентированием) было выполнено 9,55 % пациентам (от всех включенных в исследование), из них чаще мужчинам (7,6 %), чем женщинам (2 %). Коронарное шунтирование как

метод лечения стенокардии применялось у 5,3 % пациентов, чаще у мужчин.

Обсуждение

Успех лечения и улучшения прогноза жизни больных ИБС напрямую связан с активным внедрением в клиническую практику эффективных методов диагностики этого заболевания и интенсификацией терапии. Для своевременного выявления ИБС у пациента и последующего адекватного его лечения важно иметь объективное представление о популяции людей, страдающих этим заболеванием. Учитывая высокую распространенность ИБС, оптимизация методов ее диагностики и профилактики как на доклинической стадии, так и на стадии клинического проявления болезни, безусловно, даст заметный позитивный результат. Однако, после исследования АТР-Survey (РФ) других исследований, всесторонне оценивающих большую, хотя и неселективную когорту больных ИБС, на этапе внедрения в кардиологическую практику новых диагностических технологий и подходов к лечению, не проводилось.

Результаты, полученные в исследовании ПЕРСПЕКТИВА позволили выявить определенные недостатки ведения пациента высокого риска в условиях практического звена здравоохранения, а также обнажили ряд серьезных проблем, без решения которых сложно судить о качественной трансформации методов вторичной профилактики.

За прошедшие 9 лет с момента проведения АТР-Survey (РФ) средний возраст пациента со СтСт практически не изменился (АТР — $60,7 \pm 0,24$ года vs ПЕРСПЕКТИВА — $62,04 \pm 0,10$ года). В то же время в ПЕРСПЕКТИВА преобладали больные < 65 лет (73 %), тогда как в исследовании АТР их число было несколько меньшим (62,4 %). Сегодня наметилась тенденция “омоложения” когорты пациентов с ИБС, очевидно, как следствие более раннего развития атеросклероза. Поэтому важно помнить, что современный пациент со СтСт — это часто человек трудоспособного возраста.

Одной из важных причин активного развития атеросклероза и его осложнений (стенокардии) является достаточно высокий процент распространения коронарных ФР. Хорошо известно, что наследственность — один из значимых ФР развития ИБС. В ПЕРСПЕКТИВЕ больший процент пациентов со СтСт с отягощенной по ИБС наследственностью (55,4 % vs 48,03 % в АТР-Survey РФ). Другая серьезная проблема для когорты пациентов со СтСт — избыточный вес или ожирение, ухудшающие течение ИБС. Однако, ни один из пациентов в исследовании ПЕРСПЕКТИВА не получал терапию, корригирующую нарушения жирового обмена.

Процент курящих практически не изменился за прошедшие годы: 18,5 % в ПЕРСПЕКТИВЕ, 19 %

в ПРИМЕ (ПРЕдуктал модифицированного высвобождения в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших Инфаркт Миокарда) и 21,2 % в АТР-Survey [5]. Тревожит факт большего среднего количества выкуриваемых в день сигарет в ПЕРСПЕКТИВЕ (27,24 vs 13,3 в АТР-Survey).

Количество пациентов со СтСт и, имеющих АГ, за прошедшие годы не стало меньше, напротив, наметилась тенденция к их увеличению с 81,2 % в исследовании АТР-Survey 2001г до 87,2 % пациентов в исследовании ПРИМА 2007г и до 91,3 % в исследовании ПЕРСПЕКТИВА 2010г. Чаще отмечается более тяжелое течение АГ. Несмотря на прием большинством (88,8 %) пациентов в исследовании ПЕРСПЕКТИВА нескольких АГП, уровни среднего артериального давления (АД) (средние 146/88 мм рт. ст.) превышали рекомендуемые сегодня целевые значения. В исследовании ОСКАР (Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг.) В 2006г среди пациентов с ИБС АГТ также получало большинство (87,2 %), но средние уровни АД оставались повышенными (146/89 мм рт.ст.) [6]. Следует заметить, что значения АД у пациентов в ПЕРСПЕКТИВЕ были схожи с таковыми в АТР (таблица 1).

За прошедший период времени средняя ЧСС у больного СтСт остается выше рекомендуемой (> 60 уд/мин). При этом в ПЕРСПЕКТИВЕ 2428 (87,7 %) пациентов со СтСт принимали препараты, влияющие на синусовый ритм и проводящую систему (т. е. β -АБ, ингибитор I_f ионных каналов, недигидропиридиновые АК или др.).

За 9 лет с момента исследования АТР у пациентов с ИБС не отмечено существенной динамики в средних уровнях липидов и липопротеидов крови: эти уровни намного превышают рекомендуемые сегодня целевые значения. У большинства пациентов (75,7 %) ОХС определяли в течение года, причем у 20,7 % пациентов — 1 раз в 1-3 мес., а у 50,2 % в 4-6 мес. Очевидно, что причина неэффективности современной гиполипидемической терапии в РФ кроется в отсутствии титрования назначаемых доз препаратов. Поскольку в ПЕРСПЕКТИВЕ гиполипидемические препараты в течение последнего года получали 72,7 % пациентов, из них 71,8 % — статины. Это существенно превышает процент их назначения в сравнении с другими исследованиями, которые проводились в РФ в предыдущие годы.

В исследовании ПЕРСПЕКТИВА наметилась тенденция к увеличению (до 21,6 %) количества пациентов со СтСт, страдающих СД vs 15,3 % в АТР-Survey, РФ, что приближается к количеству диабетиков в Европейском исследовании АТР-Survey (24,8 %). Это подтверждается и исследованием ОСКАР, где СД диагностировали практически у каждого 5 больного ИБС.

Количество пациентов с СН в ПЕРСПЕКТИВЕ практически не отличалось от недавно завершено-го российского исследования ПРИМА 2007г — 75,6 % vs 76,0 %, соответственно, но это выше, чем в АТР-Survey РФ (61,4 %). Однако, у пациентов со СтСт в ПЕРСПЕКТИВЕ, где процент пациентов, перенесших ИМ, был значительно ниже; тяжелая стадия ХСН (III ФК по NYHA) встречается достаточно редко. В то же время правомерен и открыт вопрос: на чем основываются чаще врачи в реальной практике при постановке диагноза ХСН?

В исследовании ПЕРСПЕКТИВА ИМ в анамнезе имело меньшее количество пациентов со СтСт, чем в АТР-Survey (41,4 % vs 52,1 %). Следует подчеркнуть, что в Европейских странах, включенных в исследование АТР-Survey, процент пациентов, перенесших ИМ, был еще меньше (32,3 %).

В ПЕРСПЕКТИВЕ по сравнению АТР-Survey (РФ) было меньше больных со II ФК стенокардии за счет сокращения количества пациентов с III ФК (рисунок 1). В то же время эти изменения были далеки от совершенства, поскольку в Европейских странах у пациентов со СтСт выявляется менее тяжелая стенокардия (преимущественно I и II ФК).

За прошедшие 9 лет процент пациентов с ≥ 10 приступов стенокардии в нед., в исследовании ПЕРСПЕКТИВА сократился до 17,7 % vs 35,2 % в АТР-Survey (рисунок 4). Причем заметно большее количество больных (< 5 , 58,3 % vs 36,7 % в АТР) с < 5 приступами стенокардии в нед. В результате среднее число приступов стенокардии в нед. у пациентов в исследовании ПЕРСПЕКТИВА было ниже на 50,9 % (с 10,3 в АТР-Survey (РФ) до 5,06 в ПЕРСПЕКТИВЕ) и приблизилось к данным АТР-Survey (Европа) — 5,6 приступов стенокардии в нед. Это хорошо соотносилось с количеством принимаемого пациентами Нтг для купирования приступа стенокардии. Процент пациентов, принимающих ≥ 10 таблеток Нтг в нед. за последний мес. до включения в исследование ПЕРСПЕКТИВА, сократился до 25,8 % vs 32,7 % в исследовании АТР-Survey (РФ). Одновременно большее число пациентов стало принимать < 5 таблеток Нтг в нед. (51,4 % в ПЕРСПЕКТИВЕ vs 45,97 % в АТР-Survey) (рисунок 5). В результате среднее количество принимаемого Нтг было меньшим на 39,8 % по сравнению с данными АТР-Survey (РФ).

У больных ИМ в анамнезе среднее количество приступов стенокардии в нед. превышало таковое у пациентов без ИМ на 25,6 %.

Удвоение за прошедший период времени количества пациентов с поражением других артерий кроме КА, скорее обусловлено большей доступностью для врачей диагностических методов. В то же время, по-прежнему, более половины (56,8 %) пациентов с ИБС не направляют на обследование периферических артерий. Вероятно, проблема атероск-

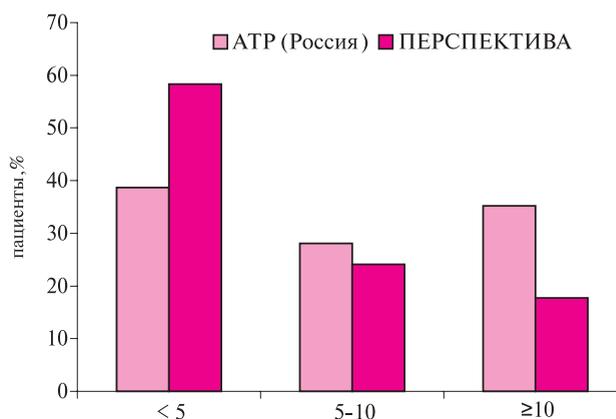


Рис. 4 Динамика числа приступов стенокардии в нед. в исследованиях АТР-Survey (РФ) и ПЕРСПЕКТИВА (РФ).

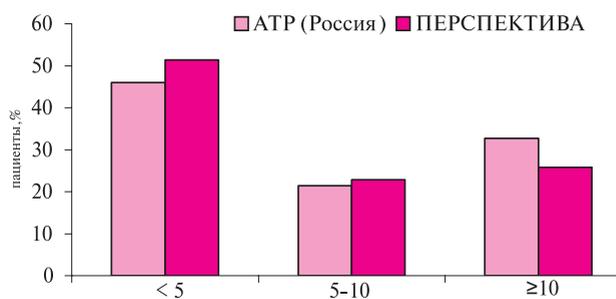


Рис. 5 Динамика количества принятых таблеток Нтг в нед. в исследованиях АТР-Survey (РФ) и ПЕРСПЕКТИВА (РФ).

лероза как системного заболевания, поражающего не только КА, но и другие сосуды, подавляющим большинством врачей в условиях практического здравоохранения игнорируется.

Сократилось количество госпитализаций больных в стационар по причине обострения ИБС и ее осложнений. Если в исследовании АТР-Survey (РФ) хотя бы один раз были госпитализированы 80,3 % больных, то в ПЕРСПЕКТИВЕ количество таких пациентов меньше (58,3 %). Можно выделить несколько причин, этого явления. С одной стороны, в определенной степени отмечается улучшение течения стенокардии, а с другой, в условиях реальной медицинской помощи пациенты, очевидно, предпочитают лечиться в поликлинике.

При ведении больного стенокардией, для улучшения его прогноза и клинического течения заболевания приоритетное значение имеют применяемые медикаментозные и немедикаментозные методы профилактики. Количество пациентов с ИБС, получающих те или иные рекомендации от врача, составило 99 %, в АТР-Survey 92,7 %. Врачи охотно давали рекомендации по диетическим и физическим аспектам, при этом информация чаще представлялась в письменном виде. Последнее утверждение вызывает сомнения в его объективности. При параллельном опросе врачей и пациентов, проведенном Ароновым Д.М. с соавт. 2007, врачи также указывали на высокий процент предоставления рекомендаций, в т.ч. в письменном виде [8]. Однако,

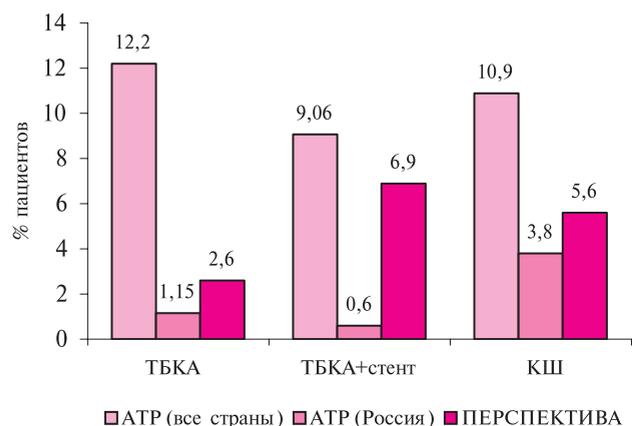


Рис. 6 Инвазивные вмешательства, применяемые для лечения больных СтСт в исследованиях ATR-Survey (все страны), ATR-Survey (РФ) и ПЕРСПЕКТИВА (РФ).

по результатам опроса больных было установлено, что процент получивших рекомендации, например, по вопросам физической активности и соблюдения диеты, составлял 23,8 % и 46,1 %, соответственно, а запомнили рекомендации “частично или хорошо” 39,5 %, “строго” выполняли рекомендации только 11,5 %.

Следует отметить, что в последний год сократилось предоставление рекомендаций по отказу от курения: в ПЕРСПЕКТИВЕ не получали от врача такой рекомендации 71,2 % пациента (в ATR-Survey — 61,9 %). Больным СтСт врачи не всем советовали фиксировать число приступов стенокардии и количество принимаемого для их купирования Нтг. Результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА подтверждают необходимость более широкого внедрения правил вторичной профилактики и целей коррекции ФР на стадии поликлинического звена практического здравоохранения.

Фармакологическая терапия, базирующаяся на принципах доказательной медицины, может снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, продлевать жизнь и улучшать КЖ больного ИБС. В исследовании ПЕРСПЕКТИВА практическое большинство пациентов получало лекарственную терапию; не получали лечение только 0,5 % пациентов (в ATR-Survey — 1,3 %). 68,5 % пациентов со СтСт получали комбинированную терапию ≥ 2 антиангинальными препаратами, что несколько ниже, чем в исследовании ATR-Survey (76,4 % пациентов). При этом у пациентов, включенных в ПЕРСПЕКТИВУ, отмечено заметное сокращение числа приступов стенокардии и приема таблеток НТГ в нед. Одной из причин улучшения ситуации может быть изменение характера назначаемого медикаментозного лечения.

Сравнительный анализ терапии в исследованиях ПЕРСПЕКТИВА и ATR-Survey, представлен в таблице 2. Большинство пациентов со СтСт продолжают получать антиагреганты, им стали чаще назначать β -АБ, к терапии добавился новый класс

препаратов — блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Обращает на себя внимание положительный сдвиг в сторону меньшего процента назначения нитратов в ПЕРСПЕКТИВЕ.

За прошедшие годы отмечено более частое назначение больным СтСт метаболического цитопротектора — триметазидина (23,9 % в ATR-Survey и 34,5 % в ПЕРСПЕКТИВЕ). При этом обоснованное предпочтение в назначении имеет препарат триметазидин модифицированного высвобождения (МВ), который принимают 33,2 % пациентов от всех включенных в эпидемиологическую часть исследования. Достоверная антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина МВ доказана в многочисленных международных и российских исследованиях [9-11]. Триметазидин МВ защищает клетки миокарда от неблагоприятных воздействий ишемии, при этом уменьшается внутриклеточный ацидоз, метаболические расстройства и повреждение клеточных мембран. Антиишемическое влияние триметазидина МВ на миокард достигается за счет ингибирования 3-кетацил коэнзим А-тиолазы (3-КАТ), что в свою очередь приводит к угнетению β -окисления жирных кислот и стимуляции использования глюкозы [12]. Подобная оптимизация энергетического метаболизма кардиомиоцита и более рациональное использование поступающего кислорода делает миокард способным выполнять большую физическую нагрузку до наступления ишемии [13].

Как показали исследования Аронова Д.М. с соавт., триметазидин МВ повышал физическую работоспособность больных ИБС, перенесших ИМ, уменьшал выраженность ишемии миокарда по результатам нагрузочного теста, суточного мониторинга электрокардиограммы и сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом технетрила [14]. Указанные эффекты Предуктала® МВ у одинаковых по своим демографическим и клиническим характеристикам больных были сопоставимы с эффектами 6-месячных контролируемых тренировок по программе физической реабилитации. Сочетанное применение триметазидина МВ и физических тренировок у больных, перенесших ИМ, усиливало позитивный эффект тренировок.

Включение триметазидина МВ в основную терапию больных стенокардией, видимо, есть отражение лучшего понимания практическими врачами необходимости метаболической терапии при ИБС и признание ее антиангинальной эффективности для пациента. При этом расширяются когорты пациентов для назначения триметазидина МВ. Это касается больных с осложненными формами ИБС — после перенесенного ИМ, при развитии ХСН [15-17].

Сегодня больным ИБС врачи более активно, чем 9 лет назад, выписывают статины: в течение последнего года их принимают 72,7 % пациентов

в ПЕРСПЕКТИВЕ vs 10,8 % в АТР-Survey. Это очень важный позитивный момент в современном лечении больных ИБС, поскольку результаты крупных исследований четко демонстрируют клиническую пользу статинов для кардиологического пациента. Однако этот рост приема статинов еще недостаточен, поскольку согласно российским и международным рекомендациям статины однозначно показаны подавляющему большинству пациентов ИБС (конечно, при отсутствии противопоказаний).

Наметился рост назначения пациентам со стенокардией инвазивных методов лечения, применяемых для улучшения клинического течения болезни (рисунок 6). Это тем более актуально, что в Российской когорте больных стенокардией преобладают ее более тяжелые формы (чаще больные с ФК II-IV). Следует отметить, что коронарная ангиопластика или шунтирование значительно реже используются у женщин, страдающих стенокардией. С момента завершения в России исследования АТР-Survey в 2001г количество пациентов в исследовании ПЕРСПЕКТИВА, которым выполнено коронарное шунтирование (КШ), увеличилось на 47 % (с 3,8 до 5,6 %). За прошедшее десятилетие количество инвазивных вмешательств — транслюминальная баллонная коронароангиопластика (ТБКА)/стентирование) на КА у российских больных СтСт возросло в 5,4 раза (с 1,17 % в АТР-Survey до 9,5 % в ПЕРСПЕКТИВЕ).

Таким образом, результаты первой (аналитической) части когортного исследования ПЕРСПЕКТИВА свидетельствуют о существенном позитивном изменении за последнее десятилетие

клинического течения СтСт (у больных меньше приступов стенокардии, меньше потребность в таблетках короткодействующих нитратов, реже встречается III ФК и чаще II ФК стенокардии), о возможности более внимательном отношении врачей к необходимости информировать пациента о целесообразности менять свой образ жизни и привычки. За последние десять лет замечен прогресс в эволюции антиангинальной терапии в России и адекватности назначения современных препаратов, включенных в национальные и международные рекомендации по лечению СтСт и вторичной профилактике ее осложнений. Наблюдается большее назначение пациентам со СтСт β-АБ, статинов, метаболитических цитопротекторов на фоне сокращения приема пролонгированных нитратов. Вместе с тем текущие уровни АД, параметры липидного спектра крови и жирового обмена, преобладание у достаточного количества пациентов стенокардии более тяжелых ФК по сравнению с Европейскими странами в АТР-Survey свидетельствуют о необходимости дальнейшей качественной оптимизации ведения больного СтСт и улучшения назначаемой ему терапии с учетом общепризнанных рекомендаций. Выражаясь образно, врачи, давая больному больше, все еще не дают ему сполна.

Первую часть когортного исследования ПЕРСПЕКТИВА, посвященную анализу врачебной практики по оценке риска возможных осложнений и адекватности терапии при ИБС, следует рассматривать как важный шаг к улучшению вторичной профилактики в реальных условиях практического здравоохранения России.

Литература

1. 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Group of Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. *Circulation* 2007; 116: 2762-72.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) 2008г.
3. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 5:9-15.
4. Eastaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (АТР) Survey in 7074 patients. *Family Practice* 2005; 22: 43-50.
5. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, et al. 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.
6. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. *Кардиология* 2008; 12: 1-4.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5 (5): 58-63.
8. Аронов Д.М., Соколова О.Ю., Гудковская Л.А. Воплощение идеи вторичной профилактики коронарной болезни сердца в реальной практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 6 (1): 105-13.
9. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized double-blind, controlled trials *Coronary Artery Disease* 2003, 14: 171-9
10. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). *Кардиология* 2003; 43(6): 18-22.
11. Оганов Р.Г., Глезер М.Г. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией β-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология* 2007; 3: 4-13.
12. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial longchain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circulation Research* 2000; 86: 580-8.
13. Szwed H, SadowskyZ, Elikovsky W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results

- of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRImetazidine in POLand. Eur Heart J 2001; 22: 2267-74.
14. Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К. и др. Сравнительная оценка влияния физических тренировок и триметазида. Кардиоваск тер профил 2002; 32-40.
 15. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and contractile response of chronic myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24 month study. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5: 271-8.
 16. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. Heart 2005; 91: 161-5.
 17. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. J Cardiovasc Pharmacol 2007; 50: 585-9.

Список врачей-участников исследования ПЕРСПЕКТИВА.

Абу-Альджадаель М.М., Москва; Алейникова Л.П., Белгород, Андреева Д.В., Санкт-Петербург; Андреева Т.В., Москва; Андриенко Т.П., Москва; Аникина Т.В., Омск; Анисимова Н.Ю., Воронеж; Архипова Ю.В., Краснодар; Баранова М.В., Ярославль; Барсемян А.А., Волгоград; Белова Г.И., Казань; Берестенникова А.В., Москва; Беринова М.М., Самара; Бикташева А.З., Уфа; Бикчетаева А.З., Уфа; Богдасова В.Н., Брянск; Богомолова Е.А., Москва; Боковин Н.А., Санкт-Петербург; Борунова В.А., Московская обл.; Босякова Н.А., Москва; Брылина Л.А., Екатеринбург; Васильева Е.В., Омск; Васютина Л.Н., Воронеж; Веллучина З.В., Москва; Вишневецкая М.С., Санкт-Петербург; Вишневецкая М.С., Санкт-Петербург; Власова О.Б., Краснодар; Возисов А.С., Москва; Волкова Е.М., Ростов-на-Дону; Гайбарян С.Х., Ростов-на-Дону; Гвоздева С.В., Москва; Геворкян А.Б., Пятигорск; Гилева И.Н., Пятигорск; Гинькова В.В., Москва; Гич О.В., Владивосток; Головина Т.С., Санкт-Петербург; Голотина Е.А., Брянск; Гончарова М.Ф., Тюмень; Грицань Т.С., Хабаровск; Гулина М.С., Архангельск; Гумарова Т.Н., Ижевск; Гусейнова Е.А., Белгород; Давыдова Н.А., Нижний Новгород; Диденко Л.А., Краснодар; Дмитриева В.В., Уфа; Дорошкова Н.Г., Москва; Дылевская Е.П., Казань; Едигарова О.Г., Пятигорск; Ереткова Т.М., Владивосток; Ермолович А.П., Архангельск; Жданова Н.Н., Белгород; Завьялова Л.А., Москва; Зайнуллин М.Г., Уфа; Зайцева Е.Б., Иваново; Зайцева О.В., Москва; Зарецкий В.В., Ижевск; Зеленова Т.Г., Нижний Новгород; Зеленова Т.И., Москва; Ибрагимова Р.И., Уфа; Иваненкова Н.Ю., Московская обл.; Иващенко Т.Н., Москва; Ильинова О.Ю., Москва; Иорданиди Е.В., Краснодар; Казакова И.Ю., Москва; Каипова Н.А., Санкт-Петербург; Калинина Л.В., Санкт-Петербург; Калмыкова К.В., Москва; Каляганова И.Ю., Ярославль; Капшук Г.В., Белгород; Карноушенко Т.М., Ростов-на-Дону; Кириллова Е.В., Новокузнецк; Кириченко Е.А., Волгоград; Коблякова И.И., Новокузнецк; Козупеев Ю.А., Санкт-Петербург; Кондратьева Н.А., Московская обл.; Кондратьева Н.В., Москва; Кондрацкая О.В., Новокузнецк; Коровкина С.А., Ижевск; Королёва В.В., Нижний Новгород; Королёва Н.М., Москва; Королева Р.Л., Хабаровск; Коростовцева Г.Л., Санкт-Петербург; Корякина Т.Л., Ростов-на-Дону; Кочнева Л.И., Волгоград; Кошелева И.П., Архангельск; Кошелева О.В., Самара; Кошкина Ю.В., Иркутск; Кривошеева Н.Н., Москва; Крысанова Н.Н., Воронеж; Кудинова Л.Е., Воронеж; Кузнецова В.В., Санкт-Петербург; Кузнецова Е.А., Новосибирск; Кулакова О.Г., Хабаровск; Курганская Н.И., Ростов-на-Дону; Кучерявая Т.Ю., Краснодар; Лазарева Е.И., Воронеж; Латышев Д.А., Тюмень; Литвинова И.А., Москва; Люцкая В.В., Москва; Магадиева Г.М., Уфа; Махортова И.В., Омск; Маякова А.Ф., Архангельск; Мингалеева С.В., Нижний Новгород; Михеева Е.С., Воронеж; Молокова Е.С., Архангельск; Морозов А.В., Набережные Челны; Мухамадиярова Н.М., Уфа; Некрасова И.В., Пятигорск; Нелюбина Е.С., Санкт-Петербург; Непочатых Л.И., Тюмень; Никитенко С.А., Омск; Новикова О.А., Тула; Нурлыев А.Ф., Казань; Одноралова Н.Д., Москва; Орловский О.И., Москва; Павлова Ю.В., Санкт-Петербург; Панчишных И.Н., Санкт-Петербург; Панюшина О.В., Санкт-Петербург; Пашкова Е.В., Волгоград; Пепельшева Т.А., Санкт-Петербург; Передернин С.А., Ростов-на-Дону; Пилушина Р.Р., Уфа; Подгородетская Н.В., Москва; Подкопьева Е.Н., Екатеринбург; Попова Т.А., Москва; Пospelова Н.В., Екатеринбург; Потапова И.В., Санкт-Петербург; Радченко Е.Г., Ставрополь; Рыбинская В.С., Санкт-Петербург; Савин М.А., Санкт-Петербург; Самбоская А.Г., Курск; Самойленко Т.В., Липецк; Самоненко Л.П., Краснодар; Свиридова Л.А., Воронеж; Сдобнова О.С., Омск; Сейранян Т.В., Ярославль; Семенова Е.Г., Ставрополь; Серёгин Д.В., Тула; Сидорчук Л.А., Рязань; Слухаенко С.А., Санкт-Петербург; Слюсар Н.М., Санкт-Петербург; Смирнова Е.Ю., Ярославль; Смирнова Л.Е., Нижний Новгород; Смоктунова Н.Г., Хабаровск; Соколова Р.А., Воронеж; Софин А.Б., Санкт-Петербург; Старцева Э.И., Иваново; Старшинова А.Ю., Пенза; Стрелина Т.И., Самара; Строганов В.В., Краснодар; Ступакова Т.Ф., Екатеринбург; Ступникова Н.К., Санкт-Петербург; Ступникова Н.К., Санкт-Петербург; Субботина Р.И., Оренбург; Сумм Ю.Н., Москва; Сусликов А.В., Московская обл.; Тимошенко О.В., Пятигорск; Титова Н.Л., Омск; Трубицина Ю.И., Ставрополь; Трусилкина В.Н., Ставрополь; Туровцева Е.П., Москва; Уварова Н.Н., Москва; Федоренко О.А., Брянск; Федотова Г.В., Кемерово; Фомина Т.В., Белгород; Фрелих Н.М., Москва; Харитонова О.А., Томск; Хартова Н.В., Москва; Хлебодаров Ф.Е., Курск; Хмара А.С., Белгород; Хребтова О.Г., Москва; Худякова Т.С., Воронеж; Царёва Т.В., Тверь; Цветкова И.Н., Москва; Целых Е.А., Москва; Черникова И.В., Москва; Черникова Л.С., Оренбург; Чернышова Н.В., Ставрополь; Шабанова И.М., Санкт-Петербург; Шамгунова С.Л., Санкт-Петербург; Шамаганова М.В., Москва; Швецова И.И., Владивосток; Шевченко Е.А., Краснодар; Шелегедо Е.Ю., Москва; Шелковая Н.А., Москва; Шестакова Г.Н., Москва; Шестова И.И., Тула; Шешина В.Г., Белгород; Шмакова Н.Н., Москва; Шербакова М.Г., Новосибирск; Юшкова Л.В., Санкт-Петербург; Яковлева Т.В., Москва; Ясакова Е.В., Оренбург.

Поступила 18/06-2010

Эффективность и безопасность аторвастатина у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Вновь вернемся к результатам российского исследования ОСКАР 2006

С.А. Шальнова^{1*}, А.Д. Деев², Н.В. Киселева²

¹ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ»; ²ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии». Москва, Россия

Atorvastatin effectiveness and safety in patients with high cardiovascular risk. Revising the results of the OSCAR Study (2006)

S.A. Shalnova^{1*}, A.D. Deev², N.V. Kiseleva²

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex; ²State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние аторвастатина (Аторис, KRKA) на основные клинические показатели у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, которые участвовали в российском исследовании ОСКАР 2006.

Материал и методы. Таких пациентов оказалось 930, из них 472 – мужчины. Средний возраст пациентов – 57,8 лет. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 80,1% мужчин и 70,0% женщин. Все больные были разделены на три группы в зависимости от статуса ИБС: без ИБС; с неосложненной ИБС; тяжелой ИБС (больные с инфарктом миокарда, мозговым инсультом, реваскуляризацией в анамнезе). Всем больным определяли факторы риска, антропометрические и гемодинамические показатели, параметры липидного обмена. Генерик аторвастатина назначали в фиксированной стартовой дозе 10-20 мг/сут. Продолжительность исследования ~ 1,5 мес.

Результаты. Через 8 нед. приема Аториса отмечено достоверное снижение показателей гемодинамики, липидного обмена. Важно отметить, что больные тяжелой ИБС имели менее выраженную динамику показателей липидов и одновременно чаще достигали их целевых уровней, т.к. большинство этих больных сразу получали более высокие дозы аторвастатина. Значимо снизился расчетный суммарный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Препарат хорошо переносился.

Заключение. Препарат аторвастатина Аторис (KRKA, Словения) в реальной клинической практике эффективен и безопасен. Он снижает риск ССО, увеличивая продолжительность и качество жизни пациентов высокого риска

Ключевые слова: пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, липидный обмен, статины, исследование ОСКАР.

Aim. To investigate the effects of a atorvastatin (Atoris, KRKA) on major clinical parameters in patients with high cardiovascular risk – the participants of the OSCAR Study (2006).

Material and methods. The total number of high-risk patients was 930 (472 men). The mean age was 57,8 years. Coronary heart disease (CHD) was diagnosed in 80,1% of men and 70,0% of women. All participants were divided into three groups by their CHD status: no CHD; with uncomplicated CHD; with CHD complications (myocardial infarction, stroke, and revascularisation in anamnesis). In all patients, the levels of risk factors, lipid profile, anthropometric and hemodynamic parameters were assessed. A generic atorvastatin was administered in a fixed start dose of 10-20 mg/d. The duration of the study was approximately 1,5 months.

Results. After 8 weeks of Atoris treatment, a significant improvement in hemodynamic and lipid parameters was observed. In patients with CHD complications, lipid profile dynamics was less manifested, but the prevalence of target lipid level achievement was higher, since these individuals started with higher doses of atorvastatin. The total risk of fatal cardiovascular events reduced significantly. Atorvastatin was well-tolerated.

Conclusion. Atorvastatin (Atoris, KRKA) is effective and safe in real-world clinical practice. It reduces the risk of cardiovascular events and mortality, also improving quality of life in high-risk patients.

Key words: High-risk patients, lipid metabolism, statins, OSCAR Study.

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

[¹Шальнова С.А. (*контактное лицо) – руководитель отдела планирования и координации научных исследований, ²Деев А.Д. – руководитель лаборатории биостатистики, ²Киселева Н.В. – в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ].

Стало привычным начинать публикации, посвященные медицинским кардиологическим проблемам, с упоминания о высокой смертности, в т.ч. сердечно-сосудистой. Цивилизация принесла человечеству не только блага, но и многочисленные факторы риска (ФР), которые, формируясь в детском возрасте, сопровождают человека всю жизнь, и как результат способствуют эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уносящих жизни и здоровье населения в трудоспособном возрасте. Осознав и подсчитав грядущие потери, прагматичный Запад со второй половины прошлого века начал серьезную борьбу за жизнь своих сограждан. Сегодня имеет место устойчивое снижение смертности, как от всех причин, так и от ССЗ [1,2]. В последние годы эти тенденции наблюдаются и в странах Восточной Европы. В России только в последние пять лет отмечается неуверенное изменение ситуации, в значительной степени, связанное со снижением смертности от ССЗ [3].

В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе большинства ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), заболевания периферических артерий (ЗПА) лежит атеросклероз, развитие и прогрессирование которого ассоциируется с дислипидемией. Это утверждение было доказано результатами множества эпидемиологических, проспективных исследований, подтвердивших, что уровни общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в значительной степени определяют риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4-8]. Показано, что сочетание повышенного уровня липидов и ССЗ значительно увеличивает риск ССО [9-11].

Несомненным достижением медицины в борьбе с атеросклерозом является создание ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы или статинов, которые стали неотъемлемой частью стратегии и тактики профилактики ССО для кардиолога и врача общей практики, поскольку они вызывают более выраженное снижение ОХС и ХС ЛНП и лучше переносятся, чем другие липид-снижающие препараты (ЛСП).

Результаты крупных, рандомизированных, проспективных, клинических исследований и мета-анализов свидетельствуют о несомненной пользе назначения статинов для предупреждения как фатальных, так и нефатальных ССО [12-20].

В настоящее время в руководствах предлагаются более низкие целевые уровни показателей липидов, поскольку имеются неопровержимые доказательства того, что чем ниже эти уровни, тем меньше риск ССО. Очевидно, что для достижения этой цели требуются более агрессивная терапия ЛСП. При этом не только больные ИБС, но и больные с так называемыми эквивалентами ИБС, должны получать ЛСП. Последние исследования позволяют

рекомендовать профилактическое использование статинов. В частности, в 2010г FDA (Food and Drug Administration USA) зарегистрировала новое показание для оригинального статина, розувастатина, — первичная профилактика ССЗ.

В связи с этим вопросы переносимости и безопасности статинов остаются актуальными в практике врача. Иными словами, врачи и больные хотят быть уверены, что лечение статинами, тем более в высоких дозах, является безопасным.

В настоящее время основной стратегией клинической практики является стратегия высокого риска, а современной парадигмой профилактики — оценка суммарного риска. Интерес к этому вопросу естественно увеличил число исследований, относящихся к реальной практике. В российских, клинико-эпидемиологических исследованиях по лечению дана подробная характеристика пациента высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) в России. Одним из первых таких исследований был образовательный проект ОСКАР (Эпидемиология и Особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006), в котором приняли участие 235 врачей из 36 городов Российской Федерации. Каждый врач последовательно включал в исследование больных обоего пола в возрасте 35-75 лет с ИМ, и/или перенесших операции реваскуляризации миокарда в анамнезе, и/или стабильной стенокардией, сахарным диабетом 2 типа (СД-2), поражением сонных артерий и ЗПА, высоким ССР событий по шкале SCORE (Systemic coronary risk evaluation) [21]. Всего было обследованы 7098 пациентов.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния аторвастатина (Аторис, KRKA, Словения) на основные клинические показатели у пациентов высокого ССР.

Материал и методы

В анализ были включены данные, полученные в исследовании ОСКАР 2006, касающиеся пациентов, принимавших аторвастатин [22]. Таких оказалось 930, из которых 472 (50,75%) — мужчины. Средний возраст пациентов — 57,8 лет. В исследовании регистрировались социально-демографические характеристики, включая пол, возраст, образование. Помимо этого определялись основные ФР ССЗ и характер предшествующей терапии. У каждого больного измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), рост, вес; индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле вес/рост^2 (кг/м^2); определяли ОХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), печеночные ферменты: аспаратаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), креатинфосфокиназу (КФК).

Аторвастатин назначали в фиксированной стартовой дозе 10-20 мг/сут. Средняя доза — $14,0 \pm 0,2$ мг/сут. Продолжительность исследования ~ 1,5 мес. ($47,1 \pm 0,2$ сут.). Все больные были разделены на три группы (гр.) в

Таблица 1

Изменение показателей гемодинамики через 8 нед. терапии аторвастатином у пациентов в зависимости статуса ИБС (М m)

	Мужчины			Женщины		
	ИБС	ИБС+	ИБС-	ИБС	ИБС+	ИБС-
САД, мм рт.ст.	-13,2 (1,67)	-10,6 (0,89)	-14,1 (1,56)	-15,8 (1,39)	-18,0 (1,07)	-14,1 (1,35)
ДАД, мм рт.ст.	-5,6 (1,0)	-4,1* (0,6)	-7,8 (1,0)	-7,3 (0,87)	-8,7 (0,67)*	-6,7 (0,84)
ЧСС, уд/мин	-3,6 (0,83)	-3,9 (0,45)	-4,8 (0,78)	-3,8 (0,69)	-3,4 (0,54)	-3,06 (0,67)
ИМТ	-0,24* (0,09)	-0,27*(0,05)	-0,52 (0,09)	-0,31*(0,08)	-0,31 (0,1)*	-0,5 (0,08)

зависимости от статуса ИБС: I гр. – без ИБС (ИБС-), II гр. – неосложненная ИБС (ИБС) и III гр. – документированная (тяжелая) ИБС (ИБС+). Последнюю гр. составили больные, перенесшие ИМ, или МИ, или процедуру реваскуляризации, или операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). Согласно протоколу исследование было открытым и не рандомизированным.

Следует отметить, что пациенты не получали препараты от лечащего врача, а покупали их сами. Лечение статинами проводилось на фоне базовой терапии.

Результаты

Исходная характеристика пациентов представлена ранее [22]. В исследовании ИБС имели 80,1% мужчин и 70,0% женщин, из них 25,2% пациентов с диагнозом неосложненной ИБС и у половины регистрировали ИБС+. Изменение показателей гемодинамики под влиянием терапии аторвастатином у мужчин и женщин в зависимости от статуса ИБС представлено в таблице 1.

Уже через 8 нед. приема аторвастатина отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД), ЧСС и ИМТ у всех больных, независимо от наличия ИБС ($p < 0,0001$). Различия в САД между гр. с разным статусом ИБС статистически не значимы. Вместе с тем у женщин отмечалось более выраженное снижение АД по сравнению с мужчинами ($p < 0,02$). Обращает на себя внимание, что ДАД у женщин с ИБС+ снижалось достоверно больше, чем у лиц без ИБС, тогда как аналогичный показатель у мужчин напротив был существенно меньше, чем у лиц без ИБС. Различия в динамике ЧСС статистически не значимы и не различались между полами. Наблюдалось достоверное снижение ИМТ у мужчин и женщин с ИБС. Учитывая дизайн исследования, трудно, однако,

сказать, явились ли эти изменения результатом плейотропного эффекта аторвастатина, или снижение давления произошло из-за участия в исследовании, как таковом. Известно, что даже в рандомизированных, сравнительных исследованиях, где в качестве контроля выбиралась обычная терапия, назначаемая врачом, в контрольной гр. отмечается снижение изучаемых показателей, которое объясняется либо эффектом плацебо, либо, так называемым, эффектом Хауторна [23].

Через 8 нед. достоверное снижение всех без исключения показателей липидного обмена также наблюдалось во всех изучаемых гр. ($p < 0,0001$) (таблица 2). Вместе с тем терапия аторвастатином привела к более выраженному снижению ОХС у женщин без ИБС по сравнению с теми, кто имел ИБС+, и большему снижению ТГ у мужчин и женщин без ИБС ($p < 0,03$ и $p < 0,0001$, соответственно).

Необходимо напомнить, что лица без ИБС были достоверно моложе и имели исходно более низкий уровень САД и более высокую концентрацию ХС ЛВП по сравнению с больными ИБС независимо от степени выраженности последней [Уроки ОСКАРА]. Вместе с тем, у них выше или аналогичный уровень ДАД, ЧСС и более высокие значения ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Причем различия статистически значимы. Это можно объяснить тем, что больные ИБС и особенно ИБС+ существенно чаще получали статины до участия в исследовании по сравнению с больными ИБС-: 4,6% и 6,9% vs 2,6%, соответственно ($p < 0,01$).

Важной характеристикой эффективности терапии статинами является достижение целевых значений показателей липидов. В настоящем исследовании в результате лечения ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена через 8 нед. терапии аторвастатином у пациентов в зависимости статуса ИБС (М m)

	Мужчины			Женщины		
	ИБС	ИБС+	ИБС-	ИБС	ИБС+	ИБС-
ОХС, ммоль/л	-1,56 (0,11)	-1,49 (0,06)	-1,48 (0,1)	-1,50 (0,09)	-1,44*(0,07)	-1,69 (0,08)
ХС ЛНП, ммоль/л	-1,06 (0,15)	-1,13 (0,06)	-1,18 (0,13)	-1,30 (0,11)	-1,13 (0,1)	-1,24 (0,12)
ХС ЛВП, ммоль/л	-0,13 (0,05)	-0,11(0,02)	-0,11(0,02)	-0,14 (0,04)	-0,10 (0,03)	-0,18 (0,04)
ТГ, ммоль/л	-0,53* (0,09)	-0,50*(0,04)	-0,93 (0,08)	-0,38*(0,07)	-0,56*(0,05)	-0,66 (0,07)

Снижение риска фатальных ССО у мужчин и женщин в зависимости от статуса ИБС на фоне терапии аторвастатином

	Лица без ИБС		Лица с ИБС	
	Снижение риска (%)	95% ДИ	Снижение риска (%)	95% ДИ
Мужчины	37,1	32,1 – 41,8	38,0	35,5 – 40,4
Женщины	29,0	24,4 – 33,4	33,3	30,7 – 35,8

достигли только 9,1% пациентов, и 29,2% пациентов достигли уровня ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л. При этом больные ИБС чаще достигали целевых уровней, чем лица без ИБС. Среди больных с диагнозом ИБС + целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л отмечался у 43,3% мужчин и 33,1% женщин, а ИБС – только у 29,7% и 22,3%, соответственно ($p < 0,002$) (рисунок 1).

Таким образом, больные с диагнозом ИБС+ имели менее выраженную динамику показателей липидов, и одновременно чаще достигали целевых уровней. Оказалось, что большинство этих больных сразу получали более высокие дозы аторвастатина (60,1%), что, при учете более низкого исходного уровня ОХС привело к более высокому проценту достижения целевых значений. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что менее выраженная динамика средних уровней ХС ЛНП у лиц с ИБС свидетельствует о необходимости более агрессивной терапии у такого контингента больных. Иными словами, те дозы, что использовались в исследовании, были недостаточны. Причем доля женщин, достигших целевых уровней ХС ЛНП была достоверно меньше, чем мужчин.

В результате лечения расчетный суммарный риск фатальных ССО снизился на 37,1% и 38,0% у мужчин с ИБС- и ИБС, соответственно (таблица 3). У женщин этот показатель составил 29,0% и 33,3%, соответственно, что несколько ниже, чем у мужчин ($p = 0,06$). Снижение риска у мужчин и женщин в сравнении с исходным статистически значимо ($p < 0,0001$).

Исследование показало хорошую переносимость препарата. Были зарегистрированы 27 (2,9%) случаев нежелательных явлений (НЯ), из которых

большая часть приходится на нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (1,8%), изменения ферментов печени (0,4%); мышечная слабость отмечена у 0,2% пациентов. Не было зарегистрировано ни одного тяжелого случая, треть НЯ была оценена как средней тяжести и 65,4% легкой степени.

Анализ печеночных трансаминаз через 8 нед. терапии показал, что средний уровень АСТ и АЛТ увеличился на 8,8 ед. (15,9%) и 6,9 ед. (12,5%), соответственно, КФК на 2,8 ед. (3,6%).

Обсуждение

В настоящей работе не обсуждаются преимущества и недостатки генерических препаратов. Однако следует отметить, что анализируемый препарат выпускается в соответствии с действующим международным стандартом производства (Good Manufacture Practice - GMP), и имеет доказательства фармацевтической и терапевтической эквивалентности по отношению к оригинальному препарату. Эти доказательства получены в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, прямом, сравнительном исследовании INTERnational multicenter randomized double.blind comparison study in parallel groups – Atoris versus Referent Statin [24].

Одна из задач образовательного проекта ОСКАР – продемонстрировать возможности коррекции ФР, используя препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз жизни больного на большом клиническом материале в реальной практике. Не следует забывать, что речь идет о пациентах высокого ССР, половина из которых имели документированную ИБС+ и которым прямо показана терапия статинами, что подчеркивается в многочисленных публикациях и рекомендациях, включая Российские рекомендации ВНОК по коррекции нарушений липидного обмена [25–27]. В ходе исследования больные не получали препарат бесплатно, тем не менее врачам удалось убедить пациентов последовать рекомендациям и принимать купленные ими самими лекарства. Добавление аторвастатина к базовой терапии привело к достоверному снижению липидных показателей у мужчин и женщин у лиц без ИБС и у тех, кому был поставлен диагноз ИБС. Если сравнить эти результаты с полученными в крупных исследованиях, то они, возможно, выглядят достаточно скромно. Однако следует напомнить, что к моменту исследования только 5,3% пациентов, получали статины. Снижение уровней липидов и некоторое снижение АД привели к уменьшению

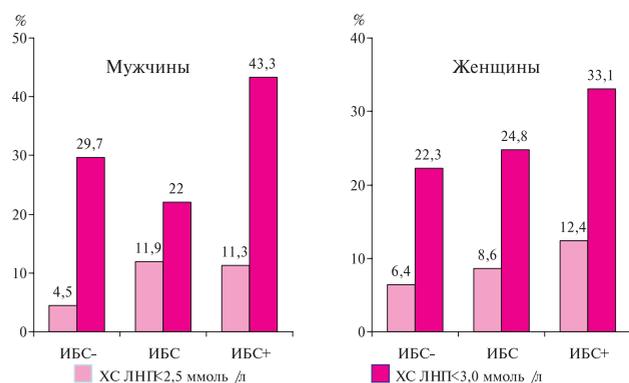


Рис. 1 Эффективность терапии аторвастатином через 8 нед.

суммарного ССР, рассчитанного по результатам российских, проспективных исследований, на 29-38% [28].

По данным известного исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [29] достоверное снижение коронарного риска наступает уже через 90 сут после начала терапии, напротив достоверное снижение риска ишемического МИ наступило только через 2 года. Это свидетельствует о том, что не достаточно только на короткое время снизить уровни ФР. Для того чтобы это снижение привело к улучшению прогноза, необходимо постоянно поддерживать целевые уровни липидов. Следует отметить, что врачи недостаточно активно использовали высокие дозы статинов у больных ИБС, что, собственно и привело к не столь выраженному снижению ОХС.

Вместе с тем результаты исследования весьма обнадеживают с точки зрения безопасности применения аторвастатина, поскольку врачи, опасаясь появления НЯ при лечении статинами, недостаточно активно назначают ЛСП в адекватных дозах. По данным настоящего исследования при использовании аторвастатина наблюдалось всего 27 случаев НЯ (2,9%). Не было зарегистрировано ни одного тяжелого случая, треть НЯ расценили как средней тяжести и 65,4% - легкой степени. С возможным приемом аторвастатина возникновение НЯ связывали у 6,7%. В свою очередь в исследовании АТЛАНТИКА (АТорис в Лечении пАциеНТтов с ИБС и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности), также с участием пациентов высокого риска, среднее число НЯ достигало 2,1%, что также свидетельствует о высокой безопасности лечения [30]. В другом исследовании при прямом сравнении генерического и оригинального аторвастатина число и виды НЯ были сопоставимы [24].

В настоящее время можно считать доказанным, что повышение уровней печеночных трансаминаз является дозозависимым и наблюдается при лечении всеми зарегистрированными статинами [31].

Одновременно в 70% случаев происходит спонтанное снижение повышенных печеночных трансаминаз у пациентов, продолжающих принимать статины [32]. В представленном исследовании увеличение средних уровней печеночных ферментов не превышало 16%. Не было зарегистрировано ни одного случая увеличения уровней трансаминаз > 3 верхних границ нормы (ВГН). Аналогично в исследовании АТЛАНТИКА не было получено достоверных различий по динамике активности АСТ и АЛТ, а также КФК и НЯ в виде миопатии за весь период наблюдения. Только у одного пациента из гр., в которой проводили титрование доз аторвастатина отмечено повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН на 2-м визите (8 нед.), и в дальнейшем дозу аторвастатина у этого больного не повышали. Ни одного случая клинически выраженной миопатии на протяжении всего исследования зарегистрировано не было. Вообще статины чаще вызывают миопатию при приеме в высоких дозах и/или в комбинации с фибратами, ниацином и ингибиторами цитохрома Р450 [33,34]. В целом, на основании данных эпидемиологических исследований, можно предположить, что НЯ со стороны скелетной мускулатуры (повышение уровня КФК, миалгия, мышечная слабость) развиваются с сопоставимой частотой при лечении всеми гипополипидемическими средствами: 0,1-1% при монотерапии, в среднем 2,5% при комбинированной терапии [35]. Весьма подробно вопросы безопасности статинов представлены в обзорах [36,37].

В заключение следует подчеркнуть, что использование Аториса (аторвастатин компании KRKA) в реальной практике эффективно и безопасно у мужчин и женщин, и необходимо с точки зрения снижения риска ССО и увеличения продолжительности и качества жизни пациентов с высоким ССР. Вопрос, что назначать, генерики или оригиналы, должен решаться врачом и пациентом индивидуально, с учетом многих позиций, при этом, естественно, генерик должен отвечать всем необходимым требованиям.

Литература

1. Rajatnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, et al. Worldwide mortality in men and women aged 15-59 years from 1970 to 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375: 1704-20.
2. Tu JV, Nardi L, Fang J. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ* 2009; 180: E118-25.
3. Демографический ежегодник населения России. Росстат 2009.
4. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in Multiple risk factor intervention trail research group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-500.
5. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
6. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explain by on-study lipid levels. *Circulation* 2002; 105: 1162-9.
7. Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1639-47.
8. Rosengren A, Hangman M, Wedel H, et al. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris. A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1997; 381: 754-61.
9. Pederson TR, Olsson AG, Feageman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart

- disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1452-60.
10. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and myocardial infarction. *The Framingham Study. Atherosclerosis* 1988; 8: 207-11.
 11. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl A): A2-11.
 12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
 13. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patient with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 335: 1001-9.
 14. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR. The Greak Atorvastatin and acorarnary heart disease Evaluation (GREECE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 220-8.
 15. Serruys PW, de Feuter P, Macaya C, et al., Intervention Prevention Study (LIPID) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trail. *JAMA* 2002; 287: 3215-2.
 16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
 17. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al., for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group, (1998). Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
 18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHR Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 19. Prosper Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trail. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
 20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaboration Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
 21. Шальнова СА, Деев АД. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5: 58-63.
 22. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР - "Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг." *Кардиоваск тер профил* 2007; 1: 47-53.
 23. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Москва «Медиа Сфера» 1998; 352 с.
 24. Boh M, Opolski G, Polonski L, et al. Polownanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny generycznej i referencyjnej u osob zwiększonego ryzyka wiencowego z hiperlipidemia. *Wydanie Specjalne, Kardiologia po Dyplomie* 2006; 4-11.
 25. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
 26. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
 27. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Москва 2008; выпуск I: 330-54.
 28. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваск тер профил* 2004; 4: 4-11.
 29. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
 30. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жагар Б. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемий и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология* 2008; 48 (11): 4-13.
 31. de Denus S, Spinier SA, Miller K, et al. Statins and liver toxicity: a meta analysis. *Pharmactiherapy* 2004; 24: 584-91.
 32. Bottorff MB. Safety and statins: pharmacologic and clinical perspectives, *Am J Manag Care* 2004; 4(Suppl 2): S27-37.
 33. Feher MD, Foxton J, Banks D, et al. Long-term safety of statin-fibrate combination treatment in the management of hypercholesterolaemia in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1995; 74: 14-7.
 34. Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia:an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995; 16: 5-13.
 35. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65: 907-12.
 36. Ушкалова Е.А. Миопатии и рабдомиолиз при применении гипохолестеринемических препаратов. *Фарматека* 2002; 7-8: 74-80.
 37. Кобалава ЖД., Виллевалде С.В., Шаварова ЕК. Безопасность статинов: реальное и надуманное. *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(2): 105-12.

Авторы благодарят участников исследования и компанию КРКА за поддержку проекта.

Поступила 02/08-2010

Результаты мета-анализа, сравнивающего переносимость лерканидипина и других дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов*

Макароунас-Киршманн К. и соавт.

Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers*

К. Makarounas-Kirchmann^{1,2}, S. Glover-Koudounas³, P. Ferrari⁴

¹KMC Health Care, Frankston, Victoria, Australia; ²Department of Epidemiology and Preventative Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; ³Medical and Scientific Affairs, Australia and New Zealand, Solvay Pharmaceuticals Australia, Pymble, New South Wales, Australia; ⁴Department of Nephrology, Fremantle Hospital and School of Medicine & Pharmacology, University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia

Актуальность проблемы. Результаты клинических исследований позволяют предположить, что терапия дигидропиридиновым антагонистом кальция (дАК) лерканидипином может сопровождаться меньшей частотой развития периферических отеков, чем при применении дАК ранних генераций.

Цель. Провести мета-анализ результатов опубликованных рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ) для определения относительного риска (ОР) развития побочных эффектов (ПЭ), специфичных для дАК, при использовании лерканидипина в сравнении дАК ранних генераций (первое поколение: амлодипин, фелодипин и нифедипин) и другими липофильными с дАК (второе поколение: лацидипин и манидипин)**.

Материал и методы. Систематический литературный поиск (включая все годы, вплоть до 11 августа 2008г) с использованием поисковых систем MEDLINE, EMBASE и Кокрановской Библиотеки проводили среди англоязычных публикаций, с целью выявления слепых или двойных слепых РКИ продолжительностью ≥ 4 нед., в которых сравнивалась переносимость лерканидипина и других дАК при лечении больных мягкой – артериальное давление (АД) – 140-159/90-99 мм рт.ст.) и умеренной – АД – 160-179/100-109 мм рт.ст.) артериальной гипертензией (АГ).

Результаты. 8 РКИ*** (6 с использованием дАК первого поколения и 4 – дАК второго поколения) отвечали критериям включения. Эффективность снижения АД при терапии лерканидипином достоверно не отличалась от таковой при применении других поколений дАК. По сравнению с дАК первого поколения, прием лерканидипина ассоциировался со снижением риска периферических отеков – 52/742 для лерканидипина vs 88/627 для препаратов первого поколения; (ОР=0,44 [95% ДИ 0,31-0,63]), но не риска развития гиперемии лица или головной боли. Частота возникновения периферических отеков, гиперемии лица и головной боли статистически не отличалась на фоне приема лерканидипина и препаратов второго поколения. Пациенты, включенные в мета-анализ реже прекращали участие в РКИ из-за развития периферических отеков (ОР=0,24 [95% ДИ 0,12-0,47]) либо любых других ПЭ (ОР=0,51 [95% ДИ 0,33-0,77]) при назначении лерканидипина, чем препаратов первого поколения. Это различие отсутствовало при сравнении лерканидипина и препаратов второго поколения.

Заключение. Лечение лерканидипином сопровождалось меньшим риском возникновения периферических отеков, а также меньшей вероятностью прекращения лечения из-за их развития, чем при лечении дАК первого, но не второго, поколения.

Ключевые слова: антагонисты кальция, дигидропиридины, лерканидипин, отеки, побочные эффекты, переносимость.

Background. Results from clinical studies suggest that the dihydropyridine calcium channel blocker (d-CCB) lercanidipine may be associated with a lower incidence of peripheral edema than are older d-CCBs.

Aim. To conduct a meta-analysis of published data from randomized controlled trials (RCTs) to assess the relative risk (RR) of d-CCB-specific adverse events (AE) with lercanidipine versus the older d-CCBs (first generation:

* Адаптированный перевод из журнала Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 8, pp. 1652-1663, 2009.

** Данная классификация основана на гидрофильных и липофильных свойствах препаратов. К первому поколению отнесены гидрофильные, ко второму - липофильные.

*** Два исследования содержали обе генерации дАК.

amlodipine, felodipine, and nifedipine), and versus the other lipophilic d-CCBs (second generation: lacidipine and manidipine).

Material and methods. A systematic literature search (all years, through August 11 2008) of MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library was conducted for English-language reports of single- or double-blind RCTs of ≥ 4 weeks' duration that compared the tolerability of lercanidipine with other d-CCBs in participants with mild (140-159/90-99 mm Hg) and moderate (160-179/100-109 mm Hg) hypertension.

Results. Eight RCTs (6 used first-generation drugs, and 4 used second-generation drugs) met the criteria for inclusion. Efficacy outcomes for lowering blood pressure did not differ statistically between lercanidipine and either generation of d-CCBs. Compared with the first generation, lercanidipine was associated with a reduced risk of peripheral edema (52/742 with lercanidipine vs. 88/627 with first generation; RR=0,44 [95% CI 0,31-0,63]), but not flushing or headache. The frequency of peripheral edema, flushing, and headache did not differ statistically between lercanidipine and the second generation drugs. Study participants were less likely to withdraw from the RCTs because of peripheral edema (RR=0,24 [95% CI 0,12-0,47]) or any AE (RR=0,51 [95% CI 0,33-0,77]) when treated with lercanidipine rather than a drug from the first generation, but not when treated with lercanidipine rather than second-generation drugs.

Conclusion. Lercanidipine was associated with a lower risk of peripheral edema and a lower risk of treatment withdrawal because of peripheral edema than were the first-generation, but not the second-generation, d-CCBs.

Key words: Calcium channel blockers, dihydropyridines, lercanidipine, edema, adverse events, tolerability.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция (ДАК) используются для лечения мягкой и умеренной гипертензии (АГ) и хронической стабильной стенокардии [1,2]. Эти препараты снижают артериальное давление (АД) за счет селективной блокады обратного поступления кальция в сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК), что приводит к вазодилатации, и в сердечную мышцу (в значительно меньшей степени) [3]. Вазодилаторные эффекты ДАК могут сопровождаться развитием нежелательных побочных эффектов (ПЭ), таких как периферические отеки, головная боль и гиперемия лица [4,5]. Периферические отеки являются наиболее частым ПЭ, который встречается у 3-19% больных, принимающих ДАК в рандомизированных, контролируемых исследованиях (РКИ) [4,6,7]. Несмотря на то, что данные ПЭ не являются жизнеугрожающими, они плохо переносятся многими больными, и, особенно в случае периферических отеков, зачастую приводят к недостаточной приверженности пациентов терапии [4,8,9].

Новые липофильные, длительно действующие ДАК (например, лерканидипин и лацидипин) обладают лучшей переносимостью, по сравнению со ДАК ранних генераций, такими как короткодействующие препараты, требующие неоднократного приема в течение сут. (например, нифедипин и фелодипин), препаратами с замедленным или модифицированным высвобождением (например, нифедипин) либо препаратами с пролонгированным плазменным временем полужизни (например, амлодипин) [4,10-13]. По сравнению с лацидипином, амлодипином, фелодипином и нитрендипином, лерканидипин обладает более выраженной сосудистой селективностью, рассчитываемой как отношение половинных максимальных подавляющих концентраций для сердца и сосудов [11]. Сосудистая

селективность лерканидипина означает, что его терапевтически оптимальная вазодилаторная активность минимально связана, либо вообще не связана, со снижением сократимости миокарда.

Результаты клинических исследований позволяют предположить, что эффективность лерканидипина сравнима с таковой для других ДАК [14,15]. В то же время, на фоне приема лерканидипина частота ПЭ, возникающих преимущественно в первые 4 нед. лечения, ниже частоты развития ПЭ при лечении другими ДАК [14,15]. Масштабное 12-недельное РКИ (n=828) с целью оценки различий в переносимости препаратов, показало, что лерканидипин достоверно реже вызывал периферические отеки – 9,3% vs 19% (p<0,001) и ассоциировался с большей частотой продолжения назначенной терапии – 97,9% vs 91,5% (p<0,001), чем амлодипин [4]. Полученные данные о переносимости препаратов согласовывались с результатами целого ряда РКИ с меньшим объемом выборки, в которых лерканидипин сравнивали с другими ДАК. Следует отметить, что большинство этих исследований было направлено, в первую очередь, на оценку эффективности препаратов и не обладало объемом выборки, достаточным для выявления статистически значимых различий в переносимости лекарственных средств [6,16,17].

Преимуществами мета-анализа, объединяющего данные о переносимости препаратов в отдельных РКИ, являются увеличение размера выборки и, следовательно, возможность более точной оценки различий в переносимости – в особенности, для относительно редких нежелательных ПЭ [18].

Цель настоящего исследования – проведение мета-анализа опубликованных результатов РКИ для сравнительной оценки относительного риска (ОР) возникновения специфических для ДАК ПЭ при использовании нового ДАК лерканидипина, ДАК

ранних генераций (первое поколение: амлодипин, фелодипин, нифедипин), а также других липофильных ДАК (второе поколение: лацидипин, манидипин).

Материал и методы

Отбор исследований. РКИ, сравнивающие эффективность и переносимость лерканидипина с эффективностью и переносимостью амлодипина, фелодипина, лацидипина, манидипина и нифедипина, выявляли с помощью электронного литературного поиска, используя базу данных MEDLINE (все годы, вплоть до 11.08. 2008), EMBASE (все годы, вплоть до 11.08. 2008), базу данных Кокрановских систематических обзоров, Центрального регистра контролируемых исследований, а также рефератов обзоров эффективности препаратов (все годы, вплоть до 11.08. 2008). Дополнительный поиск источников в базе данных MEDLINE вплоть до июля 2009г не обнаружил новых опубликованных исследований, отвечающих критериям включения в данный мета-анализ.

Поиск проводился с использованием следующих терминов: лерканидипин, амлодипин, фелодипин, нифедипин, исрадипин, никардипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, лацидипин, нилвадипин, манидипин, барнидипин, клинидипин, бенидипин, гипертензия, рандомизированные контролируемые исследования, случайное распределение, случайная выборка, контролируемое клиническое исследование, клиническое исследование II фазы, слепой или двойной слепой метод, мета-анализ и систематический обзор.

Поиск был ограничен англоязычными публикациями результатов клинических исследований. Вначале проводился скрининг названия и резюме потенциальных исследований; в случае недостаточной информативности изучался полный текст статьи. Литературный поиск и отбор данных осуществлялся 3 независимыми экспертами, которые были знакомы с Кокрановскими принципами анализа литературы. Критериями включения исследований в данный мета-анализ были следующие факторы:

- исследование было рандомизированным и контролируемым;
- дизайн исследования был слепым либо двойным слепым;
- дизайн исследования предусматривал сравнение ДАК с лерканидипином;
- у участников исследования регистрировалась мягкая (140-159/90-99 мм рт.ст.) либо умеренная (160-179/100-109 мм рт.ст.) АГ;
- продолжительность РКИ составляла ≥ 4 нед.;
- содержались данные о переносимости препаратов.

Оценка результатов. Переносимость препаратов в этом мета-анализе оценивалась по частоте возникновения ПЭ, возможно или вероятно связанных с вазодилатацией (периферические отеки, гиперемия лица, головная боль), а также по частоте случаев прекращения лечения вследствие появления периферических отеков, иных нежелательных ПЭ либо любых других причин.

Отбор и обработка информации. Информация независимо отбиралась 3 независимыми экспертами с использованием электронных таблиц сбора данных. Собираемые данные для каждого исследования включали описательную информацию, основные результаты, оценку качества и дополнительные комментарии. Эксперты пытались

получить недостающую информацию, связываясь с участниками оригинальных исследований с помощью электронной почты. Методологический уровень каждого исследования оценивали по следующим критериям:

- слепой дизайн: было ли распределение по группам (гр) лечения неизвестно участникам, исследователям либо специалистам, оценивавшим полученные результаты;
- адекватность сокрытия рандомизации больных в гр лечения;
- доля участников, не выполнивших полностью протокол исследования (потерянных для дальнейшего наблюдения либо прервавших лечение) [19].

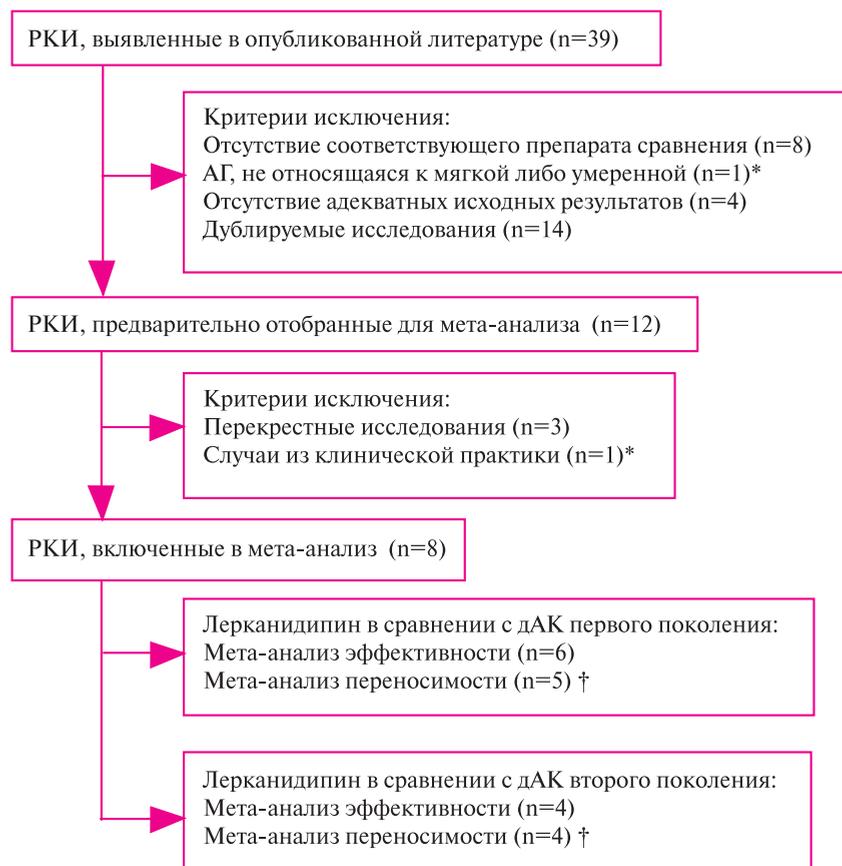
Статистические методы. Полученные данные о результатах исследований обрабатывались с помощью статистического программного обеспечения Review Manager (RevMan) 4.2.9 и RevMan Analyses 1.0.5 (The Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания), с целью последующего мета-анализа. Данные для сравнения ДАК были скомбинированы и объединены в 2 гр.: ДАК первого поколения (амлодипин, нифедипин и фелодипин) и более новые, липофильные ДАК второго поколения (лацидипин и манидипин). Обратный дисперсионный анализ использовали для определения обобщенных средних различий эффективности (непрерывные данные) между 2 поколениями ДАК. Показатели переносимости, оцениваемые по частоте возникновения связанных с вазодилатацией ПЭ (дихотомические данные), оценивали, используя модель случайных эффектов [20] и определением ОР и 95% ДИ. Учитывая отсутствие универсальной оценки периферических отеков и надежных методов измерения данного параметра, периферические отеки рассматривались в виде одной дихотомической переменной, с целью уменьшения неоднородности результатов исследований. Гетерогенность между включенными в мета-анализ исследованиями оценивалась с помощью критериев χ^2 and I^2 . В качестве статистически достоверного критерия при проверке гипотезы (двусторонние z-тесты) всего мета-анализа было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика исследований, включенных в мета-анализ

В целом, было найдено 39 РКИ, 8 из которых отвечали критериям включения (рисунок 1, таблица 1). 6 РКИ были включены в мета-анализ, сравнивающий лерканидипин с ДАК первого поколения [4,6,16,17,21,22], и 4 вошли в мета-анализ, сравнивавший лерканидипин с ДАК второго поколения [4,6,7,23]. Дизайн 7 из 8 исследований был двойным слепым с использованием параллельных групп [4,6,7,16,17,21,22]; 1 исследование было простым слепым с использованием параллельных групп [23]. Причины исключения остальных исследований ($n=31$) представлены на рисунке 1.

В 8 включенных в мета-анализ РКИ вошли 2034 больных мягкой и умеренной АГ, большинство из которых были белой расы и на момент набора в исследование лечились в стационаре. В РКИ, выполненное [22], вошли женщины в постменопаузе. В остальных РКИ отмечалось преобладание



Примечание: *Показанием для данного исследования являлась хроническая нефропатия после пересадки почки. †Количество исследований в каждом анализе варьировало в зависимости от различий результатов переносимости, полученных в каждом отдельном исследовании.

Рис. 1 Отбор РКИ для мета-анализа с целью определения ОР возникновения ПЭ, характерных для дАК, при назначении лерканидипина в сравнении с обобщенными данными РКИ старых дАК (первое поколение: амлодипин, фелодипин и нифедипин) и новых, липофильных дАК (второе поколение: лацидипин, манидипин).

женщин (>55%) – 2 исследования – [6,7], преобладание мужчин (>55%) – 2 исследования – [21,23], либо приблизительно равное число женщин и мужчин – 3 исследования – [4,16,17] (таблица 1). В РКИ [23] соотношение мужчин и женщин в 2 гр. лечения достоверно различалось ($p < 0,05$). Все РКИ были проведены в европейских странах и продолжались от 8 нед. до 2 лет (таблица 1). Во всех РКИ критерием исключения была выраженная сердечно-сосудистая патология. Из большинства РКИ исключались пациенты с клинически значимыми нарушениями функции почек и печени.

Во всех РКИ анализ безопасности и переносимости выполняли для всех включенных в исследование больных. Анализ эффективности проводился среди полностью выполнивших протокол пациентов в 3 РКИ [4,6,7] и среди всех включенных больных в остальных 5 РКИ. Ни для одного из РКИ не указывалось, каким образом осуществлялась процедура слепого лечения и наблюдения. Процедура рандомизации была адекватно скрыта в 1 РКИ [16], однако в остальных исследованиях методика рандомизации не была описана. Потеря пациентов для последую-

щего наблюдения была минимальной (0-5%) во всех РКИ.

Эффективность

На основании анализа обобщенных результатов использования препаратов, не было выявлено статистически значимых различий в эффективности снижения АД при применении лерканидипина и дАК первого либо второго поколения. При сравнении эффективности лерканидипина с обобщенными данными по эффективности дАК первого поколения, среднее взвешенное различие для уровней систолического и диастолического АД (САД и ДАД) составляло 0,77 мм рт.ст. – 95% ДИ от -0,78 до 2,31 и 0,42 мм рт.ст. – 95% ДИ от -0,45 до 1,28, соответственно. При сравнении лерканидипина с дАК второго поколения, среднее взвешенное различие для уровней САД и ДАД составляло -0,61 мм рт.ст. (95% ДИ от -2,46 до 1,25) и -0,66 мм рт.ст. (95% ДИ от -1,77 до 0,45), соответственно.

Переносимость

Различия между переносимостью лерканидипина и обобщенными данными переносимости дАК

Таблица 1

Характеристика 8 РКИ, которые вошли в мета-анализ переносимости лерканидипина и других дАК, назначаемых для лечения АГ

Вмешательство	Артериальное давление, мм рт. ст.						Критерии включения	Среднее исходное САД (SD)	Среднее исходное ДАД (SD)
	Общая суточная доза, мг	Продолжительность лечения	Количество больных (n)	Женщины, %	Средний возраст (SD), лет	Среднее исходное ДАД (SD)			
Policicchio D, et al. [16]									
Лерканидипин	10-20	16 нед.	64	53	57 (9)	ДАД: 95-115	163 (13)	101 (5)	
Нифедипин SR	40-80*	16 нед.	66	51	58 (7)	ДАД: 95-115	164 (13)	101 (5)	
Fogariet R, et al. [21]									
Лерканидипин	10-20	12 нед.	30	40	54 (10)	ДАД: 90-109	163 (5)	98 (4)	
Нифедипин ГИТС†	30-60	12 нед.	30	47	54 (9)	ДАД: 90-109	162 (6)	98 (4)	
Leonetti G, et al. [4]									
Лерканидипин	10-20	24-104 нед.	420	51	70 (6)	САД: 161-210; ДАД: 96-115	170 (10)	97 (6)	
Амлодипин	5-10	24-104 нед.	200	58	70 (6)	САД: 161-210; ДАД: 96-115	171 (11)	97 (7)	
Лацидипин	2-4	24-104 нед.	208	46	69 (6)	САД: 161-210; ДАД: 96-115	170 (10)	97 (6)	
Cherubini A, et al [6]									
Лерканидипин	5-10	24 нед.	108	64	74 (8)	САД: 140-180; ДАД: 90-109	167 (11)	98 (5)	
Лацидипин	2-4	24 нед.	107	63	74 (7)	САД: 140-180; ДАД: 90-109	168 (12)	98 (4)	
Нифедипин ГИТС	30-60	24 нед.	109	75	72 (6)	САД: 140-180; ДАД: 90-109	167 (11)	97 (4)	
Lund-Johansen P, et al. [22]									
Лерканидипин	10-20	8 нед.	48	100	59 (7)	САД: 150-179; ДАД: 95-109	166 (11)	95 (7)	
Амлодипин	5-10	8 нед.	44	100	61 (7)	САД: 150-179; ДАД: 95-109	163 (13)	96 (7)	
Milar-Craig M, et al. [7]									
Лерканидипин	10 или 20	16 нед.	111	58	71	САД: ≥160; ДАД: < 95	171,8 (9)	86,4 (6)	
Лацидипин	2 или 4	16 нед.	111	63	71	САД: ≥160; ДАД: < 95	170,8 (9)	88,2 (7)	
Romito R, et al. [17]									
Лерканидипин	10-20	8 нед.	109	54	58 (9)	ДАД: 95-109	155 (11)	99 (3)	
Нифедипин ГИТС†	30-60	8 нед.	106	53	58 (9)	ДАД: 95-109	155 (12)	99 (3)	
Фелодипин‡	10-20	8 нед.	110	52	56 (8)	ДАД: 95-109	155 (12)	99 (3)	
Casiglia E, et al. [23]									
Лерканидипин	10-20	3 мес.	27	52§	68 (7)	САД: <180; ДАД: 90-109	159 (11)	96 (5)	
Манидипин	10-20	3 мес.	26	35§	66 (10)	САД: <180; ДАД: 90-109	156 (14)	94 (3)	

Примечание: SR – slowrelease, замедленное высвобождение; ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система.

* Нифедипин SR 20 или 40 мг назначался 2 раза в сут., в общей суточной дозе 40 или 80 мг.

† Форма контролируемого высвобождения.

‡ Форма фелодипина не описана.

§ Соотношение количества мужчин и женщин в группах, получавших лечение лерканидипином и манидипином, достоверно различалось ($p < 0,05$).

первого поколения были очевидными (Таблицы 2 и 3). Вместе с тем, различия между переносимостью лерканидипина и обобщенными данными переносимости дАК второго поколения не достигали статистической значимости. Исследование [4] имело большой удельный вес в мета-анализе, однако исключение данного РКИ из анализа не изменило чувствительности полученных результатов (данные не представлены).

Побочные эффекты, вероятно связанные с вазодилатацией

Общая частота связанных с вазодилатацией ПЭ, по объединенным данным для дАК первого и второго поколения, но не лерканидипина, составляла 10,9% (118/1080) для периферических отеков, 2,6% (19/734) для гиперемии лица и 4,6% (43/933) для головной боли. Прием лерканидипина сопровождался достоверным снижением ОР возникновения периферических отеков – на 56% по сравнению

с обобщенными данными для дАК первого поколения – лерканидипин (52/742), по сравнению с препаратами первого поколения (88/627): ОР=0,44 [95% ДИ 0,31-0,62] ($p < 0,001$). При этом не было получено достоверных различий в ОР возникновения гиперемии лица – лерканидипин (16/640), по сравнению с препаратами первого поколения (11/419): ОР=1,01 [95% ДИ 0,45-2,28] ($p = \text{нд}$), а также головной боли – лерканидипин (28/701), по сравнению с дАК первого поколения (31/591): ОР=0,91 [95% ДИ 0,25-3,30] ($p = \text{нд}$) (Таблица 2А). Для лерканидипина, по сравнению с обобщенными данными использования дАК второго поколения, не было обнаружено достоверных различий в ОР возникновения таких ПЭ, как периферические отеки – лерканидипин (57/666), по сравнению с дАК второго поколения (30/453): ОР=1,17 [95% ДИ 0,62-2,19] ($p = \text{нд}$), гиперемия лица – лерканидипин (12/528), по сравнению с дАК второго поколения

Частота возникновения ПЭ (модель случайных эффектов) в РКИ, сравнивающих лерканидипин и дАК первого поколения: амлодипин, фелодипин и нифедипин.

Исследование	Лерканидипин, n/N	дАК первого поколения, n/N	ОР (фиксированный) с 95% ДИ	Удельный вес, %	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ
Периферические отеки					
Cherubini A, et al. [6]	3/108	11/109		11,79	0,28 (0,08-0,96)
Leonetti G, et al. [4]	39/420	38/200		48,80	0,49 (0,32-0,74)
Lund-Johansen P, et al. [22]	4/41	12/36		15,98	0,29 (0,10-0,83)
Policicchio D, et al. [16]	0/64	5/66		2,53	0,09 (0,01-0,66)
Romito R, et al. [17]	6/109	22/216		20,89	0,54 (0,23-1,29)
Объединенные данные (95% ДИ)	742	627		100,00	0,44 (0,31-0,62)
Общее количество осложнений: 52 (лерканидипин), 88 (дАК первого поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=2,76$, $df=4$, $P=0,60$; $I^2=0\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=5,00$, $p<0,001$					
Гиперемия лица					
Cherubini A, et al. [6]	0/108	3/109		8,00	0,14 (0,01-2,76)
Leonetti G, et al. [4]	12/420	5/200		60,10	1,14 (0,41-3,20)
Lund-Johansen P, et al. [22]	4/48	2/44		24,97	1,83 (0,35-9,52)
Policicchio D, et al. [16]	0/64	1/66		6,87	0,34 (0,01-8,28)
Объединенные данные (95% CI)	640	419		100,00	1,01 (0,45-2,28)
Общее количество осложнений: 16 (лерканидипин), 11 (дАК первого поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=2,74$, $df=3$, $P=0,43$; $I^2=0\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,03$, $p=0,97$					
Головная боль					
Cherubini A, et al. [6]	3/108	0/109		8,91	7,06 (0,37-135,15)
Leonetti G, et al. [4]	20/420	5/200		40,55	1,90 (0,73-5,00)
Policicchio D, et al. [16]	0/64	4/66		9,18	0,11 (0,01-2,09)
Romito R, et al. [17]	5/109	22/216		41,35	0,45 (0,18-1,16)
Объединенные данные (95% ДИ)	701	591		100,00	0,91 (0,25-3,30)
Общее количество осложнений: 28 (лерканидипин), 31 (дАК первого поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=8,20$, $df=3$, $p=0,04$; $I^2=63,4\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,14$, $p=0,89$					

Примечание: Поскольку данные для гр. фелодипина и нифедипина в исследовании [17] были объединены, данные для гр. лерканидипина были включены в анализ лишь однократно.

(8/315): ОР=0,85 [95% ДИ 0,34-2,16] ($p=nd$) и головная боль – лерканидипин (26/555), по сравнению с дАК второго поколения (12/342): ОР=1,31 [95% ДИ 0,67-2,56] ($p=nd$) (таблица 2Б).

В 7 из 8 РКИ, включенных в мета-анализ, приведена частота возникновения периферических отеков, что позволило рассчитать ОР развития этого ПЭ (таблицы 2А и 2Б) [4,6,7,16,17,22,23]. В частности, в 3 РКИ [4,22,23] периферические отеки оценивали количественно либо объективно с помощью четырехуровневой шкалы. В остальных РКИ приводилась частота возникновения периферических отеков, однако не сообщалось о способах их определения [6,7,16,17]. Хотя в РКИ [21] периферические отеки определялись количественно, данное исследование не было включено в мета-анализ вследствие отсутствия данных о частоте развития отеков.

В 6 из 8 РКИ, включенных в мета-анализ, сообщалась частота возникновения гиперемии лица и головной боли (таблицы 2А и 2Б), что позволило рассчитать ОР возникновения данных осложнений [4,6,16,17,22,23]; в то же время, отсутствовали сведения о методах определения этих ПЭ. При сравнении лерканидипина с обобщенными данными для дАК первого поколения, была выявлена статистически значимая гетерогенность РКИ в отношении частоты развития головной боли ($\chi^2=8,20$; $p=0,04$; $I^2=63,4\%$).

Поскольку данные для гр. фелодипина и нифедипина в исследовании [17] были объединены, данные для гр. лерканидипина были включены в анализ лишь однократно.

Прекращение лечения

В 6 из 8 РКИ указывалась общая частота прекращения лечения вследствие ПЭ либо по другим при-

Таблица 2Б

Частота возникновения нежелательных ПЭ (модель случайных эффектов) в РКИ, сравнивающих лерканидипин и дАК второго поколения: лацидипин и манидипин.

Исследование	Лерканидипин, n/N	Другие дАК второго поколения, n/N	ОР (фиксированный) с 95% ДИ	Удельный вес, %	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ
Периферические отеки					
Casiglia E, et al. [23]	4/27	4/27		17,50	1,00 (0,28-3,59)
Cherubini A, et al. [6]	3/108	7/107		16,61	0,42 (0,11-1,60)
Leonetti G, et al. [4]	39/420	9/208		35,21	2,15 (1,06-4,35)
Millar-Craig M, et al. [7]	11/111	10/111		30,67	1,10 (0,49-2,48)
Объединенные данные (95% ДИ)	666	453		100,00	1,17 (0,62-2,19)
Общее количество осложнений: 57 (лерканидипин), 30 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=5,01$, $df=3$, $p=0,17$; $I^2=40,1\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,49$, $p=0,63$					
Гиперемия лица					
Cherubini A, et al. [6]	0/108	2/107		9,43	0,20 (0,01-4,08)
Leonetti G, et al. [4]	12/420	6/208		90,57	0,99 (0,38-2,60)
Объединенные данные (95% ДИ)	528	315		100,00	0,85 (0,34-2,16)
Общее количество осложнений: 12 (лерканидипин), 8 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=1,00$, $df=1$, $p=0,32$; $I^2=0,4\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,34$, $p=0,73$					
Головная боль					
Casiglia E, et al. [23]	3/27	2/27		15,49	1,50 (0,27-8,28)
Cherubini A, et al. [6]	3/108	2/107		14,43	1,49 (0,25-8,72)
Leonetti G, et al. [4]	20/420	8/208		70,08	1,24 (0,55-2,76)
Объединенные данные (95% ДИ)	555	342		100,00	1,31 (0,67-2,56)
Общее количество осложнений: 26 (лерканидипин), 12 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=0,06$, $df=2$, $p=0,97$; $I^2=0\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,79$, $p=0,43$					

чинам (таблица 3). Доля участников, прекративших лечение, составляла от 0% до 15% в 4 РКИ [6,16,22,23], от 16% до 26% в 1 РКИ [4] и не сообщалась в 1 РКИ [17]. В остальных РКИ доля участников, прекративших лечение вследствие ПЭ на фоне приема лерканидипина, составляла от 0% до 15%, в то время как доля участников, прекративших лечение при терапии препаратами, сравниваемыми с лерканидипином, составляла от 16% до 26% [7,22]. При сравнении лерканидипина с обобщенными данными для дАК первого поколения, не было обнаружено достоверных различий в вероятности отмены препаратов вследствие любых причин, включая отсутствие эффекта от проводимого лечения – ОР=0,72 [95% ДИ 0,47-1,10] (p=нд). Вместе с тем, прием лерканидипина сопровождался достоверным снижением вероятности выхода из проводимого РКИ в связи с появ-

лением любых ПЭ – ОР=0,51 [95% ДИ 0,33-0,77] (p=0,001) либо развитием периферических отеков – ОР=0,24 [95% ДИ 0,12-0,47] (p<0,001) (таблица 3А). При сравнении лерканидипина с обобщенными данными для дАК второго поколения, не было выявлено существенных различий в вероятности отмены препаратов из-за любых причин – ОР=0,70 [95% ДИ 0,24-2,07] (p=нд), вследствие развития любых ПЭ – ОР=0,77 [95% ДИ 0,28-2,15] (p=нд) либо в связи с возникновением периферических отеков – ОР=2,23 [95% ДИ 0,49-10,22] (p=нд) (таблица 3Б).

В 5 из 8 РКИ, включенных в мета-анализ, указывалась частота прекращения лечения по любым причинам [6,7,16,17,23], в 4 РКИ приводилась частота прекращения лечения вследствие развития периферических отеков [4,6,17,22], и в 7 сообщалась частота прекращения лечения в связи

Количество больных (модель случайных эффектов), прекративших лечение по различным причинам, в т.ч. вследствие развития нежелательных ПЭ в РКИ, сравнивающих лерканидипин и дАК первого поколения: амлодипин, фелодипин и нифедипин.

Исследование	Лерканидипин, n/N	дАК первого поколения, n/N	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ	Удельный вес, %	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ
Общее количество случаев прекращения лечения					
Cherubini A, et al. [6]	12/108	12/109		31,86	1,01 (0,47-2,15)
Policicchio D, et al. [16]	8/64	13/66		27,60	0,63 (0,28-1,43)
Romito R, et al. [17]	10/109	33/216		40,54	0,60 (0,31-1,17)
Объединенные данные (95% ДИ)	281	391		100,00	0,72 (0,47-1,10)
Общее количество осложнений: 30 (лерканидипин), 58 (дАК первого поколения) Гетерогенность: $\chi^2=1,15$, $df=2$, $p=0,567$; $I^2=0\%$ Показатель для эффекта в целом: $z=1,52$, $p=0,13$					
Прекращение лечения из-за ПЭ					
Cherubini A, et al. [6]	2/108	8/109		6,97	0,25 (0,05-1,16)
Leonetti G, et al. [4]	46/420	32/200		56,55	0,68 (0,45-1,04)
Lund-Johansen P, et al. [22]	4/48	7/44		11,65	0,52 (0,16-1,67)
Policicchio D, et al. [16]	2/64	9/66		7,27	0,23 (0,05-1,02)
Romito R, et al. [17]	5/109	29/216		17,56	0,34 (0,14-0,86)
Объединенные данные (95% ДИ)	749	635		100,00	0,51 (0,33-0,77)
Общее количество осложнений: 59 (лерканидипин), 85 (дАК первого поколения) Гетерогенность: $\chi^2=4,56$, $df=4$, $p=0,34$; $I^2=12,3\%$ Показатель для эффекта в целом $z=3,23$, $p=0,001$					
Прекращение лечения из-за периферических отеков					
Cherubini A, et al. [6]	0/108	2/109		5,30	0,25 (0,11-0,56)
Leonetti G, et al. [4]	9/420	17/200		77,59	0,20 (0,01-4,16)
Lund-Johansen P, et al. [22]	0/48	3/44		5,62	0,13 (0,01-2,47)
Romito R, et al. [17]	1/109	9/216		11,49	0,22 (0,03-1,72)
Объединенные данные (95% ДИ)	685	569		100,00	0,24 (0,12-0,47)
Общее количество осложнений: 10 (лерканидипин), 31 (дАК первого поколения) Гетерогенность: $\chi^2=0,206$, $df=3$, $p=0,98$; $I^2=0\%$ Показатель для эффекта в целом: $z=4,06$, $p<0,001$					

с ПЭ [4,6,7,16,17,22,23]. Данные этих РКИ были использованы для расчета соответствующих ОР (таблицы 3А и 3Б). При сравнении лерканидипина с обобщенными данными для дАК второго поколения была выявлена статистически достоверная гетерогенность РКИ, оценивавших частоту прекращения терапии вследствие ПЭ ($\chi^2=6,04$; $p=0,05$; $I^2=66,9$).

Обсуждение

Результаты настоящего мета-анализа РКИ указывают на различия в переносимости дАК, используемых

для лечения АГ. В целом, при сравнении обобщенных данных для дАК первого поколения и лерканидипина, не было выявлено различий в степени снижения АД. Вместе с тем, прием лерканидипина сопровождался снижением ОР (0,44) возникновения периферических отеков, а также снижением ОР (0,24) прекращения лечения вследствие развития периферических отеков. При сравнении обобщенных данных для дАК второго поколения и лерканидипина не было обнаружено различий в степени снижения АД, частоте возникновения периферических отеков и частоте прекращения лечения вследствие появления периферических отеков.

Таблица 3В

Количество больных (модель случайных эффектов), прекративших лечение по различным причинам, в т.ч. вследствие нежелательных ПЭ, в РКИ, сравнивающих лерканидипин и дАК второго поколения: лацидипин и манидипин

Исследование	Лерканидипин, n/N	Другие дАК второго поколения n/N	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ	Удельный вес, %	ОР (случайный эффект) с 95% ДИ
Общее количество случаев прекращения лечения					
Casiglia E, et al. [23]	0/27	1/27		9,86	0,33 (0,01-7,84)
Cherubini A, et al. [6]	12/108	8/107		43,98	1,49 (0,63-3,49)
Millar-Craig M, et al. [7]	8/111	20/111		46,16	0,40 (0,18-0,87)
Объединенные данные (95% ДИ)	246	245		100,00	0,70 (0,24-2,07)
Общее количество осложнений: 20 (лерканидипин), 29 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=5,20$, $df=2$, $p=0,07$; $I^2=61,5\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,65$, $p=0,52$					
Прекращение лечения из-за ПЭ					
Casiglia E, et al. [23]	0/27	0/27			Анализ не проводился
Cherubini A, et al. [6]	2/108	2/107		18,20	0,99 (0,14-6,91)
Leonetti G, et al. [4]	46/420	17/208		46,18	1,34 (0,79-2,28)
Millar-Craig M, et al. [7]	5/111	15/111		35,62	0,33 (0,13-0,89)
Объединенные данные (95% CI)	666	453		100,00	0,77 (0,28-2,15)
Общее количество осложнений: 53 (лерканидипин), 34 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: $\chi^2=6,04$, $df=2$, $p=0,05$; $I^2=66,9\%$					
Показатель для эффекта в целом: $z=0,49$, $P=0,62$					
Прекращение лечения из-за периферических отеков					
Cherubini A, et al. [6]	0/108	0/107		5,30	Анализ не проводился
Leonetti G, et al. [4]	9/420	2/208		77,59	2,23 (0,49-10,22)
Объединенные данные (95% ДИ)	528	315		100,00	2,23 (0,49-10,22)
Общее количество осложнений: 9 (лерканидипин), 2 (дАК второго поколения)					
Гетерогенность: не применимо					
Показатель для эффекта в целом: $z=1,03$, $p=0,30$					

0.01 0.10 1 10 100
 Преимущество лерканидипина Преимущество дАК второго поколения

Несмотря на существующий широкий выбор различных антигипертензивных препаратов, недостаточный контроль АД отмечается у 50-60% больных, получающих лечение по поводу АГ [24,25]. Одной из причин широкой распространенности недостаточного контроля АД является несоблюдение режима лечения [9,26,27], преимущественно вследствие недостаточной эффективности препаратов либо плохой их переносимости и развития ПЭ [28,29]. Таким образом, дигидропиридиновые дАК с улучшенным профилем переносимости могут повысить приверженность антигипертензивной терапии (АГТ) [30].

Периферические отеки являются одним из наиболее частых осложнений лечения дАК, и их возникновение может послужить причиной прекращения терапии. В крупном РКИ с участием 828 лиц с мягкой и умеренной АГ [4], периферические отеки наблюдались у 19% больных и явились причиной прекращения лечения у 8,5% (17/200) больных, получавших амлодипин, и лишь у 3,8% (9/240) пациентов, принимавших лерканидипин. Результаты мета-анализа указывают на то, что у больных, принимавших лерканидипин, периферические отеки развивались реже, чем у пациентов, принимавших дАК ранних генераций (такие

как амлодипин, фелодипин или нифедипин), и, следовательно, вероятность хорошей долгосрочной приверженности терапии была выше при приеме лерканидипина. При проспективной оценке приверженности АГТ в условиях клинической практики частота соблюдения режима лечения была существенно выше при назначении лерканидипина, чем при назначении других дАК (59,3% vs 46,6% ($p < 0,05$) [31]. Сходная частота развития периферических отеков при применении лерканидипина и дАК второго поколения (лацидипин и манидипин) является предсказуемой, поскольку лацидипин и манидипин обладают фармакологическими свойствами, схожими со свойствами лерканидипина, например, длительным рецепторным временем полужизни [11]. Эти данные имеют важное клиническое значение, т.к. у больных, соблюдающих режим лечения и контролирующих уровень АД, значительно снижается риск сердечно-сосудистых осложнений, почечной недостаточности и инсульта [25,32].

Из 7 РКИ, включенных в мета-анализ переносимости препаратов, в 4 не сообщалось об использовании стандартных методов оценки выраженности периферических отеков [6,7,16,17], в 2 РКИ использовались различные количественные методы определения выраженности отеков [22,23], и в 1 РКИ применялась четырехуровневая шкала оценки [4]. Поскольку различные способы оценки выраженности периферических отеков могли привести к статистической неоднородности анализируемых данных, оценивалась лишь общая частота развития периферических отеков. В РКИ [21] периферические отеки оценивались количественным методом, однако не сообщалась частота их развития, и поэтому данное исследование не вошло в мета-анализ переносимости препаратов. В то же время, результаты этого исследования указывают на то, что по сравнению с нифедипином ГИТС, прием лерканидипина сопровождался статистически достоверным снижением объема лодыжки и стопы и давления в подкожной клетчатке претибальной области [21]. В целом, эти данные согласуются с результатами настоящего мета-анализа, демонстрирующего снижение риска развития периферических отеков при лечении лерканидипином, по сравнению с использованием дАК ранних генераций.

Выполнение любого мета-анализа сопровождается рядом ограничений, о которых необходимо упомянуть. Ограничение литературного поиска только РКИ, опубликованными на ан-

глийском языке, могло привести к систематической ошибке в оценке результатов. В то же время, ранее было продемонстрировано, что языковые ограничения при проведении систематических обзоров не приводят к систематической ошибке в оценке лекарственной эффективности [33]. Включение в анализ только РКИ уменьшило возможное негативное влияние неадекватной рандомизации больных в гр. лечения. Хотя общее количество больных во всех включенных в мета-анализ РКИ было относительно небольшим, частота ПЭ (в частности, периферических отеков) в сравниваемых группах была достаточной для адекватного сравнения переносимости препаратов. В настоящем мета-анализе меньшее число пациентов прекращало лечение вследствие развития периферических отеков либо других ПЭ при лечении лерканидипином, чем при терапии дАК первого поколения. При этом различия в общей частоте прекращения лечения не достигали статистической достоверности. Данные результаты сложно интерпретировать, поскольку 2 из 5 РКИ были исключены из анализа причин прекращения лечения, вследствие различий в способах указания данных причин [4,22]. Это привело к ограничению объема анализируемых данных. Кроме того, относительно большой удельный вес исследования [4] мог исказить результаты мета-анализа. Однако анализ чувствительности показал, что включение этого исследования не влияло на результаты объединенных данных для дАК первого и второго поколения. Определенная статистическая разнородность анализируемых исследований могла повлиять на полученные результаты. Вместе с тем, анализируемые исследования были достаточно однородными в отношении частоты возникновения периферических отеков, как основного изучаемого параметра.

Заключение

В данном мета-анализе 8 РКИ прием лерканидипина сопровождался более низким риском развития периферических отеков и меньшей вероятностью прекращения лечения вследствие появления периферических отеков, по сравнению с дАК первого поколения (амлодипин, фелодипин и нифедипин), но не липофильными дАК второго поколения (лацидипин и манидипин). Эти данные могут иметь значение для улучшения приверженности терапии АК в условиях клинической практики, при длительном лечении АГ.

Литература

1. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents [published correction appears in N Engl J Med. 1994;330:1689]. N Engl J Med 1993; 328: 914-21.
2. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: An update. Am J Med 2004; 116: 35-43.
3. Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. N Engl J Med 1982; 307: 1618-27.
4. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al, for the COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens 2002; 15: 932-40.
5. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. Am J Cardiol 2000; 86: 1182-7.
6. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: The ELderly and LERcanidipine (ELLE) study. Arch Gerontol Geriatr 2003; 37: 203-12.
7. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. J Hum Hypertens 2003; 17: 799-806.
8. Anderson RB, Hollenberg NK, Williams GH. Physical Symptoms Distress Index: A sensitive tool to evaluate the impact of pharmacological agents on quality of life. Arch Intern Med 1999; 159: 693-700.
9. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. Persistence with antihypertensive medication: Australia-wide experience, 2004-2006. Med J 2008; 188: 224-7.
10. Borghi C, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E, for the Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: The lercanidipine challenge trial. Blood Press Suppl 2003; 1: 14-21.
11. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A, Testa R. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. J Pharm Pharmacol 1999; 51: 709-14.
12. Epstein M. Lercanidipine: A novel dihydropyridine calcium-channel blocker. Heart Dis 2001; 3: 398-407.
13. Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance. Updated molecular model to rationalize its pharmacokinetic properties. Blood Press Suppl 1998; 2: 10-7.
14. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2005; 1: 173-82.
15. Beckey C, Lundy A, Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. Ann Pharmacother 2007; 41: 465-73.
16. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: A comparative study with slow-release nifedipine. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl): S31-5.
17. Romito R, Pansini MI, Perticone F, et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: The Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2003; 5: 249-53.
18. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. BMJ 1994; 309: 597-9.
19. Higgins JP, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, UK: Wiley; 2008.
20. Der Simonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update. Contemp Clin Trials 2007; 8: 105-14.
21. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: A double-blind, randomized, parallel-group study. Curr Ther Res Clin Exp 2000; 61: 850-62.
22. Lund-Johansen P, Stranden E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. J Hypertens 2003; 21: 1003-10.
23. Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, et al. Therapeutic profile of manidipine and lercanidipine in hypertensive patients. Adv Ther 2004; 21: 357-69.
24. Briganti EM, Shaw JE, Chadban SJ, et al, for the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). Untreated hypertension among Australian adults: The 1999-2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). Med J Aust 2003; 179: 135-9.
25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52.
26. Jones JK, Gorkin L, Lian JF, et al. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: A study of a United Kingdom population. BMJ 1995; 311: 293-5.
27. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. J Hypertens 2005; 23: 2101-7.
28. Aranda P, Tamargo J, Aranda FJ, et al. Use and adverse reactions of antihypertensive drugs in Spain. Part I of the RAAE Study. Blood Press Suppl 1997; 1: 11-6.
29. D sing R, Weisser B, Mengden T, Vetter H. Changes in antihypertensive therapy—the role of adverse effects and compliance. Blood Press 1998; 7: 313-5.
30. Pruijm MT, Maillard MP, Burnier M. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: Focus on lercanidipine. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 1159-66.
31. Veronesi M, Cicero AF, Prandin MG, et al. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice. Vasc Health Risk Manag 2007; 3: 999-1005.
32. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: Overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. Am Heart J 1999; 138: 211-9.
33. Moher D, Pham B, Lawson ML, Klassen TP. The inclusion of reports of randomised trials published in languages other than English in systematic reviews. Health Technol Assess 2003; 7: 1-90.

Поступила 07/07-2010

Рандомизированное исследование ЭСКАДРА. Часть 1: гиполипидемическая эффективность, безопасность и переносимость эзетимиба, начальных доз оригинальных статинов и комбинации эзетимиба с начальными дозами статинов у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипидемией

М.Ю. Зубарева, Т.А. Рожкова, Е.Ю. Соловьева, А.В. Сусеков*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития

ESCADRA: a randomised study. Part I: lipid-lowering effectiveness, safety and tolerability of ezetimibe, initial doses of original statins, and the combination of ezetimibe with initial doses of statins in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia

M.Yu. Zubareva, T.A. Rozhkova, E.Yu. Solovyeva, A.V. Susekov*

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex

Цель. Изучить гиполипидемическую эффективность, влияние на маркеры воспаления и функциональные показатели сосудистой стенки эзетимиба в монотерапии и в комбинации с начальными дозами оригинальных статинов (симвастатина, аторвастатина и розувастатина).

Материал и методы. В исследование включены 60 больных (мужчин и женщин) ИБС и ГЛП. Средний, возраст больных составил 61,4 года, средний исходный уровень ХС ЛНП — 4,1 ммоль/л. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (гр): монотерапия эзетимибом 10 мг/сут в течение 24 нед или монотерапия одним из статинов (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) в дозе 10 мг/сут в течение 12 нед с оценкой достижения целевого уровня ХС ЛНП. При недостижении целевых значений ХС ЛНП пациентам в гр монотерапии статинами в течение последующих 12 нед была назначена комбинированная терапия с эзетимибом. Оценивались эффект моно- и комбинированной терапии с эзетимибом на липиды, СРБ, провоспалительные цитокины, переносимость лечения и влияние этой терапии на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки.

Результаты. Через 3 мес лечения уровень ХС ЛНП в гр монотерапии статинами снизился до значений 2,66-2,98 ммоль/л. Снижение ХС ЛНП в гр эзетимиба, было достоверным и составило 16,4 %. Через 3 мес терапии в гр эзетимиба достижение целевого уровня ХС ЛНП составило 17 %, в гр симвастатина — 42 %, в гр аторвастатина — 31 %, в гр розувастатина — 58 %. За 6 мес у пациентов, переведенных на комбинированную терапию, снижение уровня ХС ЛНП составило — 39,5-50,6 %. В интервале 3-6 мес дополнительный эффект эзетимиба в снижении уровня ХС ЛНП в гр комбинированной терапии был различным и варьировал в диапазоне 13-25,9 %.

Заключение: Добавление эзетимиба 10 мг/сут к любому из статинов позволяет дополнительно снизить содержание ХС ЛНП на 20-30 %. Более 50 % пациентов, потребовали перевода на комбинированную терапию. Таким образом, ответ на монотерапию статинами не всегда предсказуем; и ~ 1/3 пациентов может быть отнесена к категории пациентов с плохой реакцией. В этих ситуациях использование принципа “двойного ингибирования” (добавление к терапии статинами эзетимиба 10 мг/сут) позволяет более эффективно контролировать уровень ХС ЛНП.

Ключевые слова: гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, эзетимиб, статины.

Aim. To study the lipid-lowering effectiveness, as well as the effects on inflammatory markers and vascular wall function, of ezetimibe as monotherapy and in combination with initial doses of original statins (simvastatin, atorvastatin, and rosuvastatin).

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: asus99@mail.ru

[Зубарева М.Ю. — младший науч. сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Рожкова Т.А. — науч. сотрудник, Соловьева Е.Ю. — науч. сотрудник, Сусеков А.В. (*контактное лицо) — ведущий науч. сотрудник].

Material and methods. The study included 60 male and female patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. Mean age of the participants was 61,4 years; mean baseline level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) was 4,1 mmol/l. The participants were randomised into four groups: ezetimibe monotherapy (10 mg/d) for 24 weeks, or statin monotherapy (simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin; 10 mg/d) for 12 weeks with following assessment of LDL-CH levels. If target levels were not achieved on statin monotherapy, a combination of ezetimibe and statins was administered for the next 12 weeks. The effects of monotherapy and combined therapy on lipid profile, C-reactive protein, pro-inflammatory cytokines, vascular elasticity and stiffness, as well as treatment tolerability, were assessed.

Results. After 3 months of the treatment, LDL-CH levels in statin monotherapy groups decreased to 2,66-2,98 mmol/l. The decrease in LDL-CH concentration in ezetimibe group (-16,4 %) was significant. After 3 months, the percentage of the patients with achieved target LDL-CH levels was 17 % for ezetimibe, 42 % for simvastatin, 31 % for atorvastatin, and 58 % for rosuvastatin. After 6 months, the patients receiving combined therapy demonstrated LDL-CH reduction by 39,5-50,6 %. From Month 3 to Month 6, the additional lipid-lowering effect of ezetimibe, as a part of combined therapy, varied from 13 % to 25,9 %.

Conclusion: Adding ezetimibe (10 mg/d) to any statins reduces LDL-CH levels by extra 20-30 %. Combined therapy was required in over 50 % of the patients. Therefore, the response to statin monotherapy is not universal and in one-third of the patients could be regarded as poor. In these individuals, the "double inhibition" approach (combining statins with ezetimibe 10 mg/d) could control LDL-CH levels more effectively.

Key words: Hyperlipidemia, coronary heart disease, ezetimibe, statins.

В последние десятилетия распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) непрерывно растет [1-4]. Согласно принципам доказательной медицины, достижение целевых уровней липидов и длительность терапии являются основными критериями, которые определяют эффективность лечения статинами в снижении относительного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4].

Несмотря на высокие показатели сердечно-сосудистой смертности в РФ, процент больных, получающих лечение статинами, в стране пока очень низок (<10 %). По результатам исследования **ОСКАР-2006** (Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2009гг), только 5,3 % российских больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с высоким риском атеросклероза получают лечение ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы [1]. По результатам международных исследований: **EUROASPIRE** (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) (2001-2007) и **REALITY** (Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy) (2005), в большинстве стран Западной Европы доминирует монотерапия статинами в начальных дозах, меньше пациентов получают лечение средними/высокими дозами статинов или комбинированную терапию [3]. Как следствие, достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов высокого риска невелико (30-40 %).

По результатам исследования **ЛТАР-II** (Lipid Treatment Assessment Project II), в среднем назначение статинов в таких странах как США, Канада, Франция, Нидерланды, Испания, Бразилия, Мексика, Корея и Тайвань достигает 75 %; 67 % больных в этих странах достигли целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с Национальными Рекомендациями. Вместе с тем, с учетом того, что во всем мире для больных очень высокого и высо-

кого риска установлены целевые уровни ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л, в ЛТАР-II только 30 % пациентов достигали этих целевых уровней [5].

В настоящей статье будут представлены результаты рандомизированного исследования **ЭСКАДРА** (Эзетимиб и Статины в Комбинированной терапии: эффект на сосуды и маркеры воспаления), в котором изучалась гиполлипидемическая эффективность, влияние на маркеры воспаления и показатели сосудистой стенки эзетимиба (Эзетрол®, Мерк Шарп и Доум, США) как в монотерапии, так и в комбинации с начальными дозами оригинальных статинов (симвастатином, аторвастатином и розувастатином). По результатам исследования **ЭСКАДРА** планируется, по крайней мере, две оригинальных публикации. В этой статье будут обсуждаться результаты по гиполлипидемической эффективности и переносимости эзетимиба как в монотерапии, так и в комбинации с начальными дозами оригинальных статинов.

Материал и методы

Цели и задачи проведения исследования ЭСКАДРА. Предпосылкой проведения рандомизированного исследования интервенции с эзетимибом ЭСКАДРА стали предварительные данные **MSS** — Московского Исследования по Статинам [7]. При анализе результатов исследования **MSS** (Moscow Statin Survey) было установлено, что в реальной клинической практике г. Москвы большинство (82 %) больных ИБС и гиперлипидемией (ГЛП) принимают начальные дозы статинов, и лишь 30 % из них достигают целевого уровня ХС ЛНП. Поэтому в исследовании с эзетимибом были использованы начальные дозы оригинальных статинов и, в качестве контроля, введена группа (гр) монотерапии эзетимибом. Для критериев включения/исключения из исследования были использованы результаты анализа уровня липидов больных в **MSS**, которые

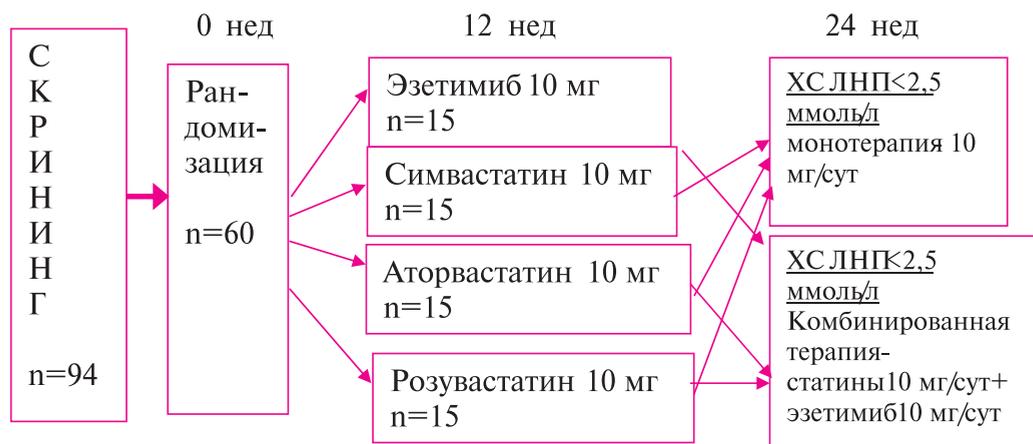


Рис. 1 Дизайн рандомизированного исследования ЭСКАДРА.

не принимали никаких гиполипидемических препаратов.

Основные гипотезы, которые проверялись в рандомизированном исследовании ЭСКАДРА, следующие:

- у больных ИБС и ГЛП с исходным уровнем ХС ЛНП > 4,1 ммоль/л монотерапия оригинальными статинами (симвастатин, аторвастатин и розувастатин) в начальных дозах недостаточно эффективна в достижении целевого уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л;

- монотерапия начальными дозами симвастатина, аторвастатина и розувастатина в течение 3 мес приводит к средней степени снижения уровня ХС ЛНП не менее чем на 28 %, 35 % и 46 %, соответственно;

- монотерапия эзетимибом 10 мг/сут в течение 3 и 6 мес способствует достоверному снижению уровня ХС ЛНП не менее чем на 15 %, триглицеридов (ТГ) — не менее чем на 8 % и связана с положительным плейотропным влиянием на уровень С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и моноцитарного хемотаксического фактора-1 (МСР-1);

- комбинированная терапия эзетимибом хорошо переносится больными и увеличивает количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛНП не меньше чем на 30 %.

Дизайн рандомизированного исследования ЭСКАДРА представлен на рисунке 1. После периода скрининга больные были рандомизированы на 4 гр: I — постоянная монотерапия эзетимибом 10 мг/сут в течение 24 нед; II — терапия симвастатином 10 мг/сут; III — аторвастатин 10 мг/сут; IV — розувастатин 10 мг/сут. Через 3 мес лечения пациенты в гр монотерапии статинами, которые достигли целевых уровней ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л, продолжили лечение статинами 10 мг/сут. Пациенты, у которых через 12 нед уровень ХС ЛНП был > 2,5 ммоль/л, стали получать комбинированную терапию статин 10 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут в течение последующих 12 нед.

У больных, включенных в исследование, натошак брались анализы крови на липиды, активность аспар-

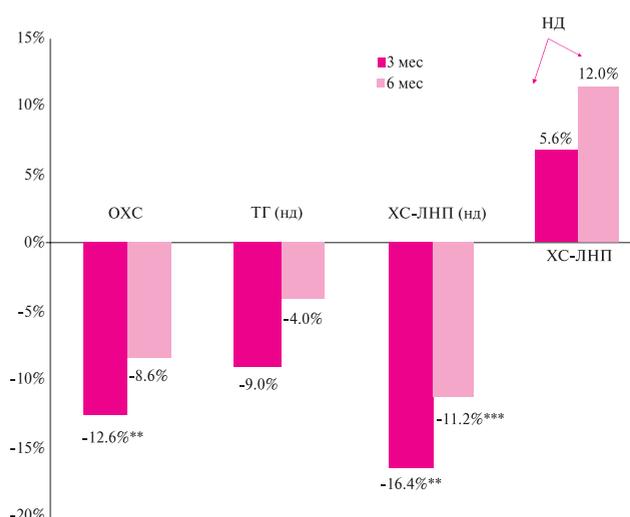
атаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинкиназы (КК), уровень глюкозы и креатинина (Кр), а также определялись уровни высокочувствительного СРБ (вч-СРБ), ИЛ-6 и МСР-1. Эти анализы повторялись через 12 и 24 нед терапии.

Больные, прошедшие рандомизацию, были направлены на прохождение инструментальных тестов исходно, через 12 и 24 нед лечения для определения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), растяжимости (DC) и индекса жесткости (β) плечевой артерии.

Клиническая характеристика пациентов. Для отбора и последующего участия в исследовании скрининг прошли 94 пациента. В исследование были включены 60 больных (мужчин и женщин) ИБС с первичной полигенной ГЛП, которые участвовали в исследовании MSS. Мужчины составляли 53 % из числа рандомизированных больных. Средний, возраст больных — 61,4 года, средний исходный уровень ХС ЛНП — 4,1 ммоль/л. Большинство пациентов относилось к категории очень высокого риска [8]. Более половины больных (53 %) перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ), у 28 % больных в анамнезе были операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) и транслюминальной ангиопластики (ТЛАП).

Пациенты, участвующие в скрининге или включенные в клиническое исследование, приходили в лабораторию гемодиализа и плазмафереза РКНПК натошак (12 ч голодания), утренний прием сердечно-сосудистых препаратов был разрешен.

Биохимические методы исследования. Взятие крови для анализов проводилось из локтевой вены в интервале между 9 и 11 часами утра натошак (12 ч голодания). Содержание общего ХС (ОХС) и ТГ в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом автоанализаторе. Содержание ХС (липопротеидов высокой плотности) ЛВП в супернатанте определялось после преципитации других классов липопротеидов смесью фосфовольфрамовой кислоты и хлористого магния. Результаты были представ-



Примечание: **p<0,01; ***p <0,05 (по сравнению с исходными значениями), нд — недостоверно.

Рис. 2 Эффект монотерапии эзетимибом 10 мг на уровни липидов в течение 3-х и 6-ти мес. Средние значения, % изменений от исх значений (n=12).

лены в ммоль/л. Содержание ХС ЛНП было вычислено по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛНП = ОХС - (ТГ/2,2 + ХС\ ЛВП)$, где $ТГ/2,2 = ХС$ (липопротеиды очень низкой плотности) ЛОНП.

Статистические методы обработки результатов.

Использовались следующие методы статистического анализа: определение необходимых объемов выборки при планировании исследования, проверка правильности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка; анализ Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: М — среднее, s — стандартно отклонение, med — медиана; (1q; uq) — интерквартильный размах; n — объем анализируемой подгруппы; p — достигнутый уровень значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05. Доля пропущенных значений составила 0,5 %. Анализ

данных проводился с помощью программы Statistica (StatSoft, USA).

Результаты исследования по гиполипидемической эффективности

Влияние на липиды монотерапии эзетимибом и статинами 10 мг/сут (3 мес). Исходные значения уровня ОХС во всех четырех гр были достаточно высокими — 6,5 ммоль/л. Как и у больных, включенных в MSS, у пациентов в этом исследовании были практически нормальные средние значения уровней ТГ и ХС ЛВП (1,79 и 1,26 ммоль/л, соответственно). Через 3 мес лечения в гр монотерапии статинами был отмечено хорошее воздействие на уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Уровень ХС ЛНП в гр монотерапии статинами существенно снизился до 2,66-2,98 ммоль/л. Снижение уровня ХС ЛНП в гр больных, принимавших эзетимиб, было достоверным и составило 16,4 % (таблица 1).

Монотерапия эзетимибом в течение 3-6 мес.

Воздействие монотерапии эзетимибом в течение 6 мес на ХС ЛНП оказалось не очень выраженным -11,2 %. Снижение уровня ТГ составило 4,0 %, ХС ЛВП повысился на 12,0 % нд (рисунок 2).

Монотерапия статинами в течение 6 мес (хорошая реакция).

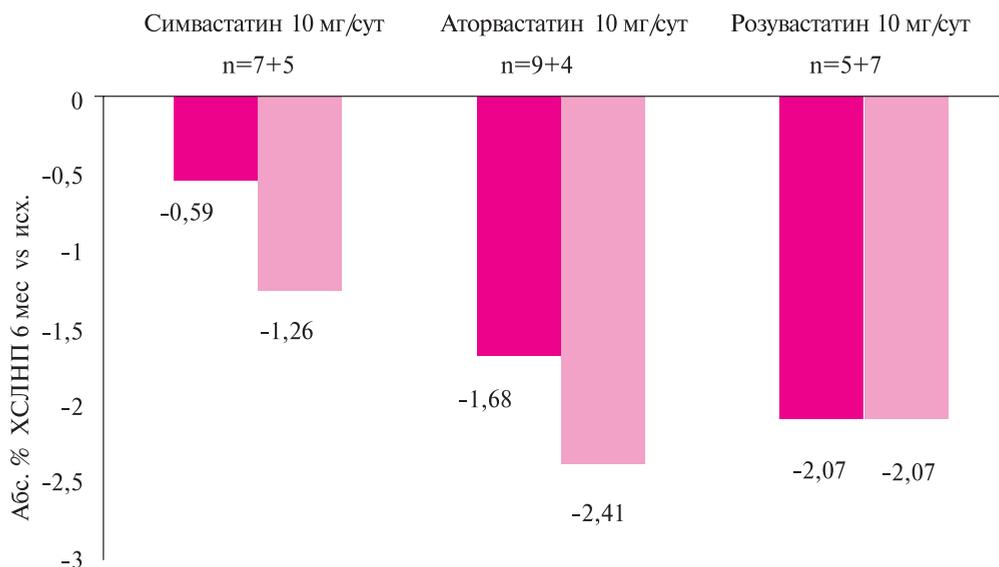
Согласно дизайну исследования пациенты, достигшие в первые 3 мес терапии целевого уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л, продолжили монотерапию статинами в последующие 3 мес. Через 6 мес лечения в гр монотерапии симвастатином 10 мг/сут был достигнут уровень ХС ЛНП 2,9 ммоль/л, в гр аторвастатина — 2,27-ммоль/л, розувастатина — 2,09 ммоль/л. За 6 мес лечения в этих гр средний уровень ХС ЛВП увеличился до 1,35 ммоль/л (симвастатин 10 мг/сут), 1,32 ммоль/л (аторвастатин 10 мг/сут) и 1,33ммоль/л (розувастатин 10мг/сут). Абсолютное снижение ХС ЛНП за весь период монотерапии составило 0,59 ммоль/л в гр симвастатина, 1,68 ммоль/л в гр аторвастатина и 2,07 ммоль/л

Таблица 1

Средний относительный процент снижения и достоверность изменений липидов при монотерапии эзетимибом и статинами (10 мг/сут, 3 мес), Δ% 3 мес vs исх.

Липиды	Эзетимиб (Эзетрол) 10мг n=12	Симвастатин (Зокор) 10мг n=13	Аторвастатин (Липримаро) 10мг n=10	Розувастатин (Крестор) 10мг n=13
ОХС	-12,6 %**	-24,1 %*	-23,3 %*	-25,4 %*
Δ% 3 мес vs исх				
ТГ	-9,0 % нд	-15,6 %нд	-27,6 %**	-8,1 % нд
Δ% 3 мес vs исх				
ХС ЛНП	-16,4 %**	-26,6 %*	-34,0 %*	-43,6 %**
Δ% 3 мес vs исх				
ХС ЛВП	+5,6 % нд	+9,0 % нд	+17,4 %**	+20,4 %*
Δ% 3 мес vs исх				

Примечание: * p < 0,001; ** p < 0,01; *** p < 0,05. нд — недостоверно; Δ — изменение показателя в %.



Примечание: Значения представлены в ХС ЛНП (6 мес — исх), ммоль/л.

Рис. 3 Абсолютное снижение ХС ЛНП в монотерапии статинами в течение 6 мес. (хорошие и плохие реакции).

в гр пациентов, получавших розувастатин 10 мг/сут. (рисунок 3).

Комбинированная терапия в течение 6 мес (плохая реакция). В таблице 2 представлены данные по комбинированной терапии при плохой реакции пациентов, которые не достигли целевого уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л и которым в последующие 12 нед исследования к монотерапии статинами был

добавлен эзетимиб 10 мг/сут. Добавление эзетимиба к терапии статинами у лиц, не достигших целевых критериев ХС ЛНП, привело к дополнительному снижению этого показателя <2,5 ммоль/л. К концу исследования в гр плохой реакции у больных, получавших симвастатин 10 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут, уровень ХС ЛНП достоверно снизился до 2,02 ммоль/л, при терапии аторвастатином + эзе-

Таблица 2

Комбинированная терапия (эзетимиб + статины) (6 мес vs исх), медианы липидов, ммоль/л

Липиды	Эзетимиб 10 мг/сут + + симвастатин 10 мг/сут Me (lq; hq), n = 7	Эзетимиб 10 мг/сут + аторвастатин 10 мг/сут Me (lq; hq), n = 9	Эзетимиб 10 мг/сут + + розувастатин 10 мг/сут Me (lq; hq), n = 5
ТГ исх	2,02(1,27;2,29)	2,65(1,13;3,13)	1,49 (0,92; 1,95)
3 мес	1,62(1,09;1,65)	1,59(1,29;1,92)	0,88 (0,82;1,41)
6 мес	1,07(1,04;1,85) нд	1,39(0,95;1,66) нд	1,14(0,78;1,28) нд
ХСЛНП ЛНП исх	4,47 (3,80;5,12)	4,84 (4,35;4,99)	4,76 (4,29; 5,23)
3 мес	3,28 (2,97;3,96)	3,45 (3,08;4,05)	3,25 (2,91;3,58)
6 мес	2,02(1,88;3,12)***	2,33 (1,73;2,90)***	2,60 (2,32;3,32)***
ХС ЛВП исх	1,13(1,06;1,52)	1,11(0,92;1,39)	1,42 (1,02; 1,65)
3 мес	1,26(1,09;1,33)	1,48(1,22;1,76)***	1,71(1,35;1,96)
6 мес	1,30(1,20;1,38) нд	1,45(1,29;1,58) нд	1,48(1,45;1,73) нд

Примечание: p < 0,01; *** p < 0,05. нд — недостоверно.

Таблица 3

Воздействие на липиды в гр плохой реакции (комбинированная терапия).

Разность значений липидов

Липиды	Симвастатин 10 мг/сут n = 7	Аторвастатин 10 мг/сут n = 9	Розувастатин 10 мг/сут n = 5
ХС ЛНП			
3 мес	-0,94	-1,28	-1,47
6 мес	-1,26	-2,41	-2,07
6-3 мес	-1,14	-1,12	-0,60
Δ% 6 vs 1	-46,9 %	-50,6 %	-39,5 %
Δ% 6 vs 3	-25,9 %***	-23,8 %***	-13,1 %***

Примечание: ***p < 0,05.

тимиб — до 2,33 ммоль/л, в гр пациентов, получавших комбинацию эзетимиба + розувастатин, — до 2,60 ммоль/л.

Результаты по относительному снижению уровня ХС ЛНП в гр плохой реакции представлены в таблице 3. С учетом малого количества наблюдений была использована статистика для малых выборок, в частности, кроме $\Delta\%$ использована абсолютная разница в значениях липидов. Абсолютное снижение (ммоль/л) уровня ОХС в гр монотерапии статинами при плохой реакции было сопоставимо с гр монотерапии аторвастатином и розувастатином. Абсолютное снижение ОХС в гр симвастатина составило 1 ммоль/л. За весь период исследования (6 мес) у пациентов, переведенных на комбинированную терапию, снижение ХС ЛНП составило 39,5-50,6 %. В интервале 3-6 мес дополнительный эффект эзетимиба в снижении уровня ХС ЛНП в гр комбинированной терапии со статинами был различным и варьировал в диапазоне -13,1-25,9 %.

Плохие и хорошие реакции через 6 мес терапии. На рисунке 3 представлены графические данные, отражающие разный гипополипидемический ответ при хорошей и плохой реакции. Пациенты, которые были переведены на комбинированную терапию, отличались в абсолютном снижении ХС ЛНП в гр симвастатина на 0,67 ммоль, в гр аторвастатина — на 0,73 ммоль, в гр розувастатина при хорошей и плохой реакциях отличий в уровне ХС ЛНП через 6 мес терапии не выявлено.

Плохие и хорошие реакции в достижении целевых уровне ХС ЛНП. Через 3 мес терапии в гр эзетимиба достижение целевого уровня ХС ЛНП составило 17 %, в гр симвастатина — 42 %, в гр аторвастатина — 31 %, в гр розувастатина — 58 %. Впоследствии через 6 мес терапии в гр эзетимиба целевого уровня достиг 1 пациент (8,3 %), в монотерапии симвастатином — только 1 (8 %) из 5 пациентов, в комбинированной терапии (симвастатин 10 мг/сут+эзетимиб 10 мг/сут) — 6 из 7. В гр больных, принимавших аторвастатин, в монотерапии достигли целевого уровня 3 пациента (23 %) и 4 — в гр комбинированной терапии с эзетимибом. Больше всего больных достигли целевого значения ХС ЛНП в гр пациентов, принимавших розувастатин в монотерапии, — 6 (50 %). В комбинированной терапии эзетимиб + розувастатин к концу исследования “у цели” были 3 пациента (25 %).

Переносимость монотерапии и комбинированной терапии. Средние уровни АСТ, АЛТ, КК в монотерапии эзетимибом, симвастатином, аторвастатином и розувастатином через 3 мес лечения не отличались от исходных значений и не превышали 1,5 верхний предел нормы (ВПН). Аналогично, за первые 3 мес монотерапии не отмечено достоверных изменений в средних значениях КК и креатинина. Достоверных изменений медиан средних значений АСТ, АЛТ,

КК и креатинина в последние 3 мес терапии, когда был добавлен эзетимиб, отмечено не было.

Обсуждение

Монотерапия эзетимибом 10 мг/сут. В исследовании ЭСКАДРА впервые в РФ изучалась гипополипидемическая эффективность эзетимиба в моно- и комбинированной терапии с начальными дозами оригинальных статинов в течение 24 нед. Результаты монотерапии эзетимибом в течение 3 и 6 мес показывают, что этот препарат обладает умеренным действием на содержание ХС ЛНП (-16,4 %). В настоящем исследовании этот препарат не оказал достоверного влияния на уровни ТГ и ХС ЛВП. Результаты исследования ЭСКАДРА по гипополипидемической эффективности эзетимиба 10 мг/сут сопоставимы с уже опубликованными данными [6-8]. Приводятся результаты по объединенному анализу эффективности эзетимиба, полученные по результатам двух клинических исследований (n =432) [6]. Отмечено, что снижение ХС ЛНП составило 15-18 %, что сопоставимо с результатами представленного исследования (-16,4 % в первые 3 мес терапии). Согласно современным рекомендациям по лечению дислипидемий (ДЛП), монотерапия эзетимибом не может быть рекомендована пациентам с первичной ГЛП за исключением случаев плохой переносимости монотерапии статинами.

Монотерапия оригинальными статинами. В первые 3 мес исследования с эзетимибом была изучена гипополипидемическая эффективность оригинальных статинов в начальных дозах 10 мг/сут. Результаты работы согласуются с опубликованными зарубежными данными сравнительных исследований **CURVES** (Comparative study of HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus Equivalent dose strengths of Statins), **STELLAR** (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), **MERCURY** (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy), в которых была оценена гипополипидемическая эффективность симвастатина, аторвастатина и розувастатина в дозах 10 мг/сут [9-11]. Относительный процент снижения уровня ХС ЛНП, полученный в ЭСКАДРЕ при монотерапии симвастатином 10 мг/сут (-26,6 %) был сопоставим с результатами исследований **ACCESS** (Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study) (-30 %), **ASSET** (The Atorvastatin/Simvastatin Safety and Efficacy Trial) (-29,6 %), **CURVES** (-28 %) [9-11]. В исследованиях с оригинальным аторвастатином 10 мг/сут относительный процент снижения содержания ХС ЛНП составил 35,7-38 %, в настоящем исследовании — 34 %. Эффективность розувастатина 10 мг/сут в снижении ХС ЛНП была близка по величине (-43 %) к ожидаемым результатам, полученным в многоцентровых, рандомизированных, клинических исследованиях — 44-57 % [9-13, 14-15].

Все пациенты, участвовавшие в исследовании ЭСКАДРА, исходно имели ГЛП II а фенотипа, вероятно, поэтому значительного и достоверного снижения уровня ТГ получено не было. По данным рандомизированных, клинических исследований, статины могут снижать концентрацию ТГ в среднем на 20-30 %, в зависимости от их исходного уровня [9, 13, 16]. По данным литературы, статины не влияют на активность липопротеиновой и гепатической липаз, не оказывают существенного действия на метаболизм свободных жирных кислот, поэтому их влияние на ТГ, вероятно, вторично и опосредовано через их основные эффекты по снижению ХС ЛНП. Синтетические статины (аторвастатин и розувастатин) в большей степени снижают ТГ, чем ловастатин, правастатин и симвастатин, однако, и в этих случаях, снижение ТГ не носит дозозависимый характер [16].

В исследовании ЭСКАДРА был отмечен разный эффект статинов на ХС ЛВП: от +9 % (симвастатин) и до +20 % (розувастатин). Механизмы влияния статинов на уровень ХС ЛВП весьма сложны и противоречивы. По данным контролируемых исследований, флувастатин повышает уровень ХС ЛВП до 20 %, симвастатин — до 14 %, аторвастатин, может даже снижать содержание ХС ЛВП [17]. Существует точка зрения, что статины, которые менее эффективны в снижении уровня ХС ЛНП, оказывают более выраженное влияние на концентрацию ХС ЛВП, чем синтетические статины [17,18].

Комбинированная терапия эзетимиба со статинами. Индивидуальный ответ на терапию статинами (при исключении заболеваний или состояний, которые могут повлиять на содержание липидов) обусловлен: базальным уровнем синтеза ХС, полигенным наследованием изоформ коферментов системы цитохрома (скорость метаболизма), активностью системы обратного всасывания желчных кислот [19]. В научной литературе появились сообщения, что максимальный липид-снижающий эффект при монотерапии синтетическими статинами в максимальных дозах может быть у тех пациентов, у кого достигается максимально снижение маркеров синтеза (латостерол/холестерин) и минимальным повышением маркеров абсорбции (кампестерол/холестерин) [20].

В ЭСКАДРЕ, независимо от вида статина, количество участников, не достигающих целевого уровня ХС ЛНП через 3 мес терапии (плохая реакция), было достаточно велико (57 %). Дополнительный эффект снижения ХС ЛНП при добавлении к терапии статинами эзетимиба был более выражен при сочетании эзетимиба с симвастатином (-26 %), чуть менее — при комбинации с аторвастатином и в меньшей степени — с розувастатином (-13 %). Эти данные согласуются с резуль-

татами уже опубликованных исследований по комбинированной терапии с эзетимибом [21-22]. Сравнительно меньший эффект снижения ХС ЛНП при комбинации розувастатина с эзетимибом связан с исходным более выраженным, чем в других гр, снижением уровня ХС ЛНП при терапии розувастатином 10 мг в первые 3 мес лечения.

По результатам 26-недельного исследования **GUIDE (Guidelines Based Undertaking for Improvement in Dyslipidemia Related Events)** последовательное титрование дозы статина и, при необходимости, назначение комбинированной терапии статин + эзетимиб у 2577 пациентов с высоким риском ИБС позволило увеличить достижение целевого уровня ХС ЛНП (< 2,5 ммоль/л) с 63 % до 71 %, при этом медиана содержания ХС ЛНП уменьшилась до 2,1 ммоль/л [23].

Целевые уровни в группах хорошей и плохой реакции. Больше количество пациентов достигло целевого уровня ХС ЛНП на сильнодействующем статине розувастатин — 7 человек из 13. Примечательно, что при продолжении монотерапии симвастатином в течение 3 мес из 5 пациентов “у цели” по содержанию ХС ЛНП к концу исследования на терапии симвастатином остался только 1. Лучше всего “удержали” целевые значения больные, которые продолжили лечение синтетическими статинами. С учетом того, что большинство зарубежных исследований по достижению целевого уровня ХС ЛНП продолжались 12 нед, эти результаты представляют большое значение для обычной клинической практики. В целом больше больных, получавших розувастатин как в моно-, так и в комбинированной терапии, достигли целевого значения ХС ЛНП после начала лечения.

Безопасность моно- и комбинированной терапии. Моно- и комбинированная терапия эзетимибом и статинами в исследовании ЭСКАДРА переносилась хорошо. Ни у одного пациента не было отмечено серьезных побочных эффектов (ПЭ), потребовавших отмены препарата. В представленном исследовании была зарегистрирована хорошая переносимость даже наиболее сильной комбинации эзетимиб + розувастатин.

По результатам исследования ЭСКАДРА было показано, что независимо от выбора статина до половины больных ИБС и ГЛП не достигают целевого уровня ХС ЛНП. Эти больные являются кандидатами на комбинированную терапию эзетимиб+ статин.

В исследовании также было предсказуемо показано преимущество начальных доз аторвастатина и розувастатина перед симвастатином 10 мг/сут в достижении относительного снижения ($\Delta\%$) содержания ХС ЛНП при длительном (12 нед) лечении больных ИБС и ГЛП. Необходимо отметить, что в настоящее время рекомендованный целевой уровень ХС ЛНП у пациентов группы высокого

риска и у больных с документированной ИБС < 2,0 ммоль/л, тогда как в период проведения исследования “целевым” был уровень ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л [5]. Хотя, по данным эпидемиологических исследований, средний уровень ХС ЛНП у пациентов высокого риска ИБС, принимающих статины, в общей клинической практике в период 2005-2010гг. существенно не изменился и составляет > 3,0 ммоль/л. [5, 9-11, 14].

Как указывалось выше, существует большой разрыв между официальными рекомендациями по лечению больных ИБС и достижением целевого значения ХС ЛНП в реальной клинической практике. Это несоответствие требует изменения стандартов современной гиполипидемической терапии статинами. К этим изменениям следует отнести повышение начальных доз статинов (к примеру, симвастатин с 10 мг/сут до 20-40 мг/сут), более частое использование синтетических статинов (аторвастатин и розувастатин) и комбинированной терапии — статинов с эзетимибом.

Ограничение результатов исследования. Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, выводы, сделанные по результатам этой работы, справедливы только для больных ИБС с ДЛП с исходным уровнем ХС ЛНП в диапазоне 3,81-4,53 ммоль/л. Основные выводы работы сделаны для временного интервала до 24 нед; вполне вероятно, что эффективность гиполипидемической терапии эзетимибом и статинами при более длительных сроках наблюдения будет другая. Каждый пациент с ИБС и ДЛП дает индивидуальную реакцию на терапию статинами, поэтому использование средних значений ХС ЛНП и других липидов имеет условный характер и отражает ситуацию для гр в целом.

Заключение

Со времени регистрации эзетимиба в РФ прошло < 6 лет. За это время в мировой научной литературе появилась масса публикаций по изучению эффективности и переносимости эзетимиба, как добавления к монотерапии статинами, так и в составе фиксированной комбинации — Инеджи. По результатам “Исследования двух столиц” 2006 было показано, что добавление эзетимиба 10 мг/сут на 2 мес к лечению статинами у больных ИБС, которые наблюдались в повседневной практике (n=245), позволило получить дополнительное снижение ХС ЛНП на 30-33 % [24]. Это позволило увеличить количество больных, достигших целевых значений ХС ЛНП на 53 % в первичной и на 34 % во вторичной профилактике. Из завершенных международных сравнительных исследований с Инеджи наибольшую практическую значимость, по мнению авторов, имеют такие проекты, как **IN-CROSS** (Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg

compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy), **IN-PRACTICE** (Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice) [25]. По дизайну в этих исследованиях, пациенты, не достигшие целевых значений ХС ЛНП, переключались на терапию Инеджи в разных дозировках (эзетимиб 10 мг/сут + симвастатин 20 мг/сут + эзетимиб 10 мг/сут + симвастатин 80 мг/сут). В исследовании **IN-CROSS**, процент пациентов, достигших целевых значений ХС ЛНП < 2 ммоль/л, на терапии эзетимиб 10 мг/сут + симвастатин 20 мг/сут составил 38 %, на монотерапии розувастатином — 19 %, а больных, достигших уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л — 25 % (Инеджи) и 11 % (розувастатин 10 мг/сут), соответственно.

Таким образом, в российском исследовании **ЭСКАДРА** изучалась эффективность, переносимость монотерапии и комбинированной терапии эзетимиба с начальными дозами оригинальных статинов. Добавление эзетимиба 10 мг/сут к любому из статинов позволяет дополнительно снизить уровень ХС ЛНП на 20-30 % и существенно приблизить пациентов с ИБС к современным целевым значениям ХС ЛНП не более 2 ммоль/л. Лечение как монотерапией, так и комбинированной терапией эзетимиб+статины переносилось хорошо. В представленном исследовании > 50 % пациентов, независимо от того, какой оригинальный статин они получали, потребовали перевода на комбинированную терапию. Эти данные свидетельствуют о том, что ответ на монотерапию статинами не всегда предсказуем, и примерно треть пациентов может быть отнесена к категории “low-responder” или с плохой реакцией. В этих ситуациях использование принципа “двойного ингибирования” (добавление к терапии статинами эзетимиба 10 мг/сут или перевод на Инеджи) позволяет более эффективно контролировать уровень ХС ЛНП. В текущем исследовании **IMPROVE-IT** (**I**mproved **R**eduction of **O**utcomes: **V**ytorin **E**fficacy **I**nternational **T**rial) (сравнение эффективности симвастатина 80 мг/сут vs эзетимиба 10 мг/сут + симвастатина 80 мг/сут) у больных после ОКС по “твердым” конечным точкам проверяется гипотеза, что дает снижение ХС ЛНП практически до физиологических концентраций (1,5-2,0 ммоль/л) [26,27]. Результаты **IMPROVE-IT** с твердыми конечными точками (ожидаются в 2013 г) помогут окончательно определить роль эзетимиба и Инеджи при лечении тяжелых категорий больных ИБС и атеросклерозом. Вместе с тем, врачи всего мира активно назначают эзетимиб и Инеджи, поскольку альтернатива двойному ингибированию в достижении уровней ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л на сегодня пока отсутствует.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваск тер и профил 2006; 5(5): 58-63.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваск тер и профил, 2009; 8(6). Приложение 3.
3. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009 Apr;16(2):121-37.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285(19): 2486-97.
5. Waters DD, Broton C, Chiang CW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Circulation 2009;120 (1):28-34.
6. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies Clin Ther 2001. 23, 9, 1209-30.
7. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д., и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце 2006; 5 (6):324-8.
8. Davidson MN, McGarry T, Bettis R et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia JACC 2002. 40. 2125-34.
9. Jones P, Kafonek S., Laurora I.. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study) Am. J Cardiol 1998. 81 (5) 582-7.
10. Jones P, Davidson M, Stein E et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial) Am J Cardiol 2003, 93, 152-60.
11. Stender S, Schuster H, Barter P. et al. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. Diabetes Obes Metab. 2005 7(4): 430-8
12. Andrews TC, Ballantyne CV, Hsia JA et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins Am J Med 2001. 111 (3) 185-91.
13. Insull W, Kafonek S, Goldner D. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. Am J Cardiol. 2001, 87(5):554-9.
14. Olsson AG, Istad H, Luurila O et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolaemia Am Heart J 2002. 144. 1044-51.
15. Olsson AG, Pears J, McKellar J, et al. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolaemia Am J Cardiol. 2001, 88 (5) p. 504-8.
16. Stein E, Lane M, Laskarzewski P et al. Comparison of Statins in Hypertriglyceridaemia Am J Cardiol 1998, 81 (4A) 66B-9.
17. Grouse JR 3rd, Frohlich J, Ose L, et al. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. Am J Cardiol 1999, 83 (10)1476-77, A7.
18. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chick G, Crook MA. Comparison of therapy with simvastatin 80 mg and atorvastatin 80 mg in patients with familial hypercholesterolaemia. Int J Clin Pract 1999. 53, 609-11.
19. Thompson GR, O'Neill F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. Eur Heart J 2002, 23(3):200-6.
20. van Himbergen, Matthan NR, Resteghini N et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. J Lipid Research 2009;50(4):730-9. Epub ahead a print.
21. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial Circulation 2003, 107, 2409-15.
22. Sager P.T., Melani L., Lipka L. et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein Am J Cardiol, 2003, 92, 1414-18.
23. Teoh H, Mendelsohn AA, Goodman SG, et al. Guidelines Based Undertaking for Improvement in Dyslipidemia Related Events (GUIDE) Investigators. Usefulness of statin-ezetimibe combination to reduce the care gap in dyslipidemia management in patients with a high risk of atherosclerotic disease. Am J Cardiol. 2009, 104(6):798-804.
24. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Результаты наблюдательной программы по эзетролу "Исследование двух столиц". Фарматека 2006; 8:59-64.
25. Farnier M, Aversa M, Missault L. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy — The IN-CROSS study. Int J Clin Pract. 2009, 63(4):547-59.
26. Canon CP, Giugliano RP, Blazing MA et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart 2008;156:826-32.
27. Califf R, Lokhnygina Y, Cannon CP, et al. An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. Am J Cardiol 2010; in press.

Поступила 19/07-2010

Мониторинг показателей сердечно-сосудистого здоровья населения России. Значение для практики

С.А. Шальнова

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России.
Москва, Россия

Cardiovascular health monitoring of the Russian population: practical implications

S.A. Shalnova

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Высокая сердечно-сосудистая смертность, составляющая более половины смертности от всех причин в России, перестала быть предметом интереса узкого круга специалистов и приобрела общегосударственное значение. Возрастающее бремя неинфекционных болезней, в значительной степени обусловленное сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), оказывает существенную нагрузку на систему здравоохранения. В работе обсуждается роль единой системы мониторинга факторов риска ССЗ и специализированной медицинской помощи больным ССЗ в определении приоритетов национальной системы здравоохранения. Характерной особенностью мониторинга является связь между собираемой информацией и ее использованием при формировании стратегии и политики в здравоохранении. Мониторинг можно использовать для оценки эффективности профилактических и лечебных мероприятий. Сочетание результатов научно-исследовательской работы и практического мониторинга дает возможность повышать эффективность политических решений и программ в области здравоохранения и подтверждать обоснованность применяемых в мониторинге методик.

Ключевые слова: мониторинг, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, специализированная медицинская помощь, политика здравоохранения.

High cardiovascular mortality, comprising over 50 % of the all-cause mortality in Russia, is no longer an area of limited, specialised interest, but a matter of state-level importance. Increasing burden of non-communicable disease, mostly due to cardiovascular disease (CVD), represents an additional challenge for the public health system. The paper discusses the role of the universal framework for CVD risk factor monitoring and specialised cardiological service in identifying the priorities of the national healthcare system. The monitoring framework is characterized by the connection between data collection and their use for the healthcare strategy and policy development. Cardiovascular monitoring could also be used for the assessment of prevention and treatment effectiveness. The combination of research and practice-oriented approaches may increase the effectiveness of healthcare policies, strategies, and decisions, as well as confirm the validity of monitoring methods and techniques.

Key words: Monitoring, cardiovascular disease, risk factors, specialised medical service, healthcare policy.

Высокая сердечно-сосудистая смертность, составляющая более половины смертности от всех причин (ОС) в России, перестала быть предметом интереса узкого круга специалистов и приобрела общегосударственное значение. Возрастающее бремя неинфекционных болезней, в значительной

степени обусловленное сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), оказывает существенную нагрузку на систему здравоохранения [1]. В этих условиях налаженная система контроля за ССЗ и другими неинфекционными заболеваниями, имеющими общие факторы риска (ФР) — монито-

©Шальнова С.А., 2010
e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

[Шальнова С.А. — руководитель отдела планирования и координации научных исследований].

ринг*, должна стать неотъемлемой частью государственной системы здравоохранения. Будучи частью более общей информационной системы здравоохранения, мониторинг обеспечивает сбор информации, необходимой для принятия эффективных стратегических решений. Результаты мониторинга могут сыграть значительную роль в процессе планирования медицинских услуг и определения приоритетов в здравоохранении. Эксперты Всемирной организации здравоохранения приводят недвусмысленные доказательства в пользу того, что такая система должна быть существенным элементом любого национального здравоохранения [2].

Понятие мониторинга в кардиологию пришло из эпидемиологических исследований сравнительно недавно. До 1975г эпидемиология ССЗ концентрировалась на выявлении и доказательстве роли классических ФР в определении индивидуального риска, как, например, было сделано в Фремингемском исследовании [3], а также как частота ФР связана с уровнем популяционной заболеваемости, как например, в исследовании семи стран [4].

В начале 1950-х годов по данным официальной статистики в большинстве индустриальных стран наблюдалось увеличение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), однако уже в конце 1960-х в США и Австралии началось снижение этого показателя [5]. В связи с этим на конференции, организованной Национальным институтом здоровья США, в Бетезде в 1978г были поставлены следующие ключевые вопросы. Во-первых, какой вклад в снижение смертности от ИБС внесло изменение частоты новых случаев инфаркта миокарда (ИМ), и каков вклад фатальных коронарных событий? Во-вторых, связаны ли изменения частоты ИМ с популяционными трендами известных ФР — курения, повышенного артериального давления (АД) и уровня холестерина (ХС)? В-третьих, связано ли изменение частоты фатальных коронарных событий с изменением медицинской помощи таким больным?

Отсутствие базовой информации не позволило в те годы ответить на эти вопросы [6]. Поэтому ВОЗ выступила с инициативой проведения международного эпидемиологического исследования по изучению динамики распространенности ФР ССЗ, их связи с заболеваемостью ИБС, и медицинской помощью коронарным больным, которое получило название MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease).

* Мониторингом (от латинского слова «monitor» — предупреждающий) называется специально организованное, систематическое наблюдение за состоянием объектов, явлений или процессов с целью их оценки, контроля или прогноза развития. Иными словами, это систематический сбор и обработка информации, которые могут быть использованы для улучшения процесса принятия решения, а также косвенно для информирования общественности или прямо, как инструмент обратной связи в целях осуществления проектов, оценки программ или выработки политики.

Были разработаны единые стандартные протоколы, процедуры, методы контроля качества собираемой информации, касающейся основных ФР в определенных популяциях (мужчины и женщины 35-64 лет), смертности от ИБС, нефатальных случаев ИМ, помощи коронарным больным [7]. Предполагали, что анализ полученных данных позволит ответить на вопросы, поставленные на встрече в Бетезде.

В исследование MONICA были включены 38 популяций из 21 страны. В России в этом проекте принимали участие Всесоюзный кардиологический научный центр (Москва) и институт терапии СО РАМН (Новосибирск). Исследования по распространенности проводили трижды в течение 10 лет. Были получены уникальные данные, которые не потеряли своей значимости в настоящее время. Именно этот проект следует считать первым мониторингом эпидемиологической ситуации, связанной с ССЗ.

В 2003г по инициативе РКНПК началось осуществление Федеральной целевой программы (ФЦП) «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии в России», в которой была запланирована подпрограмма «Мониторинг эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии» (Мониторинг АГ). Мониторинг АГ — это система динамического контроля за эпидемиологической ситуацией по АГ, которая позволяет проследить в динамике показатели, характеризующие распространенность артериальной гипертонии (АГ), дает оценку того, что реально происходит в системе. Сбор данных осуществлялся в представительных выборках регионов-участников [8]. На 15.10.2009 в единой базе данных содержалось 122 510 записей из 43 регионов России. Половина из них представительна и включена в анализ показателя распространенности.

Данная подпрограмма позволила получить данные по динамике АГ, ФР ССЗ, поражений органов-мишеней (ПОМ), ассоциированных с АГ заболеваний и осложнений. Была проведена оценка качества лечения больных АГ и частоты реально назначаемых лекарственных препаратов в каждом регионе-участнике программы.

В частности, установлено, что за период 2003-2008 гг. распространенность АГ в России практически не изменилась и составляет ~ 40 %. Наблюдаются лишь колебания этого показателя среди мужского и женского населения. Сопоставляя данные Мониторинга АГ с результатами обследования национальной выборки 15-летней давности, необходимо отметить, что, к сожалению, за истекший период распространенность АГ практически не изменилась [9-11]. Иными словами, полученные данные прямо демонстрируют неуспехи в первичной профилактике ФР ССЗ. С другой стороны, показано, что увеличилась частота приема совре-

менных рекомендованных лекарственных средств. Весьма обнадеживающие данные были получены в отношении эффективности лечения и контроля АГ. В 2003-2004 гг. эффективность лечения составляла 25 %, в 2007-2008 гг. — 29,5 %. При анализе показателей, влияющих на эффективность лечения, было отмечено, что уровень общего холестерина (ХС) >5 ммоль/л снижает эффективность лечения на 45 % ($p < 0,0001$), а индекс массы тела (ИМТ) >30,0 кг/м² — на 66 % ($p < 0,0001$). В свою очередь наличие высшего образования положительно ассоциируется с эффективностью лечения. Чем больше у пациента ФР, тем больше усилий должны затратить врач и пациент для достижения целевых уровней АД. Наличие 2 ФР снижают эффективность лечения на 40 %, а 3 — в 2 раза.

Следует заметить, что в целом по стране эффективность лечения АГ увеличилась на 22 %. Вместе с тем, несмотря на успехи некоторых субъектов РФ, их амбулаторно-поликлиническим службам необходимо предпринять меры для повышения эффективности лечения больных АГ. Известно, что западноевропейские страны в этом вопросе более успешны. В развитых странах Европы и Америки эффективно лечатся не менее 40 % больных АГ. Этот уровень вполне достижим для российской медицины, если строго следовать Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ.

Врачи постепенно отказываются от назначения малоэффективных антигипертензивных препаратов (АГП). К 2008г применение не рекомендованных АГП в среднем сократилось на 14,9 %, составив 15,1 % vs 30,7 % в 2003-2004 гг.

Вместе с тем, результаты трех этапов мониторинга АГ, проведенных в 2003-2009 гг., показали высокую распространенность среди населения ФР и подтвердили тем самым актуальность первичной профилактики и пропаганды здорового образа жизни (ЗОЖ).

Таким образом, результаты Мониторинга АГ подтвердили необходимость переориентации здравоохранения России в профилактическом направлении по линии борьбы с ССЗ. Это предполагает усиление просвещения населения в вопросах сердечно-сосудистой патологии, проведения профилактических мероприятий по устранению ФР и последствий их влияния, обеспечение высокоэффективными качественными фармацевтическими препаратами, улучшение качества лечения больных и, главное, проведение агрессивной пропаганды ЗОЖ среди населения.

Мониторинг АГ является хорошим действующим примером измерения популяционного сердечно-сосудистого здоровья, который доказывает необходимость проведения таких “зондирующих” исследований. Периодичность их можно рекомендовать один раз в 3-5 лет. Более частое измерение частоты распространения вряд ли целесообразно,

да и экономически неэффективно, т. к. вероятность резкого изменения популяционных показателей крайне низка. Динамика распространенности АГ тому яркий пример.

В то же время популяционный мониторинг ФР не дает информации о том, как происходит процесс оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи больным ССЗ, в частности при остром коронарном синдроме (ОКС) или цереброваскулярных болезнях (ЦВБ) в учреждениях здравоохранения.

Чтобы ликвидировать недостаток подобной информации необходимо создание регистров и мониторингов ОКС и ЦВБ. В частности, в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 1012 от 29 декабря 2007г “О финансовом обеспечении за счет ассигнований федерального бюджета мероприятий, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями” в 12 регионах страны (республики Башкортостан, Карелия, Чувашия, Алтайский, Красноярский, Ставропольский края, а также Белгородская, Воронежская, Ивановская, Иркутская, Сахалинская и Свердловская области) в 2008г началась реализация комплекса мероприятий по снижению смертности от острых нарушений мозгового кровообращения и ОКС (Мониторинг сосудистых центров). В 2009г в соответствии с аналогичным Постановлением Правительства Российской Федерации от 2009 г выполнение комплекса мероприятий началось еще в 12 регионах страны.

В соответствии с Порядком организации мониторинга реализации мероприятий, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями, утвержденным приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации от 11 июля 2008г № 331, ежеквартально анализируется ситуация об оказании помощи больным мозговым инсультом (МИ) и ИМ, с 2010г больным с ОКС в сосудистых центрах. В частности, анализ динамики использования тромболитика (ТЛТ) в 12 регионах, включенных в программу в 2008г за январь-июнь 2009-2010 гг. показал, в январе-июне 2010г использование ТЛТ у коронарных больных (ИМ с подъемом сегмента ST) выросло незначительно (25,8 % vs 23,8 %) по сравнению с аналогичным периодом 2009г. Однако использование ТЛТ на догоспитальном этапе увеличилось почти в 3 раза — от 5 % до 14,8 %. Обращает на себя внимание увеличение числа госпитализаций коронарных больных, что, несомненно, следует считать положительным моментом. Бойцовым С.А. и др. 2010 [12] подробно проанализированы результаты работы сосудистых центров в 2009г. Все без исключения рассмотренные параметры имели положительную динамику, свидетельствующую о повышении качества оказания помощи больным ИМ.

Общее число госпитализированных больных ИМ увеличилось на 33 %, что можно в определенной мере объяснить уменьшением числа необоснованных отказов в госпитализации

При анализе смертности от ССЗ за 2009г в регионах, приступивших к реализации мероприятий в 2008г, следует отметить несколько более выраженную динамику по сравнению с этим показателем в целом по стране, -6,4 % по сравнению с -4,2 %. Смертность от ИБС снизилась на 4,4 % и 2,4 %, соответственно, а показатель смертности от ЦВБ уменьшился в этих регионах на 13,9 %, тогда как по всей России — на 7,3 %.

Таким образом, были рассмотрены два подхода к оценке состояния сердечно-сосудистого здоровья и оказания помощи коронарным больным — мониторинг ФР по типу исследования MONICA и мониторинг оказания специализированной медицинской помощи, пока только в модельных регионах. Каждый из этих подходов дает ответ только на свой вопрос. Стратегически важной государственной задачей должно стать создание комплексной устойчивой системы мониторинга ССЗ, сочетающей оба эти подхода, иными словами необходимо создать инструмент для измерения сердечно-сосудистого здоровья на федеральном уровне, как рекомендует ВОЗ, “термометр”, если угодно. Почему важно измерять “температуру сердечно-сосудистого здоровья” населения России? В настоящее время разработаны методы оценки вклада показателей службы здравоохранения (качество медицинской помощи), факторов популяционного здоровья в смертность населения от ССЗ [13-15]. Применение этих методов требует знания базовых характеристик. Не имея такой информации, нельзя выявить уязвимые точки профилактики и лечения ССЗ, невозможно получить правильную оценку проводимых мероприятий; насколько они успешны с точки зрения снижения смертности. Какие именно изменения повлияли на смертность? Наконец, куда и в каком количестве вкладывать деньги?

С помощью мониторинга можно определить параметры, влияющие на тренды заболеваемости и смертности: ФР, уровень кардиологической помощи и пр. Динамика этих показателей отражает работу органов здравоохранения как местных, так и федеральных. В частности, становится понятным, какие лекарственные препараты принимают больные; насколько правильно оказывается специализированная медицинская помощь (ТЛТ, коронарная

реваскуляризация и пр.); как внедряются профилактические мероприятия и, наконец, какова эффективность реализуемых программ и стратегий. Или деньги, вкладываемые в профилактику, тратятся нецелесообразно? За последние 15 лет распространенность АГ в России практически не изменилась.

Вместе с тем, хорошо изучены ФР, приводящие к возникновению ССЗ. В настоящее время не вызывает сомнений, что наиболее экономически эффективной системой эпидемиологического контроля является первичная профилактика, в основе которой лежит комплексная система работы с населением. С точки зрения первичной профилактики, мониторинг основных ФР может стать инструментом предотвращения развития заболеваний.

Создание устойчивых систем мониторинга будут способствовать увеличению возможностей системы здравоохранения в получении данных, необходимых для профилактики и контроля ССЗ. Реализация такого подхода приведет к более тесной интеграции усилий и совершенствованию программ контроля ССЗ.

Данные, собираемые на постоянной основе по существующим каналам сбора информации, могут оказаться полезными в рамках системы мониторинга, только если они систематически анализируются и учитываются при принятии политических решений. Характерной особенностью системы мониторинга является связь между собираемой информацией и ее использованием при формировании стратегии и политики в области здравоохранения. Мониторинг может использоваться для оценки эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Пересечение результатов научно-исследовательской работы и практического использования мониторинга дает возможность повышать экономическую эффективность политических решений и программ в области здравоохранения и подтверждать обоснованность применяемых в мониторинге методов. “Только комплекс централизованных и региональных мероприятий, проводимых не в режиме кампаний, а планомерно и на постоянной основе, позволит действительно добиться вначале устойчивой тенденции, а затем и значительного снижения сердечно-сосудистой смертности в стране” [16]. В этом контексте высокое качество собираемой информации будет способствовать совершенствованию процесса принятия решений.

Литература

1. Murray CJ, Lopez AD. Murray CJ and Lopez AD, editors. Global burden of disease and injury series, Vol. 1: The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva: WHO 1996.
2. Бонита Р, де Куэртен М, Дуайер Т и др. Мониторинг факторов риска неинфекционных заболеваний. Принцип поэтапной реализации, предложенный ВОЗ. Краткий обзор. Женева, ВОЗ 2001.
3. Dawber TR. The Framingham Study. The Epidemiology of Atherosclerotic Disease, Cambridge, Mass., Harvard University Press 1980.
4. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease, Cambridge, Mass., and London, England, Harvard University Press 1980.
5. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. World Health Stat Q 1988; 41: 155-78.
6. Havlik RJ, Feinleib M. Proceedings of the conference on the decline in coronary heart disease mortality. October 24-25, 1978. Washington DC: National Heart, Lung and Blood Institute, US Department of Health, Education, and Welfare; 1979, NIH publication no.79-1610.
7. Tunstall-Pedoe H for the WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease): a major international collaboration. J Clin Epidemiol 1988; 41: 105-14.
8. Константинов В.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Методические аспекты мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии среди населения Российской Федерации в ходе выполнения целевой Федеральной программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации на 2002-2008 гг.". Кардиоваск тер профил 2007; 2: 66-70.
9. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов, и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ 2006; 4: 45-50.
10. Шальнова С.А., Кукушкин С.К., Маношкина Е.М., Тимофеева Т.Н. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач 2009; 12: 39-42.
11. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки). Дисс докт мед наук. Москва 1999.
12. Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В. и др. Оценка эффективности и реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включенных в Программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС за период с 01.01.2009 по 31.12.2009. <http://www.cardioweb.ru/articles>
13. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. Heart 1999; 81: 380-6.
14. Bennett K, Kabir Z, Unal B, et al. Explaining the recent decrease in coronary heart disease mortality rates in Ireland, 1985-2000. J Epidemiol Comm Health 2006; 60(4): 322-7.
15. Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. Explaining the decline in Coronary Heart Disease Mortality in Auckland, New Zealand between 1982 and 1993. Circulation 2000; 102: 1511-6.
16. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. Кардиолог вестн 2009; 1: 5-11.

Поступила 20/08-2010

Как проводятся Российские клинические исследования в кардиологии

С.Н. Толпыгина*, С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, Н.В. Киселева

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

Russian cardiological clinical trials

S.N. Tolpygina*, S.A. Shalnova, S.Yu. Martsevich, N.V. Kiseleva

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Сделана попытка систематизировать информацию о проводимых в России исследованиях в области кардиологии, на основании анализа тех из них, которые вошли в первый выпуск справочника “Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии”. Представлена основная характеристика 93 включенных исследований по дизайну, продолжительности, численности выборки, изучаемой нозологии и др. Установлено, что большинство российских исследований достаточно короткие (~ 70 % имеют длительность до 1 г) и число пациентов, включенных в исследование обычно невелико (~ 50 % – < 500 человек). Небольшая длительность и численность выборки не позволяют отследить влияние терапии на жесткие конечные точки: общую смертность, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), развитие тяжелых осложнений ССЗ, т. е. на прогноз заболевания. В большинстве исследований анализируются суррогатные конечные точки: уровень артериального давления (АД), липидов крови и др., которые имеют значительно меньшую прогностическую ценность. Далекое не все российские исследования отвечают стандартам качественной клинической практики. Лишь 31 % из вошедших в каталог были проспективными и 40 % являлись, по утверждению авторов, рандомизированными, однако при этом отсутствовало четкое описание метода рандомизации, а также результаты проверки качества рандомизации. Ряд исследований был выполнен на достаточно высоком методическом уровне. Например представлена аннотация когортного, проспективного, несравнительного исследования ПРОГНОЗ ишемической болезни сердца (ИБС), которое будет включено в следующий выпуск справочника.

Ключевые слова: российские клинические, эпидемиологические, сравнительные, рандомизированные, проспективные, исследования, ПРОГНОЗ ИБС.

An attempt has been made to systematize the data on Russian cardiological clinical trials, included in the first edition of the reference book “Russian clinical and epidemiological studies in cardiology”. Design, duration, sample size, study population and other characteristics are described for these studies (n=93). The majority of the Russian studies are relatively short (approximately 70% are under 1 year), and the sample size is relatively small (approximately 50% include <500 subjects). The limited duration and size do not allow assessing therapy effects on hard end-points, such as all-cause mortality, cardiovascular mortality, and incidence of major cardiovascular events as prognostic markers. Therefore, most of the studies use surrogate end-points with lower prognostic value. The results of the current analysis demonstrate that not all the Russian studies comply with the good clinical practice standards. Only 31% of the published studies were prospective, and 40% claimed to be randomised, however, in many publications, there was no detailed description of randomisation procedure or randomisation quality control. However, some studies were methodologically robust. As an example, a cohort, prospective, non-comparative study “PROGNOSIS of coronary heart disease (CHD)” is presented. The description of this study will be included in the next edition of the reference book.

Key words: Russian clinical, epidemiological, comparative, randomised, prospective studies, study “PROGNOSIS of CHD”.

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: 627-03-99, 8-906-793-92-63
e-mail: STolpygina@gnicpm.ru

[Толпыгина С.Н. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Шальнова С.А. — руководитель отдела планирования и координации научных исследований РКНПК, Марцевич С.Ю. — руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Киселева Н.В. — в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ].

Россия приобрела достаточно большой опыт участия в международных, клинических исследованиях, проводимых в соответствии с жесткими стандартами GCP (качественной клинической практики), что позволяет выполнять исследования на высоком методическом уровне. Количество международных исследований, проводимых в России, исчисляется сотнями: на сайте фармаконадзора приведен перечень > 700 таких исследований, получивших разрешение на проведение на территории Российской Федерации (РФ). Однако официальные данные об отечественных исследованиях практически отсутствуют.

В медицинских кругах не прекращается дискуссия о том, нужны ли вообще России собственные национальные исследования.

С одной стороны, в мире регулярно проводятся крупные, проспективные, рандомизированные исследования с оценкой конечных точек, выполняемые по правилам GCP, на результатах которых в последствии основываются положения “доказательной медицины”. Во многих из них принимает участие РФ. За рубежом, в отличие от РФ, есть финансовые, технические, организационные возможности и адекватные методы статистической обработки для выполнения различного рода мета-анализов. С другой, встает вопрос: в какой мере можно экстраполировать результаты, полученные в других странах с отличным расовым и этническим составом населения и социально-экономическими условиями, на население РФ? Если же проведение собственных исследований необходимо, то с какой целью?

Прежде всего, необходим анализ реальной ситуации с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска (ФР) их развития, прогноза жизни больных ССЗ, применяющихся в России методов лечения и их эффективности, для чего служат популяционные, эпидемиологические и наблюдательные исследования в реальной клинической практике (фармакоэпидемиология), в частности, собственный опыт использования тех или иных лекарственных препаратов (ЛП). В отечественной литературе последних лет представлены в основном одномоментные, наблюдательные исследования, которые, однако, позволили оценить частоту назначения тех или иных ЛП, эффективность терапии, приверженность лечению на момент проведения исследования.

Весьма полезны работы по изучению терапевтической эффективности ЛП-копий (дженериков) и исследования, проводимые для получения ответа на задачи, не решенные в международных исследованиях. Примером могут служить два российских рандомизированных исследования — АККОРД (АКридилл в Комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и Ожирением или сахарным Диабетом 2-го типа) и КАМЕЛИЯ (Сравнение терапии, основанной на Карведилоле и Метопро-

лоле у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением: многоцентровое, открытое, параллельное, рандомизированное исследование, направленное над достижение целевого уровня АД при длительной терапии), продемонстрировавшие особые свойства, отличные от других β -адреноблокаторов (β -АБ) карведилола у больных артериальной гипертензией (АГ), осложненной метаболическими нарушениями.

Первой попыткой систематизировать информацию о проводимых в РФ исследованиях в области кардиологии, стало создание под эгидой ВНОК и Национального Фонда поддержки кардиологии КАРДИОФОРУМ первого справочника “Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии” [1]. В него вошли 93 как уже завершенных, так и еще продолжающихся клинических и эпидемиологических исследований. Критериями отбора исследований служили: количество включенных пациентов не < 100; наличие собственного краткого названия (акронима); наличие опубликованных данных об исследовании в Российских медицинских периодических изданиях.

Следует отметить, что если по количеству больных и наличию акронима в ряде случаев делались исключения для исследований, посвященных редким заболеваниями или методам лечения, или выполненным на высоком методическом уровне, то наличие опубликованных результатов являлось обязательным. По каждому исследованию представлены: название, дизайн исследования, информация о количестве и клинической характеристике исследуемой популяции, проводимом лечении, длительности наблюдения и наиболее значимые результаты. На данный момент 90 % включенных в справочник исследований завершены, и их результаты опубликованы. ~ 43 % исследований были многоцентровыми.

В большинстве случаев исследования были посвящены АГ, далее по убывающей — ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и метаболическим нарушениям (рисунок 1).

Анализ длительности исследований и численности включенных пациентов представлен на рисунках 2 и 3. Большинство российских исследований достаточно короткие (~ 70 % имеют длительность < 1 года) и число пациентов, включенных в исследование обычно невелико (~ 50 % включают < 500 человек).

Столь небольшие длительность и численность выборки не позволяют отследить влияние проводимой терапии на жесткие конечные точки: общую смертность, смерть от ССЗ, развитие тяжелых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ), инсульта (МИ), СН, т. е. на прогноз заболевания. В большинстве исследований анализируются суррогатные

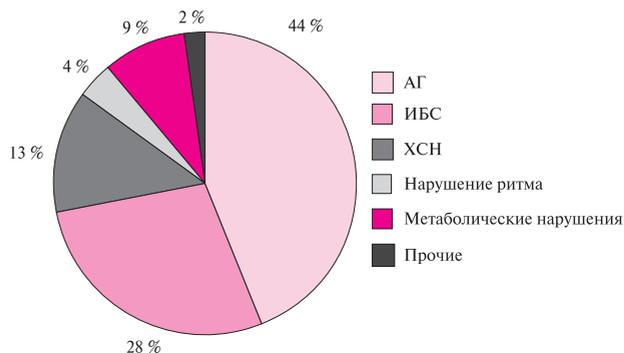


Рис. 1 Изучаемые в исследованиях нозологии.

конечные точки: уровень артериального давления (АД), липидов крови и др., которые имеют значительно меньшую прогностическую ценность.

Анализ исследований, включенных в справочник, показал, что далеко не все они отвечают стандартам качественной клинической практики. Лишь 31 % из вошедших в справочник исследований был проспективным и 40 % являлись, по утверждению авторов, рандомизированными. Однако во многих публикациях отсутствуют четкое описание метода рандомизации, а также результаты проверки качества рандомизации (рисунок 4). Последнее имеет важное значение, поскольку несоответствие сравниваемых групп по исходным характеристикам может затруднить статистическую обработку данных и снизить достоверность полученных результатов. Тем не менее, ряд исследований был выполнен на достаточно высоком методическом уровне.

Таким образом, выполненный анализ показал, что в России возможно проведение качественных клинических и эпидемиологических исследований при условии их грамотного планирования, жесткой координации независимыми организациями для обеспечения правильной рандомизации и качественной статистической обработки. Выполнение этих условий является гарантом достоверности полученных результатов.

Вышеизложенные требования были учтены при разработке дизайна второй части исследования ПРОГНОЗ ИБС — прогноз при хронической ИБС (ХИБС) “Изучение факторов, определяющих отдаленный прогноз жизни больных со стабильной ишемической болезнью сердца, верифицированной методом коронароангиографии”, которое было начато в ГНИЦ ПМ в 2009г.

Целью исследования служит изучение отдаленного прогноза жизни больных с ангиографически подтвержденной ХИБС и выявление факторов, его определяющих, включая тяжесть и особенности течения ИБС, наличие ФР, обширность поражения коронарного русла, данные функциональных методов исследования и особенностей лечения.

Дизайн исследования: когортное, проспективное, несравнительное

Материал и методы. Будут проанализированы истории болезней всех пациентов (n=621): мужчин и женщин без ограничения на момент включения по возрасту и коморбидной патологии, гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий (КА), независимо от наличия или отсутствия стенокардии на момент включения, перенесенных ИМ и операций реваскуляризации в анамнезе с ХИБС, подтвержденной методом коронароангиографии (КАГ), из Москвы и Московской области, которым выполняли КАГ в ГНИЦ ПМ в период 2004-2007гг. Длительность наблюдения за каждым больным составит в среднем 3,5 года (3-6 лет).

Будет изучена судьба этой когорты пациентов и проведено их повторное амбулаторное обследование, включающее:

- подробный сбор анамнеза, информации о проводившемся лечении ИБС, ФР;
- физикальное обследование, включая измерение роста, веса, объема талии (ОТ), АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), расчет индекса массы тела (ИМТ);
- инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), тест с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле, если его выполняли перед КАГ, и при необходимости эхокардиография (ЭхоКГ);
- анализ крови на липидный спектр, глюкозу, креатинин, мочевую кислоту, аспаратаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу, С-реактивный белок (количественное определение).

В случае смерти больного будут выяснены ее причины. В случае развития нефатальных конечных точек, будет предпринята попытка их максимальной объективизации: оценка ЭКГ в динамике, определение нарушения локальной сократимости в динамике, анализ выписок из историй болезни в случае госпитализации и др.

Будут проанализированы данные из историй болезни об анамнезе, сопутствующих заболеваниях, особенностях течения ИБС, проводившемся лечении, о функциональных методах исследования, обширности поражения КА по результатам КАГ с расчетом прогностического индекса Califf, показателях биохимического анализа крови.

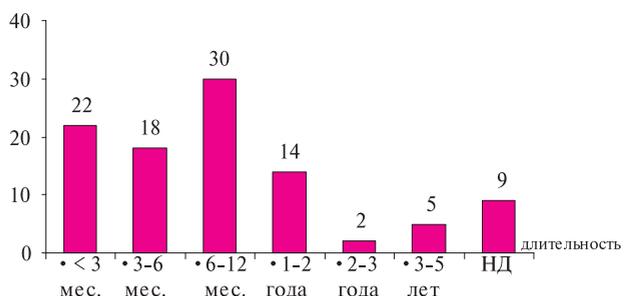


Рис. 2 Распределение российских исследований по длительности.

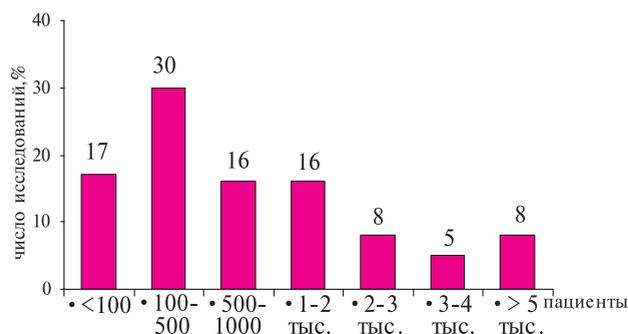


Рис. 3 Распределение российских исследований по числу пациентов.

Планируется определить и проанализировать конечные точки: “жесткие” — все случаи смерти, случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, развитие ИМ и МИ и “мягкие” — развитие или рецидив стенокардии, увеличение функционального класса стенокардии, транзиторной ишемической атаки (ТИА), развитие СН, проведение операции коронарного шунтирования и/или транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики, в т.ч. повторных, поступление в стационар по поводу обострения ИБС.

Статистический анализ: Полученные данные будут внесены в специально разработанную базу данных в формате ACCESS и в дальнейшем подвергнуты статистической обработке. Планируется анализ полученных результатов в соответствии со стандартными методами вариационной статистики с помощью пакета анализа данных SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, а многомерный анализ с помощью процедур регрессионного анализа, включая пошаговые регрессионные модели. Результаты первоначально будут обработаны с помощью одномерного диспер-

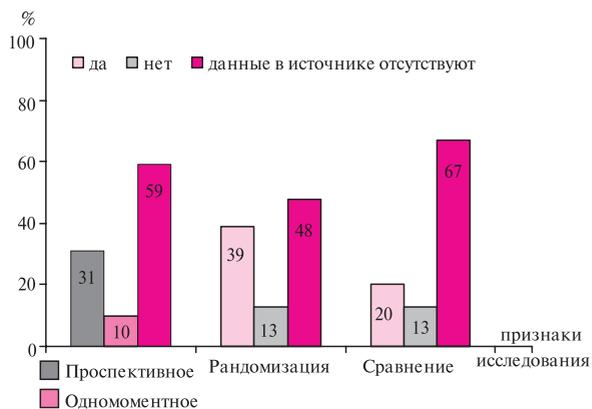


Рис. 4 Распределение российских исследований по дизайну

сионного анализа и критерия F-Фишера (для двухфакторного дисперсионного анализа с помощью t-критерия Стьюдента). Достоверными будут считаться различия при $p < 0,05$. Данные о конечных точках будут изучены на предмет обнаружения прогностически важных показателей с помощью процедур анализа выживаемости (регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана-Мейера и т. п.).

Ожидается, что в результате этого исследования будут определены факторы, определяющие прогноз жизни у больных стабильной ИБС, получающих лечение в России в условиях реальной клинической практики и разработаны алгоритмы, позволяющие практическому врачу стратифицировать больных на группы риска для выбора оптимального способа лечения.

Надеемся, что регулярно обновляемые в справочнике данные о проводимых в России исследованиях будут способствовать повышению качества исследований.

Литература

1. Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии. Справочник. Выпуск 1. Москва 2010; 130 стр.

Поступила 05/07-2010

Место небиволола в пересмотре Европейских рекомендаций по артериальной гипертензии (2009г)

В.И. Маколкин

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

NEBIVOLOL and the 2009 ESH update to the 2007 ESH/ESC Guidelines

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

В статье рассматривается место β -адреноблокаторов, в частности небиволола, в лечении артериальной гипертензии (АГ) в свете Пересмотра (2009г) Европейских Рекомендаций. Подчеркивается, что небиволол, кроме высокой тропности к β_1 -рецепторам ангиотензина II, обладает также метаболической нейтральностью и может быть использован у больных АГ с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, небиволол, метаболические нарушения.

The paper discusses the position of beta-blockers, nebivolol in particular, in the Reappraisal 2009 of ESH/ESC Guidelines on arterial hypertension (AH) management. Nebivolol is not only highly selective towards beta-1 angiotensin II receptors, but also metabolically neutral, and therefore, could be used in AH patients with metabolic disorders.

Key words: Arterial hypertension, beta-blockers, nebivolol, metabolic disorders.

В экономически развитых странах у 20-30% взрослых лиц обнаруживают повышенное артериальное давление (АД), при этом в старшей возрастной группе (50-59 лет) распространенность артериальной гипертензии (АГ) достигает 45-50%. АГ имеет такие осложнения как мозговой инсульт (МИ), острый инфаркт миокарда, сердечная (СН) и почечная недостаточность. ВОЗ рассматривает АГ «как дорогу к глобальной смертности». Международные, многоцентровые, клинические исследования ясно показали, что снижение повышенного АД ассоциируется с уменьшением сердечно-сосудистого риска. Гигантский фактический материал, посвященный различным аспектам АГ, неизбежно привел к созданию международных рекомендаций по диагностике и лечению АГ. В 1972г при Национальном Институте здоровья США был создан Объединенный Национальный координационный комитет по высокому артериальному давлению (JNC), начавший публиковать соответствующие доклады (JNC-Reports). Первый доклад опубликован в 1977г, последний (JNC-VII) — в 2003г.

Европейское общество кардиологов и Европейское общество по гипертензии (ESC/ESH) в 2003г опубликовали Второй пересмотр Рекомендаций (ранее созданных в Европе), в 2007г вышел Третий пересмотр. В России в 2008г был опубликован Третий пересмотр Рекомендаций по диагностике и лечению АГ. Однако, результаты закончившихся, больших, международных, многоцентровых исследований, а также крупные мета-анализы уже выполненных исследований побудили к пересмотру, казалось бы, достаточно устоявшихся положений. В 2009г в журнале «Hypertension» был опубликован Пересмотр положений 2007г [1], русский перевод этого важного документа и комментарий к нему были опубликованы в журнале «Артериальная гипертензия» [2,3].

В версии Рекомендаций 2007г обсуждается весьма широкий круг вопросов, относящихся к различным аспектам диагностики и лечения АГ. В настоящей статье остановимся на достаточно спорном вопросе — возможности применения β -адреноблокаторов (β -АБ) в терапии АГ. Следует

©Маколкин В.И., 2010
e-mail: dvmak@mail.ru
Тел.: (499) 248-77-15
8 (916)-630-68-61

[Маколкин В.И. — профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета].

отметить, что в документе представлены как равноценные все 5 групп (гр.) применяемых в настоящее время антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики (Д), антагонисты кальция, β -АБ. Ни одной из них не отдается особого предпочтения, в то же время указывается, что те или иные препараты целесообразно применять в довольно конкретных ситуациях. Подчеркивается, что независимо от класса препаратов монотерапия эффективна лишь у незначительной доли пациентов; большинству же больных для контроля АД требуется комбинация, по меньшей мере, 2, а иногда и 3 препаратов с различными механизмами действия. Комбинация из 2 АГП может иметь преимущество уже в начале лечения, в особенности у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, которым желательно более быстрое достижение целевых уровней АД.

В Рекомендациях 2007г β -АБ не рекомендуют применять у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом (СД), нарушением липидного обмена. Следует отметить, что эти положения основаны на результатах крупных исследований, в которых использовался гидрофильный препарат 2-й генерации атенолол – MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults) [4], LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [5], ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [6], INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) [7], ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) [8]. Если же в ряде исследований использовался липофильный препарат метопролол, то результаты представлялись суммарно: «метопролол+ атенолол» – в исследовании HAPPY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial) [9], «метопролол+пиндолол» – STOP-Hypertension [10], «атенолол+ метопролол+ пиндолол» – STOP-Hypertension-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) [11].

В Пересмотре 2009г положение о нежелательности применения β -АБ при СД и нарушениях углеводного и липидного обмена сохраняется. Тем не менее, в Рекомендациях 2007г указывается, что неблагоприятные метаболические свойства β -АБ могут не относиться к препаратам 3-й генерации, обладающим вазодилатирующими свойствами – карведилолу и небивололу. Это положение в Пересмотре 2009г не только не сохранено, но делается акцент на безопасности назначения β -АБ с вазодилатирующими свойствами, таких как карведилол и небиволол, дополнены еще одним препаратом – целипрололом (β -АБ 2-й генерации, частичный агонист β_2 -адренорецепторов, что и обуславливает его вазодилатирующие свойства).

Целипролол снижает сосудистую ригидность и центральное АД в отличие от атенолола. При одинаковом снижении АД, снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при приеме небиволола значительно меньше, чем на фоне атенолола, и в сочетании с периферической вазодилатацией этот препарат оказывает лучший эффект на центральное АД, чем атенолол. В исследовании GEMINI (Glycemic effects in diabetes mellitus: carvedilol-metoprolol comparison in hypertensives trial), на фоне терапии карведилолом наблюдалось меньшее негативное влияние на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ), чем при лечении метопрололом. Терапия небивололом улучшала чувствительность к инсулину в сравнении с метопрололом и обладала такими же метаболическими эффектами как ИАПФ. Как карведилол, так и небиволол изучались в исследованиях по СН (без АГ) и показали способность снижать смертность и частоту госпитализаций: в исследовании COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) применение карведилола было ассоциировано с меньшей частотой СД по сравнению с терапией метопрололом, а в исследовании SENIORS* (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) частота новых случаев СД была такой же, как при приеме плацебо.

Недавно было показано, что применение небиволола приводит к повышению коронарного резерва и давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) у больных с «гипертоническим» сердцем. Подтвердятся ли протективные свойства небиволола и карведилола у больных с хронической СН (ХСН) в сочетании с АГ, еще предстоит уточнить в ходе контролируемых исследований [2].

Что касается клинического эффекта β -АБ, то весьма убедительной была публикация в 2009г мета-анализа 147 рандомизированных исследований (самый большой из когда-либо проводившихся), который показал, что β -АБ лишь в незначительной степени проигрывают в отношении профилактики МИ (17% снижение vs 29% при использовании других препаратов), но обладают сравнимым эффектом на частоту коронарных осложнений и СН, а также лучшим действием у больных с недавними коронарными осложнениями [12]. Говоря о возможности применения β -АБ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и сопутствующих нарушениях углеводного и липидного обмена, нельзя не отметить, что позиция отечественных кардиологов по вопросу назначения β -АБ отличается от мнения Европейских специалистов. В Европейских Рекомендациях β -АБ второго поколения – биспролол и метопролол не рекомендованы к длительному применению у пациентов с АГ и метаболичес-

* все упомянутые в статье исследования были выполнены на оригинальном препарате Берлин-Хеми/Менарини.

кими нарушениями. В отечественных же Рекомендациях по АГ (третий пересмотр, 2008) сказано следующее: «...не рекомендуется назначать β -блокаторы, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками, лицам с метаболическим синдромом и высоким риском развития сахарного диабета.... однако все эти данные получены при анализе исследований, где главным образом применялся атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на β -блокаторы, имеющие дополнительные свойства (небиволол и карведилол), а также высокоселективные β -АБ (бисопролол и метопролол замедленного высвобождения)».

В Пересмотре 2009г, по сравнению с 2007г, указывается более строго, что при обсуждении β -АБ не следует игнорировать тот факт, что они представляют собой гетерогенную гр препаратов, при этом β -АБ с вазодилатирующими свойствами лишены некоторых негативных признаков, которые описаны для других представителей этого класса.

Небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми/Мена-рини, Германия) разработан в начале 90-х годов прошлого столетия. Он является единственным, высокоселективным, липофильным β -АБ (индекс блокирования β_1/β_2 рецепторов на принятых стандартных тест-системах составляет 293, что в 10-20 раз превышает аналогичные показатели для других кардиоселективных β -АБ). Невиволол не имеет внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего эффекта. Он является рацемической смесью равных порций d и l-изомеров (d,l-небиволол). l-Изомер небиволола в большей степени вызывает расширение артерий, этот эффект является эндотелий-зависимым, осуществляется через L-аргинин/оксид азота (NO). Вазодилатирующий эффект небиволола не связан с блокадой α -рецепторов и может быть представлен в виде следующей схемы: «небиволол \rightarrow ионозависимое высвобождение АТВ \rightarrow рецепторы P2Y \rightarrow внутриклеточный кальций \rightarrow эндотелиальная синтетаза NO \rightarrow NO \rightarrow гуанилатциклаза \rightarrow циклический гуанозинмонофосфат \rightarrow вазодилатация». Невиволол, в отличие от других β -АБ, ингибирует пролиферацию эндотелиальных гладкомышечных клеток коронарных сосудов, и способствует умеренному апоптозу клеток. Более того, небиволол, усиливая продукцию NO, снижает секрецию мощного вазоконстриктора эндотелина-1 эндотелиальными клетками сосудов сердца, что может открыть новые горизонты использования данного препарата в лечении ССЗ.

Небиволол имеет ряд особенностей антигипертензивного действия:

- высокая частота ответа при монотерапии (70-80%);
- физиологическое плавное снижение систолического (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС;
- индекс «пиковый/остаточный эффект» составляет 90%;

- отсутствует «синдром отмены»;
- улучшает мозговой кровоток;
- при длительном применении не развивается толерантность;
- не требуется титрование дозы;
- эффективность не зависит от пола и возраста.

Изучение антигипертензивного действия небиволола выявило совершенно необычное его свойство – предотвращать постуральную гипотензию. У лиц пожилого и старческого возрастов существует возможность развития постуральной гипотонии. По данным исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [13] в популяции здоровых лиц (мужчин и женщин) постуральная гипотензия имела место в 10,4% через 1 мин после подъема из положения сидя, в 12% – через 3 мин и в 17,3% в одном или обоих интервалах. Опасность этого состояния заключается не только в плохом самочувствии пожилого человека, но и в возможности ухудшения церебральной циркуляции, что может вызвать развитие транзиторной ишемической атаки (ТИА). Дисфункция барорецепторов (снижение их чувствительности) развивается с возрастом, приводя к увеличению пульсового давления (ПАД) в положении стоя. Наслоение антигипертензивного действия препаратов на дисфункцию барорецепторов усугубляет ортостатическую гипотонию. В крупном исследовании (n=3741) пациентов с умеренной АГ старше и моложе 60 лет было показано, что после 6 мес. лечения небивололом при переходе в вертикальное положение у пожилых лиц отмечалось достоверное увеличение ПАД всего на 4 мм рт.ст. Это свидетельствует о том, то β -АБ (в частности, небиволол) могут предотвращать постуральную гипотензию [14].

В Пересмотре 2009г уделяется особое внимание роли центрального АД и влиянию препаратов на него. «...При обследовании 1272 нормотензивных лиц и пациентов с нелеченой АГ только центральное САД оказалось постоянным предиктором сердечно-сосудистой смертности, независимым от различных факторов риска, в т.ч. массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий...». В исследовании САФЕ (Conduit Artery Function Evaluation) продемонстрировано, что при сопоставимом АД на плечевой артерии, центральное САД на фоне лечения β -АБ может быть выше, чем при использовании других препаратов за счет большей отраженной волны при брадикардии и/или при периферической вазоконстрикции... При одинаковом снижении АД, уменьшение ЧСС при приеме небиволола значительно меньше, чем на фоне атенолола, и в сочетании с периферической вазодилатацией этот препарат оказывает лучший эффект на центральное САД, чем атенолол [2].

Небиволол обладает антиангинальным действием, благодаря тому, что препятствует ишемичес-

кому повреждению кардиомиоцитов, индуцируя NO-зависимую дилатацию коронарных сосудов. В условиях ишемического повреждения препарат оказывает также антифибрилляторное действие. Проведенные исследования продемонстрировали хороший антиангинальный и антиишемический эффекты при стабильной стенокардии [15-17].

Небиволол (в отличие от атенолола) обладает благоприятным гемодинамическим эффектом:

- повышает сердечный выброс;
- снижает периферическое сопротивление сосудов;
- снижает конечно-диастолическое давление и напряжение стенки ЛЖ;
- улучшаются показатели диастолического наполнения (скорость и объем наполнения).

Вероятно, эти свойства небиволола обусловили, наряду с его β -адреноблокирующими свойствами, хорошие результаты у больных пожилого возраста, страдающих ХСН в исследовании SENIORS).

В целом ряде работ убедительно показаны и другие его положительные качества. Как известно, в Рекомендациях 2007г по лечению АГ указано, что назначение β -АБ абсолютно противопоказано больным с нарушениями бронхиальной проходимости (при этом, однако, не указывается, о каких β -АБ идет речь). Между тем, в целом ряде исследований продемонстрировано нейтральное действие небиволола в отношении возможного ухудшения бронхиальной проходимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) легкого и среднетяжелого течения. В одном из исследований [18] было показано, что в течение 4-месячного лечения небивололом больных ХОБЛ и/или БА в сочетании с АГ и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) не было выявлено никаких нарушений бронхиальной проходимости (естественно, что больные ХОБЛ и БА получали современную адекватную терапию с хорошим динамическим контролем). Эти данные, возможно, когда-либо внесут коррективы в существующие рекомендации, посвященные диагностике и лечению АГ.

В работах [19,20] показано, что применение небиволола в сравнении с метопрололом тартратом улучшало эндотелиальную функцию. Доказательством этому служило увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение уровня стабильных метаболитов NO в сыворотке крови и активности эндотелиальной синтетазы в культуре клеток.

Важным клиническим обстоятельством применения небиволола является его нейтральный метаболический эффект. Невиволол не влияет на уровень глюкозы как у больных АГ без СД [21,22], так и у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе. У больных СД 2 типа (СД-2) небиволол положительно влияет на утилизацию глюкозы, снижает

уровень HbA1c и повышает чувствительность к инсулину [23]. Невиволол у пациентов без метаболических нарушений не влияет на уровни ОХС, ХС липопротеидов высокой (ЛВП) и низкой плотности (ЛНП), а также ТГ, но у пациентов с метаболическими нарушениями уровни ОХС, ТГ и ЛНП даже снижаются [16,22,23].

Эректильная дисфункция (ЭД), часто присутствующая у пациентов с АГ, может усугубляться побочным действием АГП различных классов, в первую очередь, β -АБ и Д. С целью выяснения влияния различных препаратов и их комбинаций на ЭД было выполнено 12-недельное, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных гр., в которое был включен 131 женатый мужчина с АГ [24]. Все пациенты были распределены на 3 гр.: в I гр. проводилась АГТ небивололом 5 мг/сут., во II гр. – атенололом 50 мг/сут. и в III гр. – атенололом 50 мг/сут. + хлорталидоном 12,5 мг/сут. Эректильная функция (ЭФ) (число успешных половых актов в течение месяца) оценивалась на основе вопросника, заполнявшегося пациентами. По результатам 12 нед. дифференцированной АГТ количество успешных половых актов достоверно снизилось на фоне терапии атенололом с 7,0 до 3,7 ($p<0,01$) и комбинированного лечения атенололом и хлорталидоном с 6,4 до 2,8 ($p<0,01$). В то же время в гр. небиволола снижение данного показателя было статистически недостоверным с 6,4 до 6,0. Таким образом, было показано, что в отличие от селективного водорастворимого β_1 -АБ атенолола, суперселективный небиволол с вазодилатирующим эффектом не оказывал угнетающего действия на ЭФ. В результате проведенных исследований по влиянию небиволола на ЭФ, ему было отведено особое место в Пересмотре 2009г в разделе «АГ и эректильная дисфункция»: «Старые» антигипертензивные препараты (диуретики, бета-блокаторы, препараты центрального действия) обладают негативными эффектами, в то время как новые генерации лекарств имеют нейтральное или благоприятное действие (антагонисты кальция, ИАПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину, небиволол) [2].

Заключение

Таким образом, небиволол вызывает целый ряд уникальных эффектов, далеко не все из которых присущи β -АБ 2-й генерации. А именно - вазо- и кардиопротективный, метаболически позитивный, отсутствие негативного влияния на бронхиальную проходимость, NO-зависимая вазодилатация и устранение эндотелиальной дисфункции. Отличная переносимость и высокая безопасность дают основание применять небиволол при следующих ситуациях: АГ в сочетании с ИБС, атеросклерозом магистральных сосудов головы и сосудов нижних конечностей, МС и СД-2, ХСН, ХОБЛ, ЭД. Невиволол одинаково эффективен у лиц обоего пола, а также у лиц различного возраста.

Литература

1. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2121-58.
2. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского Общества Гипертензии. *Артер гиперт* 2010; 16 (1): 4-42.
3. Конради А.О. Обновление Европейских рекомендаций по артериальной гипертензии 2009 – что появилось нового и от чего нового пришлось отказаться. *Артер гиперт* 2010; 16 (1): 43-4.
4. Lever AF, Brennan PJ. MRC trial of treatment in elderly hypertensive. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 941-2.
5. 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.
6. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes 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.
7. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
8. Zanshetti A, Bond MG, Henning M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
9. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-Blockers Versus Diuretics in Hypertensive Men: Main Results from the HAPPY Trial. *J Hypertension* 1987; 5: 561-72.
10. Johannesson M, Dahlof B, Lindholm LH. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people-an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *J Intern Med* 1993; 234: 317-23.
11. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
12. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: 1665-83.
13. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
14. Cleopbas TJ, Grabousky I, Niemeyer MG, et al. Behalf of the Nebivolol Follow-Up Study Group. Paradoxical Pressor Effects of b-Blockers in Standing Elderly Patients With Mild Hypertension: A Beneficial Side Effect. *Circulation* 2002; 105 (11): 1669-71.
15. Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Сравнение антиангинальной и антиишемической эффективности небивола и метопролола в лечении стабильной стенокардии напряжения. *Кардиоваск тер профил.* 2004; 3(2): 76-81.
16. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Маколкин В.И. и др. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов метопролола и небивола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *РКЖ* 2003; 2: 43-7.
17. Маколкин В.И., Сулимов В.А., Бувальцев В.И. и др. Оценка эффективности и безопасности применения β-адреноблокатора третьего поколения небивола у больных со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2002; 2: 24-7.
18. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Литвинова И.В. Возможность применения β-адреноблокаторов у больных с сопутствующей патологией. *Тер архив* 2008; 8: 86-9.
19. Бувальцев В.И., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у пациентов с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. *Клин мед* 2003; 81(7): 51-5.
20. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Москва «Универсум Пабблишинг» 2005.
21. Van Bortel L, Breed J. Nebivolol in hypertension: double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 856-62.
22. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва «Media medica» 2004.
23. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig* 2007; 27(12): 841-9.
24. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest* 2005; 25(6): 409-15.

Поступила 07/07-2010

Пациенты высокого риска: современная стратегия лечения

Д.В. Небиеридзе^{1*}, А. Мелия²

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии, Москва, Россия; ²Кардиологическая клиника “Гули”. Тбилиси, Грузия

High-risk patients: modern treatment strategy

D.V. Nebieridze^{1*}, A. Meliya²

¹State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Cardiology Clinic “Guli”. Tbilisi, Georgia

В обзоре анализируются современные представления о пациентах высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Пациенты высокого ССР – это лица без клинических проявлений атеросклероза. Актуальность стратегии лечения определяется тем, что пациентов высокого ССР в общей массе кардиологических больных подавляющее большинство, и основная доля осложнений приходится на эту группу. Своевременное выявление пациентов с высоким ССР и правильная стратегия их ведения могут существенно снизить частоту осложнений. Современная стратегия ведения пациентов высокого ССР требует усиления медикаментозного лечения. Принцип ведения пациентов высокого ССР такой же, как и больных, которые уже имеют ССЗ. Детально обсуждаются такие компоненты медикаментозного лечения, как антигипертензивная, липид-снижающая и антиагрегантная терапия.

Ключевые слова: пациенты высокого риска, антигипертензивная терапия, липид-снижающая терапия, антиагрегантная терапия, Аспирин®Кардио.

This review summarizes modern views on high-risk patients as atherosclerosis-free individuals. The importance of high-risk approach is explained by the fact that this group encompasses the majority of cardiac patients, as well as the majority of cardiovascular events. Therefore, early diagnostics and adequate management of high-risk patients could substantially reduce the incidence of cardiovascular events. The modern treatment strategy for high-risk patients requires pharmaceutical intervention, and has the same principles as the treatment of patients with diagnosed cardiovascular disease. Such components of pharmaceutical treatment as antihypertensive, lipid-lowering, and anti-aggregant therapy are discussed in detail.

Key words: High-risk patients, antihypertensive therapy, lipid-lowering therapy, anti-aggregant therapy, Aspirin® Cardio.

В последние годы очень популярным стал термин “пациенты высокого риска”. Таким пациентам посвящено множество публикаций; на национальных и международных конгрессах по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) часто проводятся симпозиумы по этой теме. Вместе с тем отсутствует единое понимание этого термина. К категории высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) относят различных по тяжести пациентов. Например, в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике (2007) к пациентам высокого ССР относят как больных с любыми клиническими проявлениями атеросклероза (коронар-

ными, мозговыми, периферическими), так и лиц, у которых отсутствуют клинические признаки атеросклероза, но существует высокий риск его развития [1]. В последних же Европейских и Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ к пациентам высокого ССР относят лиц, которые имеют 3 фактора риска (ФР), метаболический синдром (МС) или субклинические поражения органов-мишеней (ПОМ). Если же больные артериальной гипертонией (АГ) имеют сопутствующие ССЗ, то они относятся к категории очень высокого ССР [2]. Чтобы объективно определить пациентов высокого ССР, необходимо вспомнить известные поло-

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

[*Небиеридзе Д.В. (*контактное лицо) – руководитель отдела профилактики метаболических нарушений].

жения концепции ФР. Существуют три стратегии профилактики ССЗ, которые дополняют друг друга, и направлены на максимальное снижение риска осложнений: популяционная стратегия, стратегия высокого риска и вторичная профилактика.

Популяционная стратегия направлена на то, чтобы воздействовать на те факторы образа жизни и окружающей среды, которые увеличивают риск развития ССЗ среди населения в целом. Стратегия высокого риска, имеющая непосредственное отношение к пациентам высокого ССР, — предполагает выявление лиц с высоким риском развития ССЗ среди пациентов без клинических проявлений атеросклероза и осуществление многофакторной профилактики. По сути дела стратегия высокого риска — это то же самое, что и первичная профилактика. Таким образом, ключевым признаком пациентов высокого ССР является отсутствие клинических проявлений атеросклероза. Что же касается пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза (коронарными, мозговыми, периферическими), то они являются объектом вторичной профилактики, которая направлена на предупреждение прогрессирования ССЗ. Актуальность стратегии высокого ССР определяется тем, что пациентов высокого ССР в общей массе кардиологических больных подавляющее большинство, поэтому основная доля осложнений приходится на эту группу (гр). В связи с этим своевременное выявление пациентов высокого риска и правильная стратегия их ведения могут существенно снизить частоту осложнений. В стратегии ведения пациентов высокого ССР за последние годы произошли серьезные изменения, и повысилось значение медикаментозной составляющей ведения таких пациентов. По сути дела, принцип ведения пациентов высокого ССР такой же, как и больных ССЗ. К примеру, если проанализировать стратегию лечения больных стабильной стенокардией (рисунок 1), то можно отметить, то она состоит из двух этапов — применение препаратов для устранения симптомов (нитраты) и назначение средств, улучшающих прогноз: β -адреноблокаторы (β -АБ), статины, антиагреганты. Для больных АГ высокого риска современная стратегия ведения будет аналогичной: применение антигипертензивных препаратов (АГП) для снижения артериального давления (АД) и улучшения самочувствия пациентов, назначение статинов и антиагрегантов для улучшения прогноза. Однако проблема пациентов высокого ССР состоит в том, что в отличие от пациентов очень высокого ССР, они менее мотивированы на лечение (ФР “не болят”). Поэтому и возникает разрыв между необходимостью интенсивного медикаментозного лечения и слабой мотивацией таких пациентов на лечение. Это другая проблема, и врач должен стараться вести таких пациентов с учетом современных рекомендаций. Остановимся на важнейших разделах медикаментозного лечения пациентов высокого ССР.

Антигипертензивная терапия (АГТ). В настоящее время для терапии АГ рекомендованы пять классов АГП: диуретики (Д), β -АБ, антагонисты кальция (АК); ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА). Основываясь на результатах международных, многоцентровых, рандомизированных исследований можно заключить, что ни один из классов АГП не имеет значимого преимущества в плане снижения АД и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В качестве компонента комбинированной терапии можно использовать агонисты I_1 имидазолиновых рецепторов (АИР) и α -АБ.

Выбор препарата при АГ определяется многими факторами, сопутствующими данному заболеванию: ПОМ, ассоциированными клиническими состояниями (АКС), патологией почек, сахарным диабетом (СД), другими заболеваниями. Таким образом, каждый класс АГП имеет свою нишу применения. Необходимо учитывать относительные и абсолютные противопоказания. Независимо от выбора препарата следует добиться основной задачи АГТ — достижения целевого уровня АД, за который принимают АД $<140/90$ мм рт.ст. у всех больных АГ. При хорошей переносимости назначенной терапии полезно снижение АД и до более низких значений. При сочетании АГ с СД или поражением почек рекомендуется снижение АД $<130/80$ мм рт.ст. Достижение целевого АД является основой обеспечения стратегической цели лечения АГ — максимально возможного снижения риска ССО.

Согласно современным рекомендациям пациенты высокого ССР, также как и пациенты очень высокого риска нуждаются в стартовой комбинированной терапии (рисунок 2).

Липид-снижающая терапия. Исследования последних лет существенно расширили ниши для применения липид-снижающей терапии. Если совсем недавно целесообразность назначения статинов оправдывалась ситуацией, связанной с наличием ССЗ, то в настоящее время липид-снижающая терапия показана и как средство первичной профилактики. Убедительным свидетельством этому является недавно завершенное досрочно, крупное, рандомизированное исследование ASCOT-LL (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering) [3]. В исследовании, посвященном изучению эффективности первичной профилактики атеросклерозом, участвовали 10305 пациентов 40-79 лет с умеренной АГ, отсутствием ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе, но, как минимум, с 3 ФР ее развития, помимо АГ при умеренной гиперлипидемии (ГЛП) — общий холестерин (ОХС) плазмы $<6,5$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) $<4,5$ ммоль/л. У пациентов среднего возраста с АГ, которым по существующим рекомендациям назна-

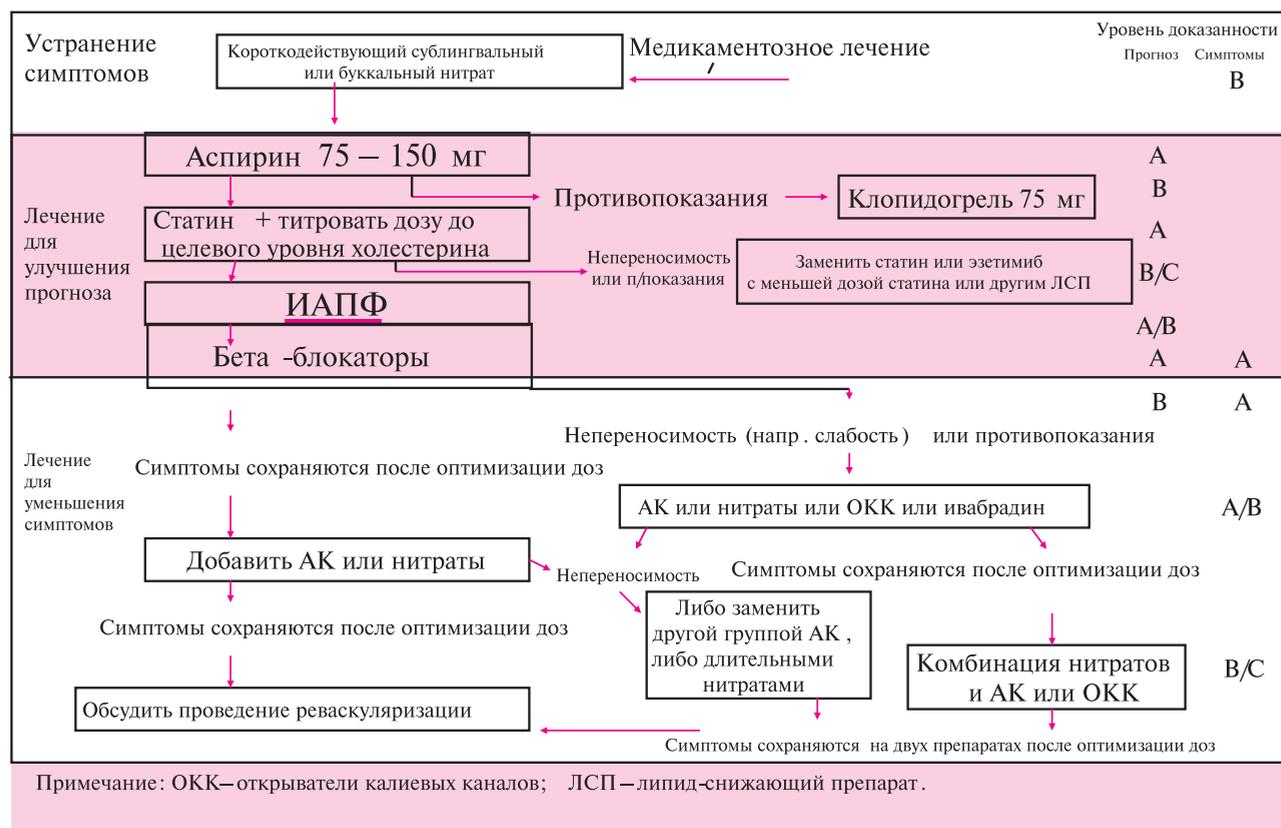


Рис.1 Медикаментозное лечение стабильной стенокардии. Рекомендации ЕОК 2006г.

чение статинов необязательно, аторвастатин в течение 3,5 лет убедительно снизил комбинированный риск нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от ИБС (-36 %), суммарный риск ССО и потребности в реваскуляризации (-21 %), риск коронарных осложнений (-29 %), инсультов (МИ) (-27 %) и возникновения стабильной ИБС (-41 %). Таким образом, по итогам исследования ASCOT-LL очевидна необходимость профилактического назначения статинов пациентам среднего возраста с АГ и дополнительными факторами ССР, даже при нормальных или слегка повышенных уровнях атерогенных фракций липидного спектра плазмы. Однако, у таких пациентов положительное влияние статинов на прогноз не столь впечатляюще, как у лиц с доказанной ИБС и выраженной ГЛП. В опубликованном 2009г мета-анализе, в котором статины сравнивались с плацебо, другой активной терапией или стандартным лечением у лиц без ССЗ, но с ФР их развития подтвердили целесообразность назначения статинов при первичной профилактике [4]. В мета-анализ включены 10 рандомизированных, клинических исследований, завершившихся недавно (n=70388), средний возраст 63 года, 34 % женщин, 23 % больных СД, средняя длительность наблюдения 4,1 года, исходный уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) 3,63 ммоль/л.

Первичной конечной точкой мета-анализа служила смертность от любой причины (ОС). Вторичными конечными точками были комбинация основных коронарных осложнений: смерть

от коронарной болезни сердца (КБС) или нефатальный ИМ, и комбинация основных цереброваскулярных осложнений (фатальный и нефатальный МИ). Липид-снижающая терапия достоверно снижала ОС на 12 %. Снижение риска основных коронарных осложнений составило 30 %, основных цереброваскулярных осложнений — 19 %. Снижение риска развития конечных точек не различалось при анализе по подгруппам в зависимости от возраста (< 65 и > 65 лет), пола, наличия СД. Таким образом, мета-анализ продемонстрировал эффективность статинов при первичной профилактике ССЗ, сопоставимую с пользой статинов при вторичной профилактике в отношении снижения относительного риска (ОР) ОС, основных коронарных и цереброваскулярных осложнений.

Антиагрегантная терапия. Объединенный анализ исследований, Antiplatelet Trialist' Collaboration посвященный оценке эффективности антиагрегантов при различных клинических проявлениях атеросклероза показал возможность снижения риска от сердечно-сосудистых причин [4]. Самым популярным средством в исследованиях, вошедших в мета-анализ, была ацетилсалициловая кислота (АСК). Несмотря на убедительные доказательства целесообразности антиагрегантной терапии, полученных при оценке многих антиагрегантов в качестве золотого стандарта рекомендована только АСК. С одной стороны препараты АСК признаны золотым стандартом антиагрегантной терапии, а с другой они вызывают побочные эффекты: гастропатии, желу-

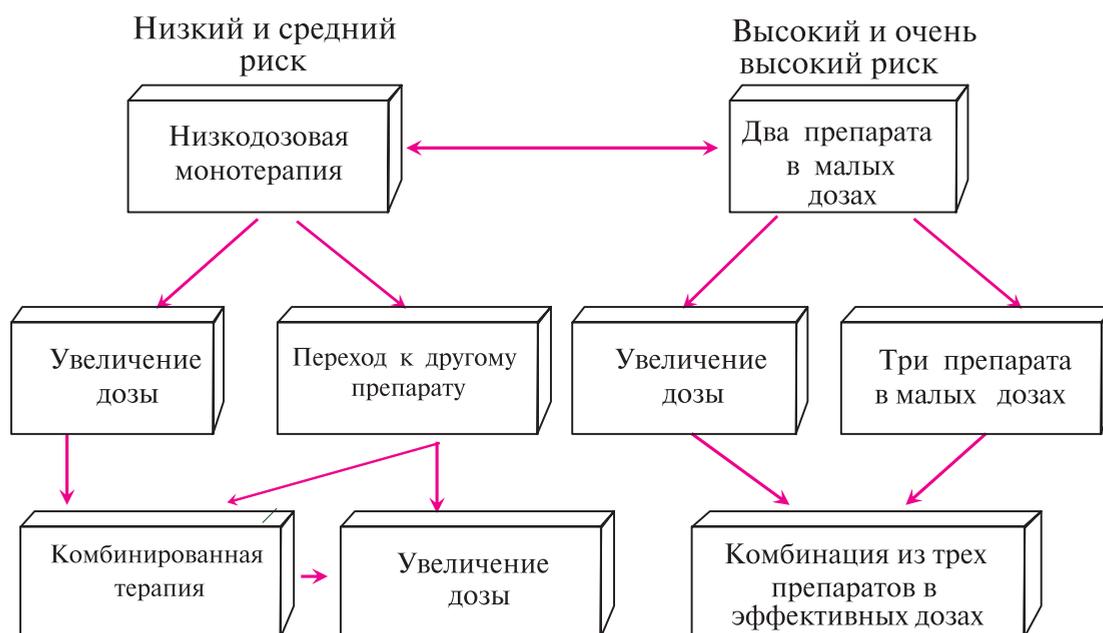


Рис. 2 Выбор стартовой терапии для различных групп ССР.

дочно-кишечные кровотечения. В связи с этим для обеспечения баланса между эффективностью и безопасностью рекомендованы минимальные дозы АСК (75-150 мг). Необходимость длительного приема препарата в качестве антиагреганта вынудила исследователей создать безопасные формы. В настоящее время разработаны 3 варианта лекарственных форм АСК для профилактического применения: обычные таблетки, содержащие низкие дозы АСК; кишечнорастворимые (КР) таблетки АСК (Аспирин®Кардио, Байер Шеринг Фарма АГ, Германия); комбинированные препараты АСК с антацидами, так называемые, буферизованные формы (БФ) АСК (Кардиомагил, Никомед, Дания). Наиболее убедительные данные более щадящего действия на слизистую оболочку желудка получены для КР форм АСК.

КР форма Аспирина (Аспирин®Кардио) покрыта оболочкой, в состав которой входят целлюлоза, силикон и другие компоненты, позволяющие препарату растворяться в щелочной среде 12-перстной кишки, минуя желудок. Таким образом, устраняется местный повреждающий эффект АСК на слизистую желудка.

В небольшом эндоскопическом исследовании у бессимптомных больных, длительно принимавших АСК, эрозии на слизистой желудка были отмечены у 90 % больных, принимавших обычную АСК, и у 60 %, принимавших препарат в виде КР формы [5]. При эндоскопической оценке краткосрочных эффектов обычной и КР АСК (Аспирин®Кардио) преимущество последней продемонстрировано в 5 исследованиях [6]. Убедительным доказательством преимущества АСК КР по сравнению с обычной АСК являются результаты крупного, проспективного, эпиде-

миологического исследования с участием 577 немецких врачей [7]. Особенностью исследования была регистрация не только “крупных” (кровотечения), но “малых” (изжога, составляющие синдрома диспепсии) желудочно-кишечных эффектов АСК, которые определяют переносимость препарата и степень следования предписанному лечению. В исследовании были включены 1156 кардиологических больных, изначально получавших КР форму АСК (Аспирин®Кардио) и 1570 больных, у которых АСК в обычной форме была заменена на КР АСК (Аспирин®Кардио). В ходе наблюдения выявлено существенное снижение частоты симптомов диспепсии после замены обычного АСК на КР форму (Аспирин®Кардио). В начале исследования среди больных, принимавших обычный АСК, на изжогу

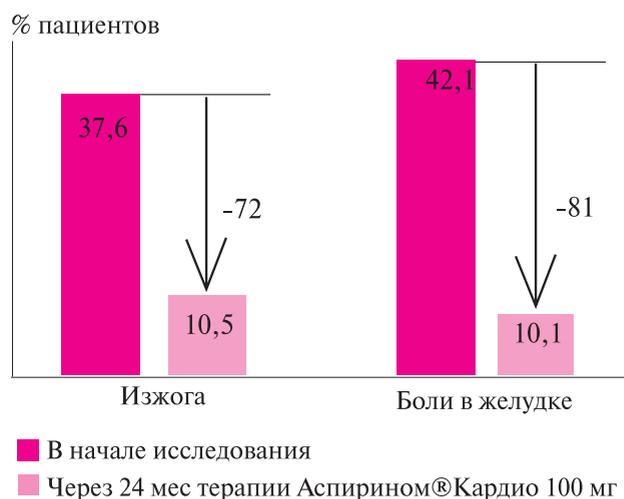


Рис. 3 Снижение гастроинтестинальной симптоматики после 2 лет терапии Аспирином®Кардио.

и боли в желудке жаловались 37,6 % и 42,1 % больных, соответственно, а в дальнейшем, на фоне приема КР формы АСК (Аспирин®Кардио), число таких больных уменьшилось до 10,5 % и 10,1 %, соответственно, через 2 года лечения (рисунок 3).

За последние годы ниша применения Аспирина® существенно расширилась. Появилась возможность применения этого препарата у пациентов высокого ССР, т. е. лиц без клинических проявлений атеросклероза [8]. Об этом свидетельствуют результаты крупномасштабного исследования, в котором участвовали 4495 пациентов с хотя бы одним из традиционных ФР ИБС: возраст > 65 лет, АГ, ГХС, СД, ожирение, раннее развитие ИМ у ближайших родственников. Участники исследования были рандомизированы для приема либо 100 мг Аспирина®Кардио, либо плацебо. За 3,5 года вмешательства среди 2226, принимавших

Аспирин®Кардио, от сердечно-сосудистых причин умерли 17 пациентов, а среди 2269 в гр. контроля от этих причин умер 31 пациент; снижение риска на 44 % ($p < 0,05$). В настоящее время в ряде рекомендаций Аспирин® в малых дозах рекомендуется в качестве антиагрегантной терапии не только пациентам с клиническими проявлениями атеросклероза, но и лицам без клинических проявлений, но с высоким ССР > 10 % по шкале SCORE.

Согласно распространенному мнению соотношение эффективности и безопасности применения Аспирина®Кардио при вторичной профилактике превосходит аналогичный показатель при применении данного препарата в качестве средства первичной профилактики. В связи с этим необходим индивидуальный подход и оценка отношения польза/риск при назначении Аспирина®Кардио для первичной профилактики ССО.

Литература

1. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation: September 2007 - Volume 14 - Issue - PP E1-E40.
2. Третий пересмотр рекомендаций ВНОК и РМОАГ по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2008; 4 (3) ч.1: 105-20.
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. //The Lancet, Volume 361, Issue 9364, Pages 1149 - 1158, 5 April 2003.
4. Brugts J.J, Yetgin T, Hoeks S.E., Gotto A.M., et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. // BMJ 2009;338:b2376.
5. Jaszewsky R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. J Clin Gastroenterol 1990; 12: 10-3.
6. Walker J, Robinson J, Stewart J, et al. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2007; 6(4): 519-22.
7. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003; 92: 501-21.
8. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Lancet 2001; 357: 89-95.

Поступила 09/07-2010

Дронедарон — антиаритмический препарат, позволяющий наметить новые цели в лечении больных с фибрилляцией предсердий

М.Ю. Гиляров*, В.А. Сулимов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Dronedaron — an antiarrhythmic agent with new potential for atrial fibrillation treatment

M.Yu. Gilyarov*, V.A. Sulimov

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

Антиаритмическая терапия — одна из наиболее сложных областей современной медицины. Идет постоянная работа над созданием новых препаратов, более эффективных и безопасных, чем существующие. Одним из таких препаратов является дронедарон, структурно похожий на амиодарон, антиаритмик III класса, но в отличие от последнего, не имеющий в молекуле атомов йода. Дронедарон оказывает действие на различные типы ионных каналов по эффективности своей сопоставимое с действием амиодарона, а в ряде случаев и превосходящее его. На сегодняшний день достаточно изучено применение дронедарона в дозе 400 мг 2 раза в сут. В статье представлен анализ клинических исследований с изучением дронедарона. Наиболее важными являются результаты, полученные в исследованиях ANDROMEDA и ATHENA. В первом показано, что назначение дронедарона у пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью повышало общую смертность, во втором — что суммарная частота смертей и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам в группе дронедарона была достоверно ниже, чем в группе плацебо (31,9 % и 39,4 % соответственно). Отмечено, что дронедарон достоверно снижал риск развития инсульта на 34 %, с 1,8 % до 1,2 % в год ($p=0,027$). Дронедарон зарекомендовал себя, как достаточно безопасный препарат и большинство случаев его отмены были связаны с развитием побочных явлений — тошноты и диареи.

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

Antiarrhythmic therapy is one of the most problematic areas of modern medicine, with a constant search for new, more effective and safe medications. One of these new agents is dronedarone — a Class III antiarrhythmic drug, with a structure similar to that of amiodarone, but without iodine in its molecule. Dronedarone interacts with different types of ion channels, and is at least as effective as amiodarone. At the moment, the dronedarone dosage of 400 mg twice a day is the best-studied therapeutic regimen for this medication. The paper analyses the results of published clinical trials of dronedarone, with the focus on ANDROMEDA and ATHENA studies. The former demonstrated that in patients with severe chronic heart failure, dronedarone increased all-cause mortality. The latter showed that in the dronedarone group, the combined incidence of cardiovascular death and cardiovascular hospitalisation was significantly lower than in the placebo group — 31,9 % vs. 39,4 %, respectively. In addition, dronedarone significantly reduced the annual risk of stroke — by 34 %, from 1,8 % to 1,2 % ($p=0,027$). Dronedarone safety could be regarded as satisfactory, with the majority of withdrawal cases due to such adverse effects as nausea and diarrhoea.

Key words: Dronedarone, amiodarone, atrial fibrillation, chronic heart failure.

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

[Гиляров М.Ю. (*контактное лицо) — доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ, Сулимов В.А. — заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета и директор факультетской терапевтической клиники им. В.Н.Виноградова].

Антиаритмическая терапия — одна из сложных областей современной медицины. Несмотря на очевидные успехи инвазивной аритмологии и электрофизиологии, все более широкое использование имплантируемых кардиовертеров/дефибрилляторов, медикаментозное лечение нарушений ритма сердца не утратило своего значения. Продолжается работа над созданием новых препаратов, более эффективных и безопасных, чем существующие. В последнее время появились новые представители III класса антиаритмических средств, такие, как дофетилид, азимилид, ибутилид, трецитилид. Однако некоторые из них (трецитилид) так и не дошли до практического применения в силу различных причин, другие же продемонстрировали меньшую, чем амиодарон, эффективность и безопасность. Сравнение именно с амиодароном отнюдь не случайно. В настоящее время это наиболее эффективный, антиаритмический препарат, настолько отличающийся от остальных, что это породило фразу “есть амиодарон и есть другие антиаритмики”.

Несмотря на свою высокую эффективность и малую частоту проаритмических эффектов, амиодарон обладает значительной экстракардиальной токсичностью, которая в наибольшей степени проявляется при длительном применении препарата и при его использовании в дозах > 200 мг/сут.

Относительно частым побочным эффектом (ПЭ) амиодарона служит его влияние на функцию щитовидной железы. Это связано с высоким содержанием йода в препарате. Каждая таблетка амиодарона 200 мг содержит ~ 75 мг йода. При назначении амиодарона в дозе 200-600 мг/сут., пациент получает 7-21 мг свободного йода ежедневно, что в 50 раз превышает оптимальное количество этого элемента [1,17].

Помимо влияния на щитовидную железу, амиодарон может вызывать острое и хроническое токсическое поражение легких, которое может привести к смерти.

В связи с тем, что во многом токсические эффекты амиодарона обусловлены высоким содержанием йода, исследователи предпринимали попытки создать молекулу, похожую на амиодарон, но не содержащую этого элемента.

В молекуле дронедарона в отличие от амиодарона, этиловая группа (гр.) в терминальном атоме азота заменена на бутиловую, в бензофурановое кольцо добавлена метансульфониловая гр, а атомы йода удалены (рисунок 1).

Электрофизиологические свойства

В экспериментах *in vitro* дронедарон блокировал пиковый натриевый ток в кардиомиоцитах (КМЦ) предсердий человека в 10 раз более эффективно, чем амиодарон в той же концентрации [12]. В КМЦ желудочков морской свинки дронедарон блокировал быстро активируемый замедленно-

выпрямленный калиевый ток, медленно активируемый замедленно-выпрямленный калиевый ток, входящий выпрямленный калиевый ток и медленный кальциевый ток [7]. Дронедарон обладает выраженной ингибирующей активностью в отношении ацетилхолин-активируемых калиевых каналов. В клетках синоатриального узла кролика и клетках предсердий морской свинки дронедарон блокировал этот ток в 100 раз эффективнее, чем амиодарон [8].

Подобно амиодарону, дронедарон обладает неконкурентной β -адреноблокирующей активностью [14]. В концентрациях от 0,01 до 1 ммоль/л дронедарон вызывает дозо-зависимое снижение коронарного перфузионного давления, что, вероятно, опосредовано его блокирующим действием на кальциевые каналы [9].

Эффект дронедарона на желудочковую реполяризацию зависит от продолжительности применения. При быстром введении дронедарон укорачивает потенциал действия, но при длительном применении удлиняет время реполяризации, что отражается в увеличении длительности интервала QT [22]. Различия эти можно объяснить высокой способностью препарата связываться с белками плазмы [14].

Применение дронедарона у собак в дозе 20 мг/кг 2 раза в день в течение 4 нед. приводило к удлинению скорректированного интервала QT (QT_c) на 31 %. У кроликов дронедарон в дозе 50 мг/кг увеличивал интервал QT_c и снижал частоту сердечных сокращений (ЧСС) за счет подавления автоматизма синоатриального узла [14,19].

При создании ишемии и последующих реперфузионных аритмий у крыс, дронедарон предупреждал развитие фибрилляции желудочков. У свиней дронедарон также предупреждал аритмии, вызванные ишемией [6,13].

Применение дронедарона при инфаркте миокарда (ИМ) у собак снижало ЧСС в покое без существенного влияния на сократительную способность миокарда [14].

Фармакокинетика

Дронедарон хорошо абсорбируется (70-94 %) после приема *per os*. Прием препарата совместно с пищей увеличивает абсорбцию в 2-3 раза. Препарат при первом пассаже через печень в значительной степени метаболизируется, что снижает его биодоступность до 15 %. При приеме в дозе 400 мг 2 раза в сут. в течение нед. достигается равновесная концентрация в плазме на уровне 84-167 нг/мл. Время полувыведения препарата составляет 24 ч [4].

Дронедарон метаболизируется в печени под воздействием цитохрома CYP3A4, поэтому при совместном применении с ингибиторами цитохромов, концентрация препарата может значительно возрастать. В свете взаимодействия с другими лекарственными средствами можно отметить, что в ряде

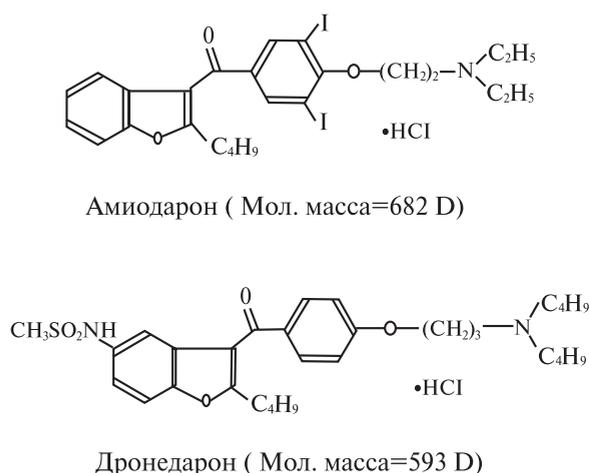


Рис. 1 Молекулы амиодарона и дронедарона.

клинических исследований, в т.ч. ATHENA (Assess the Efficacy of Dronedaron for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter) большое число пациентов получали дронедарон совместно с β -адреноблокаторами (β -АБ), блокаторами кальциевых каналов (АК), дигоксином, антагонистами витамина К, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), статинами и др.

Достаточно хорошо изучено применение дронедарона в дозе 400 мг 2 раза в сут. Большие дозы не исследовались и не должны применяться. Отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы в зависимости от пола, возраста, расы, функции почек.

Результаты клинических исследований

В исследование DAFNE (Dronedaron Atrial Fibrillation Study after Electrical Cardioversion) были включены 270 пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП), которые получали 800, 1200 или 1600 мг дронедарона в сут. или плацебо (рисунок 2). После назначения препарата через 5-7 сут. выполняли электрическую кардиоверсию (ЭК) и пациенты продолжали прием дронедарона или плацебо. Период наблюдения — 6 мес. В окончательный анализ вошли 199 больных. Частота восстановления синусового ритма на фоне приема дронедарона без ЭК составила 5,8 % при дозе 800 мг/сут., 8,2 % при дозе 1200 мг/сут. и 14,8 % при дозе 1600 мг/сут. В гр. плацебо ритм спонтанно восстановился у 3,8 % пациентов ($p=0,0261$).

Время до первого рецидива ФП в гр., принимавших дронедарон 800 мг/сут. составило в среднем 60 сут., а в гр. получавшей плацебо — 5,3 сут. ($p=0,001$). Через 6 мес. наблюдения синусовый ритм сохранялся у 35 % пациентов, принимавших дронедарон 800 мг/сут. и лишь у 10 %, получавших плацебо.

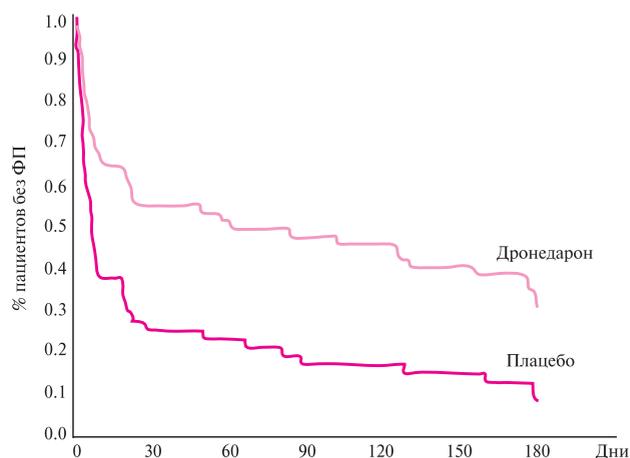


Рис. 2 Результаты исследования DAFNE.

бо. Следует отметить, что в гр., использующих дронедарон 1200 и 1600 мг/сут. не было отмечено существенных различий с гр. плацебо, и в отличие от частоты восстановления ритма длительный дозозависимый эффект отсутствовал. Частота ПЭ прогнозируемо возрастала с увеличением дозы и составила 3,9 %, 7,6 % и 22,6 % в гр., принимавших 800, 1200 и 1600 мг/сут. соответственно. У пациентов, получавших плацебо, ПЭ отсутствовали [20].

В дальнейших исследованиях дронедарон применяли только в дозе 800 мг/сут.

В исследовании EURIDIS (European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinus Rhythm) и ADONIS (American-Australian-African Trial with Dronedaron in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm) участвовали 828 пациентов с персистирующей или пароксизмальной ФП, принимавших дронедарон в дозе 800 мг/сут. и 409 пациентов, получавших плацебо (рисунок 3). Первичной конечной точкой было время до возникновения первого рецидива ФП. О возникновении пароксизма судили либо по ощущениям пациента, подтвержденным регистрацией ФП на электрокардиограмме (ЭКГ), по данным транстелефонной ЭКГ, либо по ЭКГ, снятой во время визитов к врачу в рамках исследования. По объединенным данным двух исследований время до рецидива аритмии составило 116 сут. в гр. дронедарона и 53 сут. в гр. плацебо ($p<0,001$). Через 12 мес. наблюдения синусовый ритм сохранялся у 35,9 % пациентов из гр. дронедарона и 25,8 % из гр. плацебо ($p<0,001$). При рецидиве ФП средняя ЧСС на фоне приема плацебо составила $117,1 \pm 30,4$ уд/мин, а на фоне дронедарона — $103,4 \pm 25,9$ уд/мин ($p<0,001$). Важно отметить, что суммарная частота смертей и госпитализаций в гр. дронедарона была достоверно ($p=0,01$) ниже (22,8 %), чем в гр. плацебо (30,9 %). Особенностью этих исследований является

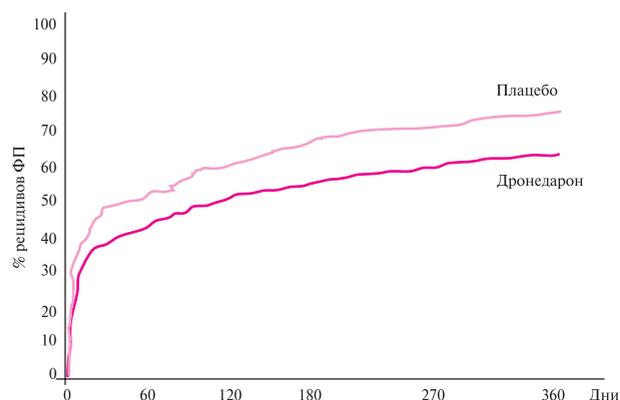


Рис. 3 Комбинированные результаты исследований EURIDIS и ADONIS.

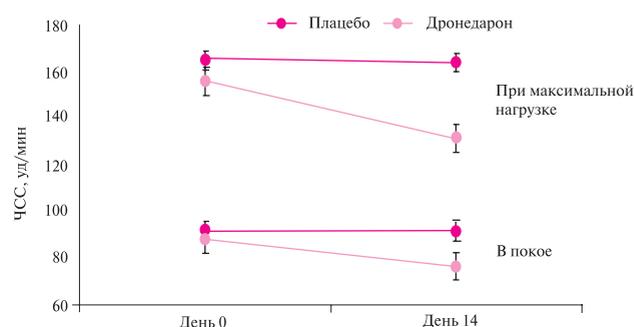


Рис. 4 Результаты исследования ERATO.

то, что в них не включали пациентов с сердечной недостаточностью (СН) тяжелее II функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). Пациенты с СН I-II ФК составили ~ 17 % от всей популяции, а структурные заболевания сердца имели ~ 40 % пациентов [18].

В небольшом исследовании ERATO (Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation) оценивалась эффективность дронедарона в дозе 800 мг/сут. в качестве средства для снижения ЧСС у пациентов с постоянной формой ФП (рисунок 4). Препарат добавляли к стандартной ритм-урежающей терапии: дигоксин, блокаторы кальциевых каналов (АК), β-АБ. В гр. дронедарона вошли 85 пациентов, в гр. плацебо — 89. Структурную патологию сердца имели ~ 40 % больных, хроническая СН (ХСН) не выше II ФК была у 44 % пациентов в гр. дронедарона и у 36 % в гр. плацебо.

Добавление дронедарона достоверно ($p < 0,0001$) снижало ЧСС к 14 сут. по данным холтеровского мониторирования ЭКГ на 11,7 уд/мин. При максимальной физической нагрузке (ФН) ЧСС снижалась на 24,5 уд/мин ($p < 0,0001$). Снижение частоты желудочкового ритма сохранялось в течение 24 ч, эффект наблюдался в покое и при ФН и не сопровождался ухудшением переносимости к ФН [3].

В одном из исследований, получившем название ANDROMEDA (ANtiarrhythmic Trial with DRonedarone in Moderate to severe CHF Evaluating Morbidity Decrease), не предполагали изучать эффективность дронедарона при ФП, поэтому наличие ФП/ТП не было критерием включения. На момент рандомизации ФП регистрировалась лишь у 23,3 % больных, принимавших дронедарон, и у 26,8 % больных, получавших плацебо. В исследованиях DAFNE, EURIDIS, ADONIS, ERATO включали пациентов с ФП в анамнезе.

В исследование ANDROMEDA включали пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и застойной СН, которые недавно перенесли острую декомпенсацию. Целью исследования было изучение эффективности дронедарона в профилактике смерти от любых причин (ОС) или госпитализации по поводу нарастания СН. Исследование было вскоре прекращено, учитывая более высокую смертность в гр. дронедарона по сравнению с гр. плацебо (25 vs 12 соответственно) (таблица 1). На момент прекращения исследования в него были включены 627 из 1000 запланированных пациентов. Причиной смерти в гр. дронедарона было в основном нарастание СН. Статистически значимой разницы частоты первичной конечной точки (ОС или госпитализации по поводу нарастания СН) не выявили. Частота арит-

Таблица 1

Структура смертности в исследовании ANDROMEDA

Причина	Дронедарон n=310	Плацебо n=317	p	
	%			
Сердечно-сосудистая	7,7	2,8	Нет данных	
ИМ	0	0,6		
Прогрессирование ХСН	3,2	0,6		
Документированная аритмия	1,9	0,6		
Другая сердечно-сосудистая	1,0	0		
Предположительно сердечно-сосудистая	1,6	0,9		
Аритмия или внезапная смерть	3,2	1,9		
Не сердечно-сосудистая	0,3	0,9		
Общая смертность	8,1	3,8		0,03

Результаты исследования ATHENA

Конечная точка	Дронедарон n=2301	Плацебо n=2327	p
	%		
Общая смертность+госпитализация по сердечно-сосудистому заболеванию	31,9	39,4	<0,001
Первая госпитализация по сердечно-сосудистому заболеванию	29,3	36,9	<0,001
Первая госпитализация в связи:			
с ФП/ТП	14,6	21,9	<0,001
с ХСН	4,9	5,7	0,22
с острым коронарным синдромом	2,7	3,8	0,03
с обмороком	1,2	1,4	0,54
с желудочковой аритмией или остановкой сердца	0,6	0,5	0,83
Общая смертность	5,0	6,0	0,18
Не сердечно-сосудистая смертность	2,3	2,1	0,65
Сердечно-сосудистая смертность	2,7	3,9	0,03
Неаритмическая	0,7	0,8	0,89
Аритмическая	1,1	2,1	0,01
Внесердечная сосудистая (включая инсульт)	0,9	1,0	0,57

мической и внезапной смерти достоверно не отличалась в гр. плацебо и дронедарона. Случаи желудочковой тахикардии по типу “пируэт” зарегистрированы не были, что подтверждало отсутствие у дронедарона аритмогенной активности, даже у пациентов, склонных к развитию аритмий [11].

С учетом результатов исследования ANDROMEDA в исследовании ATHENA не участвовали пациенты с нестабильной гемодинамикой (например, недавно перенесших декомпенсацию СН) и СН IV ФК.

В исследование ATHENA были включены 4628 пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП или ТП, имеющих, как минимум, один из следующих факторов риска (ФР): возраст >70 лет (в ходе исследования порог был изменен на 75 лет), артериальная гипертензия (АГ), требующая лечения минимум двумя препаратами, сахарный диабет (СД), инсульт (МИ), транзиторная ишемическая атака (ТИА) или системная эмболия в анамнезе, диаметр левого предсердия (ЛП) >50 мм, ФВ ≤40 %. В исследовании ATHENA не участвовали пациенты с тяжелой ХСН (IV ФК или декомпенсированной), но у 12 % больных ФВ < 45 %. Оценивалась частота комбинированной конечной точки (ОС + госпитализация по поводу сердечно-сосудистой причины) в течение 21±5 мес. Результаты исследования представлены в таблице 2. Суммарная частота смертей и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой причины в гр. дронедарона была достоверно (p<0,001) на 24 % ниже, чем в гр. плацебо (31,9 % и 39,4 % соответственно). Хотя ОС достоверно не различалась между гр., сердечно-сосудистая смертность на фоне приема дронедарона была достоверно ниже — 2,7 % и 3,9 % соответственно, и различия эти были достигнуты, в основном, за счет снижения смертности от аритмий на 45 % (1,1 % и 2,1 % соответственно). Снижение частоты госпи-

тализаций достигнуто преимущественно за счет госпитализаций, связанных с ФП — 14,6 % и 21,9 % соответственно [10].

Очень важная, хотя и неожиданная находка была сделана при ретроспективном анализе данных исследования ATHENA. Выяснилось, что дронедарон достоверно (p=0,027) на 34 % снижал риск развития МИ с 1,8 % до 1,2 % в год и частоту возникновения острых коронарных синдромов (ОКС) (p<0,03) на 30 % в год — с 3,8 % до 2,7 %, соответственно. При этом эффект не зависел от того, принимал пациент антикоагулянты или нет. Эффект дронедарона был наиболее выражен у пациентов с большим количеством баллов по шкале CHADS₂ (Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke). Цифра 2 означает, что за перенесенный МИ дают 2 балла [2]. Причины снижения риска МИ на фоне приема дронедарона не ясны. Одним из возможных механизмов может быть его антигипертензивный эффект (у гипертоников риск МИ снижался значительно, чем у лиц с нормальным артериальным давлением (АД) или, возможно, препарат обладает неизвестным пока плейотропным эффектом, подобным влиянию статинов, или антитромботическими свойствами [5].

Вывод о пока не изученных благоприятных эффектах дронедарона, которые выходят за рамки контроля ритма и ЧСС, позволил сделать результаты дополнительного анализа структуры госпитализаций. Результаты субанализа подтвердили, что у пациентов с ФП, относящихся к гр. среднего и высокого риска, лечение дронедароном на фоне стандартной терапии приводит к значительному снижению частоты и длительности госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Дронедарон снизил относительный риск первой сердечно-сосудистой госпитализации на 26 % (p<0,001), в т.ч.

Таблица 3

ПЯ на фоне приема дронедаарона (по данным исследования ATHENA)

ПЯ	Дронедарон N=2291	Плацебо N=2313	p
	%		
Все ПЯ	72,0	69,3	0,048
Серьезные нежелательные явления	19,9	21,1	0,31
Брадикардия	3,5	1,2	<0,001
Удлинение интервала QT	1,7	0,6	<0,001
Интерстициальное поражение легких	0,2	0,2	1,0
Диарея	9,7	6,2	<0,001
Тошнота	5,3	3,1	<0,001
Повышение печеночных ферментов	0,5	0,6	0,84
Гипотиреоз	0,5	0,3	0,23
Гипертиреоз	0,3	0,3	1,00
Кожная сыпь	3,4	2,0	0,006
Повышение уровня Кр	4,7	1,3	<0,001
Преждевременная отмена препарата	12,7	8,1	<0,001

госпитализаций по поводу ФП на 37 % ($p < 0,001$) и по поводу ОКС на 30 % ($p = 0,03$).

При анализе результатов выше рассмотренных исследований дронедаарон сравнивали с плацебо, но есть работа, оценивающая сравнительную эффективность дронедаарона и амиодарона.

В исследовании DIONYSOS (Efficacy and Safety of Dronedaron versus Amiodarone for the maintenance of Sinus Rhythm in Patients with AF) были включены 504 пациента с персистирующей ФП. Пациенты были разделены на две гр. — получавших дронедаарон 800 мг/сут. или амиодарон 600 мг/сут. в течение 28 сут. и далее по 200 мг/сут. Лечение назначалось, минимум, на 6 мес. Первичной конечной точкой было сочетание документированного рецидива ФП с преждевременной отменой препарата, связанной с непереносимостью или неэффективностью.

В гр. амиодарона конечная точка была отмечена у 55,3 % больных, а в гр. дронедаарона — у 73,9 % ($p < 0,001$). У пациентов, принимавших дронедаарон чаще, имели место рецидивы ФП, чем у пациентов из гр. амиодарона — 36,5 % и 24,3 %, соответственно. Препарат чаще отменяли в гр. амиодарона — 13,3 % и 10,4 %, соответственно, по причине худшей переносимости [16].

Помимо этой работы известен не прямой мета-анализ, сравнивающий эффективность дронедаарона и амиодарона [15]. В анализ были включены 4 плацебо-контролируемых исследования амиодарона, 4 плацебо-контролируемых исследования дронедаарона и 1 сравнительное исследование этих препаратов. Показано, что амиодарон эффективнее дронедаарона предупреждает рецидивы ФП — ОШ 0,49; 95 % ДИ 0,37-0,63 ($p < 0,001$), но ПЭ, требующие отмены препарата на его фоне развиваются чаще — ОШ 1,81; 95 % ДИ 1,33-2,46 ($p < 0,001$). Анализ основан на косвенном сопоставлении исследований с указанными препаратами, что существенно сни-

жает его ценность, и использовать его результаты в клинической практике невозможно. Однако в качестве основы для разработки дизайна дальнейших исследований он вполне пригоден.

Безопасность

В целом дронедаарон вызывал ПЭ в небольшом проценте случаев. По результатам исследования ATHENA [10], на фоне приема дронедаарона, чаще, чем в гр. плацебо регистрировалась брадикардия, удлинение интервала QT, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сыпь и повышение уровня креатинина (Кр) (таблица 3). Последнее не связано с токсическим действием дронедаарона на почки, а является следствием его влияния на тубулярную секрецию Кр. Клубочковая фильтрация, оцениваемая по экскреции синистрина SL, оставалась неизменной на фоне приема дронедаарона. Уровень почечного плазмотока и сывороточные концентрации электролитов также оставались неизменными [21].

При сравнении с амиодароном, суммарная частота поражений щитовидной железы, печени, легких, нервной системы, кожи, глаз и ЖКТ была достоверно выше, чем у дронедаарона (41,9 % и 33,3 %, соответственно). При исключении из ПЭ поражений ЖКТ, их суммарная частота на фоне приема амиодарона была достоверно выше — 38,8 % и 24,5 %, соответственно, ($p = 0,02$) [16]. Другими словами, развитие наиболее значимых органотоксических ПЭ значительно меньше при назначении дронедаарона.

Заключение

Подобно амиодарону, дронедаарон воздействует на различные ионные каналы и рецепторные структуры сердца. Благодаря этому, дронедаарон успешно удерживает ритм у пациентов с ФП, хотя его эффективность в этом отношении ниже, чем у амиодарона. Однако данные исследования ATHENA позво-

лили открыть новые горизонты в лечении пациентов с ФП — снижение риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо этого, на фоне приема дронедарона было получено снижение риска МИ и ОКС — основных факторов инвалидизации и смертности у пациентов с ФП. Результаты исследования ATHENA позволяют наметить новые цели лечения ФП. Лечение дронедароном эффективно в профилактике не только рецидивов ФП, подтвержденных с помощью ЭКГ, но и сердечно-сосудистых последствий этого состояния.

Обладая значительным влиянием на исходы заболевания, дронедарон зарекомендовал себя, как достаточно безопасный препарат, особенно по сравнению с другими антиаритмическими средствами.

Литература

1. Cardenas GA, Cabral JM, Leslie CA. Amiodarone induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 624-6.
2. Connolly SJM, Crijns HJGM, Torp-Pedersen CM, et al. Analysis of Stroke in ATHENA: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaron 400 mg BID for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter. *Circulation* 2009; 120: 1174-80.
3. Davy J-M, Herold M, Hognlund C, et al. Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: The Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008; 156: 527-9.
4. European Medicines Agency. Withdrawal Public Assessment Report Of the Marketing Authorisation Application for Multaq; 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/multaq/361489en4.pdf>
5. Ezekowitz MD, Koti MJ, Fulton B. Reducing Stroke Rates in Patients With Atrial Fibrillation: How Low Can We Go? *Circulation* 2009; 120: 1169-70.
6. Finance O, Manning A, Chatelain P. Effects of a New Amiodarone-Like Agent, SR 33589, in Comparison to Amiodarone, D, L-Sotalol, and Lignocaine, on Ischemia-Induced Ventricular Arrhythmias in Anesthetized Pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 570-6.
7. Gautier P, Guillemare E, Marion A, et al. Electrophysiologic Characterization of Dronedaron in Guinea Pig Ventricular Cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 191-202.
8. Guillemare E, Marion A, Nisato D, et al. Inhibitory Effects of Dronedaron on Muscarinic K⁺ Current in Guinea Pig Atrial Cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 802-5.
9. Guiraudou P, Pucheu SC, Gayraud R, et al. Involvement of nitric oxide in amiodarone- and dronedaron-induced coronary vasodilation in guinea pig heart. *Eur J Pharmacol* 2004; 496: 119-27.
10. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, et al. Effect of Dronedaron on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.
11. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, et al. Increased Mortality after Dronedaron Therapy for Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87.
12. Lalevee N, argeot J, arrere-Lemaire S, et al. Effects of Amiodarone and Dronedaron on Voltage-Dependent Sodium Current in Human Cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 885-90.
13. Manning AS, Bruyninckx C, Ramboux J, et al. SR 33589, a New Amiodarone-Like Agent: Effect on Ischemia- and Reperfusion-Induced Arrhythmias in Anesthetized Rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 453-61.
14. Patel C, Yan GX, Kowey PR. Dronedaron. *Circulation* 2009; 120: 636-44.
15. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative Efficacy of Dronedaron and Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC* 2009; 54: 1089-95.
16. Sanofi-Aventis. Efficacy & Safety of Dronedaron Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation (DIONYSOS) 2009. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00489736?sect=X0125#all>
17. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2189-96.
18. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, et al. Dronedaron for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-99.
19. Sun W, Sarma JSM, Singh BN. Electrophysiological Effects of Dronedaron (SR33589), a Noniodinated Benzofuran Derivative, in the Rabbit Heart: Comparison With Amiodarone. *Circulation* 1999; 100: 2276-81.
20. Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1481-7.
21. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al. Effect of dronedaron on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 785-91.
22. Verduyn SC, Vos MA, Leunissen HDM, et al. Evaluation of the Acute Electrophysiologic Effects of Intravenous Dronedaron, an Amiodarone-Like Agent, with Special Emphasis on Ventricular Repolarization and Acquired Torsade de Pointes Arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 212-22.

Поступила 12/08-2010

Синдром Тако-цубо

И.А. Латфуллин¹, З.Ф. Ким^{2*}

¹Больница скорой медицинской помощи; ²ГОУ ВПО “Казанский государственный медицинский университет”. Казань, Россия

Takotsubo syndrome

I.A. Latfullin¹, Z.F. Kim^{2*}

¹Urgent Medical Care Hospital; ²Kazan State Medical University. Kazan, Russia

В статье изложены данные исследований, посвященных синдрому Тако-цубо — обратимому локальному или диффузному снижению сократимости миокарда с клинической и электрокардиографической картиной острого инфаркта, повышением уровня кардиоспецифических ферментов в отсутствие ишемии и реперфузии. В обзоре освещены вопросы эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения синдрома “разбитого сердца”.

Ключевые слова: синдром Тако-цубо, дисфункция левого желудочка, стресс-индуцированная кардиопатия.

The paper presents the studies of the Takotsubo syndrome — reversible local or diffuse myocardial hypokinesis, with clinical and electrocardiographical patterns of acute myocardial infarction, and elevated levels of cardio-specific enzymes without myocardial ischemia or reperfusion. Epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnostics, and treatment of Takotsubo syndrome are described.

Key words: Takotsubo syndrome, left ventricular dysfunction, stress-induced cardiomyopathy.

За последние два десятилетия в диагностике, лечении, профилактике и даже прогнозе ишемической болезни сердца (ИБС) достигнуты впечатляющие успехи. Среди всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ИБС в различных ее вариантах прочно занимает лидирующее место. Возможно, это связано с состояниями, имитирующими острый коронарный синдром (ОКС) и инфаркт миокарда (ОИМ), когда боли в грудной клетке, даже сопровождающиеся изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), вызываются рядом других, некоронарогенных, причин: перикардит, миокардит, острое расслоение аорты и пр. Поэтому, на пути к правильной диагностике, необходимо вновь и вновь возвращаться к истокам клинической медицины — пропедевтическому осмотру больных, что в значительной мере позволяет выстроить концепцию, даже несмотря, а может вопреки, высокому уровню современной технизации медицины.

Одним из “новых” клинических синдромов, определение которого и выделение в отдельную нозологию стало возможным в эру высоких диагностических технологий, стал синдром Тако-цубо (СТЦ) или т.н. “синдром разбитого сердца”. Это обратимое, локальное или диффузное снижение сократимости миокарда с клинической и ЭКГ картиной ОИМ, повышением уровня кардиоспецифи-

ческих ферментов в отсутствие ишемии и реперфузии [87]. Название заболевания заимствовано у японских рыбаков, использующих для ловли осьминогов специальное приспособление (“Takotsubo”) в виде кюветы; изображение сердца при эхокардиографии (ЭхоКГ) приобретает это характерное очертание. Развивающаяся при этом дисфункция левого желудочка (ЛЖ) в целом имеет благоприятный прогноз и полностью обратима, однако в редких случаях возможны осложнения, ведущие к летальному исходу. СТЦ также известен как кардиомиопатия (КМП) Тако-цубо, стрессовая или стресс-индуцированная КМП, транзиторное катехоламинергическое (или неврогенное) поражение миокарда, транзиторное баллонное расширение верхушки ЛЖ, “ампульная” КМП. Полное восстановление систолической функции миокарда ставит под сомнение уместность термина “кардиомиопатия”, в связи с чем авторы настоящего обзора считают более обоснованным использование понятия “синдром”. Впервые СТЦ описан в 1990г Dote K. с соавт. у японских пациентов. Позже были описаны случаи заболевания европейцев [109,150], американцев [139], гавайцев [36] и др.

В настоящее время в зарубежной печати опубликовано достаточно большое количество материалов, посвященных СТЦ. В основном это наблюдения с одним или

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: profz@yandex.ru
Тел.: (843) 272 66 15

[¹Латфуллин И.А. — профессор, консультант, ²Ким З.Ф. (*контактное лицо) — ассистент кафедры внутренних болезней № 2].

несколькими случаями заболевания, и лишь в единичных работах [58,122] проведено статистическое исследование демографических, клинических характеристик и прогноза СТЦ.

Цель обзора — проанализировать и представить данные из доступных литературных источников и осветить эту необычную, малоизученную и малоизвестную, но важную патологию.

Эпидемиология заболевания

Рассматриваемый СТЦ чаще встречается у женщин в менопаузу [58,70,145]: от 60 % до 93,5 % больных — женщины в возрасте 55-86 лет [2,29,37,44,48,60,77,94,106,122,133], однако есть сообщение о молодой женщине с СТЦ [87].

Была выявлена четкая связь СТЦ и женского пола, низкого роста (<158 см), небольшой поверхности тела (<1,9 м²), гипопластичных коронарных артерий (КА) [37]. По мнению авторов, именно эти признаки свидетельствуют о предрасположенности пациенток (в большинстве случаев это были средиземноморские и индо-азиатские женщины) к развитию СТЦ [37].

Было отмечено, что подавляющее большинство больных с СТЦ — женщины, причем в большинстве случаев (57,2 %) это азиатские женщины, тогда как европейские составляют лишь 40 % [44].

Однако в другом исследовании большинство больных — мужчины среднего возраста (44±15 лет) [11]; также описан СТЦ у 83-летнего мужчины [132].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, у подавляющего большинства больных с СТЦ (> 76 %) выявлена артериальная гипертензия (АГ), у 57 % — гиперлипидемия, далее — курение (18 %) и сахарный диабет (12 %) [144].

Частое развитие СТЦ у пациенток постменопаузального периода объясняют рядом причин. Отмечается, что активность симпатической нервной системы (СНС) у женщин выше, чем у мужчин; более того, у женщин с возрастом она увеличивается [43,110]. В этой связи можно предполагать некоторые особенности реагирования женщин на стресс: особенности эмоционально-поведенческих реакций, эмоциональная лабильность, повышенная тревожность и раздражительность и пр., особенно у лиц старшей возрастной группы (гр.).

Известно, что снижение эстрогенной активности во время менопаузы влечет за собой множество изменений. В числе прочих эффектов женские половые гормоны оказывают влияние на СНС (подавляют активность фермента, участвующего в синтезе катехоламинов, увеличивают плотность и функцию α_2 -адренорецепторов) [3], метаболизм липидов и липопротеидов (проатерогенное влияние), выраженное кардиопротективное воздействие — 70-80 % обусловленное прямым неметаболическим влиянием на эндотелий сосудов [8]. В условиях дефицита эстрогена происходит рост стимуляции глюкокортикоидов, повышаются уровни норадреналина (НА) в крови и происходит выраженное стресс-индуцированное увеличение концентраций НА [1,3,10,16,17,78], формирующиеся метаболические нарушения, а также изменения в эндотелиальных клетках: повышение уровня гомоцистеина, эндотелина-1, тромбоспандина А2, снижение содержания гормона роста и синтеза простациклина [8]). Гиперсимпатикотония приводит к формированию АГ, развитию и быстрому прогрессированию ремоделирования сердечно-сосудистой систе-

мы: повышению индекса периферического сопротивления, снижению сердечного индекса, увеличение толщины стенки ЛЖ [3]).

Таким образом, создается субстрат для развития дисфункции миокарда в виде СТЦ. Исследователи сравнивали сократимость ЛЖ у крыс, перенесших овариэктомию, без эстрогенной заместительной терапии (ЭЗТ): гр. 1, и на ее фоне — гр. 2. Животные подвергались иммобилизационному стрессу (ИС). ИС под общей анестезией ухудшил сократимость ЛЖ в обеих гр., но ЭЗТ предотвратила развитие систолической дисфункции, индуцированной стрессом; артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) повысились незначительно. Для понимания протективного эффекта эстрогенов были изучены экспрессия c-fos mRNA — маркера клеточной активации и экспрессия mRNA — кардиопротективной субстанции сердца, а также содержание белка теплового шока с молекулярной массой 70 кД и предсердного натрийуретического пептида. Согласно полученным результатам, стресс-индуцированная активность гипоталамо-симпто-адреналовой системы, реализующая действие центральной нервной системы (ЦНС) на органы-мишени, была ниже на фоне эстрогенемии. В исследовании продемонстрировано не только опосредованное через ЦНС, но и прямое кардиопротективное влияние эстрогенов [153]. Это положение может существенно изменить отношение кардиологов к ЭЗТ во время климакса.

Патогенез заболевания

Механизмы формирования СТЦ до настоящего времени остаются неясными. Опубликованные результаты эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований позволили прояснить некоторые вопросы этиологии и патогенеза СТЦ.

Согласно одной из гипотез, ключевая роль в патогенезе СТЦ принадлежит повышению уровня катехоламинов (Ктх). Установлено, что в 70-80 % случаев СТЦ связан с чрезмерным продолжительным душевным стрессом и глубокими эмоциональными переживаниями: потеря близкого человека, гнев, раздражение, отчаяние и т. д. [70]. Сообщалось о развитии СТЦ после удара молнии [68]. В 2004г после землетрясения Central Niigata Prefecture японские исследователи в течение 1 мес. наблюдали массовое появление СТЦ, диагностируя заболевание у 16 человек [135] и у 2 [146]; количество случаев СТЦ после катаклизма возросло в 24 раза [135].

Эмоциональный стресс предшествует внезапному появлению симптомов СТЦ в 26,8 % [58]. У 40 % пациентов с СТЦ триггером для СТЦ также послужил эмоциональный стресс [42,133].

Одновременно существует предположение, что пагубным для миокарда может оказаться не только сам стресс с гиперсекрецией стрессовых нейромедиаторов (кортизола и адреналина), но и неадекватная поведенческая реакция пациента (например, курение, приводящее к повышению уровня НА и развитию в последующем органо-патологии) [35].

Значительная роль в патогенезе СТЦ принадлежит стрессам, ассоциированным с медицинскими манипуляциями — стоматологические процедуры [69], велоэргометрия [45], холецистэктомия [77], лечение в палате интенсивной терапии [63], общее обезболивание [76], эпидуральная анестезия [119], интубация трахеи [53], кардиохирургическое вмешательство [75] и др.

Вместе с тем известно, что провоцирующим фактором развития СТЦ могут послужить и другие причины: физический стресс — до 37,8 % [58], массивная травма [52], инсульты, субарахноидальные кровоизлияния, черепно-мозговые травмы, феохромоцитомы и пр.

Факторы, предрасполагающие к развитию СТЦ, весьма разнообразны и могут включать неотложные медицинские состояния: субарахноидальное кровоизлияние [38,65,73,94], лобэктомия [24], менингит и эпидуральный абсцесс шейного отдела спинного мозга, терминальную хроническую почечную недостаточность [92], острое нарушение мозгового кровообращения [50,102], эндокраниальное оперативное вмешательство и эпилептический статус [131], задний лейкоэнцефалопатический синдром [147], амиотрофический латеральный склероз [103], отравление окисью углерода [79], синдром отказа от алкоголя [105] и наркотических препаратов [19,125].

Описаны случаи развития СТЦ, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов — локсопрофен [86], люмиракоксиб (ингибитор циклооксигеназы-2) [80], отмены наркотического анальгетика бупренорфина у детей [97], а также антибиотика левофлоксацина [86].

В ряде случаев причины заболевания могут быть вовсе не выявлены [70]; отсутствие каких-либо известных предшествующих провоцирующих факторов не исключает возможности развития заболевания.

Независимо от природы стрессорных факторов, их влияние на организм реализуется совокупностью метаболических и нейроэндокринных изменений, активированием симпатoadrenalовой системы и повышением плазменного уровня Ктх. Гипотеза, рассматривающая симпатическую гиперактивацию в качестве первопричины формирования СТЦ, подтверждена рядом исследований. Установлено, что заболевание может быть спровоцировано чрезмерной симпатической стимуляцией [37,66,56,87], а содержание НА в плазме крови повышено у подавляющего большинства пациентов с СТЦ (74,3 %) [58]. Плазменный уровень НА может превышать нормативные показатели в 3 раза (в среднем 0,98 мкг/л, при норме 0,3 мкг/л) [12,14].

Изучали изменения автономных функций сердца в острую (первые сут. госпитализации) и хроническую (через 3 мес. после выписки из стационара) стадии СТЦ. Динамика результатов анализа вариабельности сердечного ритма подтверждает ключевое значение в формировании СТЦ неврогенного повреждения миокарда вследствие острой автономной дисфункции [13].

Тесная взаимосвязь между уровнем Ктх и стрессовой КМП продемонстрирована в работах [26,55,141]. Исследователи спровоцировали появление СТЦ введением добутамина. Стимуляция β -адренорецепторов миокарда сопровождалась вазоконстрикторной реакцией КА, появлением болей за грудиной, элевацией сегмента ST на ЭКГ и характерным для заболевания обратимым нарушением локальной сократимости (ЛС) сердца.

Формирование своеобразной систолической дисфункции миокарда при СТЦ объясняют следующим образом. Предполагают, что клеточные механизмы поражения миокарда при СТЦ отличаются от таковых при эпизодах проходящей ишемии, вызванных стенозом КА. Согласно гипотезе, при изучаемом синдроме высокий уровень циркулирующего адреналина запускает механизм внутриклеточного сигнального движения в кардиомио-

цитах (КМЦ) желудочков, от G (s)-протеинов к G (i)-протеинам, сигнализируя через β_2 -адренорецептор. Несмотря на этот сигнал, G (i)-протеин β_2 -адренорецепторов защищает от проапоптозного эффекта гиперактивации β_1 -адренорецепторов, что и характеризуется отрицательным инотропным эффектом. Последний более выражен в миокарде верхушки, где плотность β -адренорецепторов выше [95]; именно с этим, по мнению исследователей, и связано развитие гипокинеза верхушки ЛЖ при гиперконтрактивности базальных отделов, присущие СТЦ.

Интересна экспериментальная работа, позволяющая объяснить обратимый характер дисфункции миокарда при его катехоламиновом поражении. КМЦ и стволовые клетки подвергались воздействию высоких доз изопротеренола (изадрин), *in vivo* и *in vitro*. Однократное воздействие изопротеренола вызывало диффузную гибель миоцитов, обусловленную потерей Ca^{2+} в связи с дисфункцией риадиноновых рецепторов (кальциевых каналов саркоплазматического ретикула). Стволовые же клетки к пагубным эффектам острого гиперadreнергического статуса оказались резистентными; более того, они активировались и принимали участие в ответе на изадрин-индуцированное повреждение миокарда. Это объясняет способность миокарда быстро восстанавливаться после острого гипервлияния Ктх [49].

Существует мнение, что патофизиологические механизмы повреждения миокарда во время катехоламинового стресса не могут быть окончательно объяснены эпикардиальной коронарной вазоконстрикцией или микрососудистым спазмом с последующей ишемией; в повреждении миокарда также может играть роль прямое Ктх-опосредованное повреждение миоцитов [138], в частности, токсический эффект, во время эмоционального или физического стресса [118].

Наиболее яркой моделью гиперкатехоламинемии может послужить адреналовый криз при феохромоцитоме. Действительно, в условиях избыточного содержания Ктх возможно их токсическое воздействие на миокард с развитием СТЦ и тяжелой острой сердечной недостаточности у пациента с феохромоцитомой; полное восстановление систолической функции и исчезновение клинических симптомов стало возможным после хирургической адреналэктомии [149]: приводят историю заболевания 56-летнего пациента, перенесшего левостороннюю адреналэктомия в связи с доброкачественной феохромоцитомой [85]; наблюдали случай СТЦ, ассоциированного с параганглиомой. Особенности патогенеза заболевания нашли отражение в авторском названии СТЦ — “катехоламиновая кардиомиопатия”. По мнению авторов, катехоламиновый эксцесс может спровоцировать не только транзиторное баллонирование верхушки, но также и атипичное расширение ЛЖ без вовлечения верхушки [83].

Стрессовую КМП наблюдали у пациента с тяжелым приступом бронхиальной астмы, для купирования которого применен адреналин в больших дозах [127].

Частое развитие заболевания на фоне стресса, а также патологии ЦНС должно побудить исследователей к более тонкому, глубокому изучению взаимосвязи патофизиологических процессов в сердце и головном мозге [94]. Еще в 1961г И.К.Шхвацабая в опытах с введением воздуха в боковые желудочки мозга кролика обнаружил очаговые кровоизлияния, сужение мелких и более крупных артерий и расширение венозных сосудов в сердечной мышце. Возникновение ИМ при длительной стимуляции гипоталамуса кошек описано Mellvil K. et al. в 1963г.

В то же время в ряде исследований катехоламинная теория подвергается сомнению. Выдвигается гипотеза “абортивного ИМ”, требующая более детального изучения патогенеза и клинических проявлений СТЦ [81]. Авторы, наблюдавшие заболевание у пациентов, перенесших землетрясение, не смогли индуцировать коронароспазм провокационными тестами [146]. Аналогичные результаты были получены в работе [27]. Не выявлена четкая зависимость между плазменным уровнем адреналина и СТЦ [35]; наблюдали пациентку с СТЦ, развившимся при изолированном дефиците АКТГ (и дефиците (!) Ктх [130].

СТЦ и атеросклероз

Большинство исследователей единогласно отвергают патогенетическую связь между атеротромбозом/атеросклерозом КА и СТЦ: на ангиограммах пациентов критического поражения, обструкции сосудов и других признаков коронарной болезни сердца (КБС) не выявлено [11, 13, 14, 18, 19, 24, 50, 52, 73, 94, 96, 113, 125, 130, 132, 141]. Однако подобные результаты не должны исключать возможность сосуществования СТЦ и атеросклеротического поражения КА (даже вне патогенетической зависимости), что подтверждают исследования.

Было выявлено стенотическое сужение КА пациентов с катехоламиновым поражением миокарда, однако признаков дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ) и атеротромбоза обнаружено не было [64]. Аналогичные результаты получены и другими [20].

Придерживаются мнения, что ИБС не исключает диагноза СТЦ. Подтверждением служит наблюдение за 63-летним европейским мужчиной с диагностированной ранее ИБС, стентированием левой передней огибающей КА и картиной ОКС с подъемом ST (ОКСнST). На ургентной коронароангиографии (КАГ) не обнаружила новых поражений КА, рестенозов, однако венгерулография выявила такоцубоподобную дискинезию верхушки ЛЖ. Полное и быстрое разрешение дисфункции ЛЖ было подтверждено на ЭхоКГ 7 сут. позже. Месяцы спустя, прогрессирование коронарного повреждения привело к повторному ОКС, и вновь была выполнена реваскуляризация [112].

Некоторые называют классический коронарный атеросклероз возможными причинами рецидивов эпизодов СТЦ [155].

Возможно, пусковым звеном патогенеза СТЦ является тяжелый преходящий спазм большинства или всех КА (ангиографически неизмененных). Описано расширение верхушки ЛЖ у пациентов при ацетилхолиновом тесте [18], что косвенно может свидетельствовать о патогенетической роли дисфункции эндотелия (ДЭ) и вазоконстрикции эпикардиальных артерий. Находят некоторое сходство (по патогенетическим механизмам) между СТЦ и стенокардией Принцметала [18].

Также выдвигают предположение о значении множественного сосудистого коронарного спазма: подъем ST в прекардиальных отведениях в день госпитализации и через 1 день и повторный транзиторный подъем ST в противоположных (нижних) отведениях [132].

Считают, что ключевое значение в развитии СТЦ принадлежит диффузному нарушению коронарного кровообращения [59, 89]. Наблюдения [99] свидетельствуют в пользу этой гипотезы. Серия неинвазивных тестов с внутривенным (в/в) введением аденозина демонстрирует

ет транзиторное ухудшение микроциркуляции (МЦ) в острую фазу заболевания и восстановление подвижности стенок параллельно динамическому улучшению МЦ [99].

Был проведен сравнительный анализ инструментальных показателей больных с неврогенным поражением и ОИМ (острый, подострый и хронический периоды заболеваний). Результаты исследования, приведенные в таблице 1, подтверждают важную роль состояния МЦ русла в качестве триггера СТЦ [74].

Нельзя исключить, что первичным патогенетическим звеном заболевания может служить ДЭ КА, которая провоцирует диффузный вазоспазм и динамическую окклюзию сосудов. В связи с тем, что в исследовании [18] СТЦ был спровоцирован интракоронарным введением ацетилхолина, можно предложить одну из возможных моделей формирования СТЦ. В настоящее время установлено, что ацетилхолин при наличии ДЭ не только вызывает вазоспастическую реакцию в эпикардиальных КА, но и влияет на сосуды МЦР [124]. При этом миокардиальный кровоток может снижаться, оставаться неизменным или даже увеличиваться [9, 30, 47, 67, 123, 124, 158, 159]. В последнем случае сосуды, находящиеся вне бассейна дилатированной артерии, могут испытывать относительную недостаточность коронарного кровообращения [124]. В результате миокард испытывает ишемию, что и может послужить причиной снижения его ЛС.

Непосредственной причиной ДЭ и склонности КА к вазоспастическим реакциям могут послужить и естественные инволютивные процессы, и патологические состояния — коронариит (васкулит), гипоплазия КА или ранние атеросклеротическое поражение стенки сосуда. Напомним, что у большинства пациентов выявлены факторы риска, общие с атеросклерозом; у ряда больных диагностирована ИБС (даже в отсутствии признаков гемодинамически значимого стеноза). ДЭ в данном случае может оказаться ранней важной детерминантой атеросклеротического процесса, а больные с СТЦ — когортой пациентов, которых следует отнести к группе повышенного риска развития ОКС, независимо от возможного сценария их формирования (окклюзирующий или неокклюзирующий тромб, длительная диффузная вазоконстрикция и пр.). Можно предположить, что атеросклероз КА на стадии стабильной АБ лишь “соседствует” с СТЦ, но в случае эрозии или надрыва АБ, тромбоза, диссекции интимы и других признаков “ранимой”, нестабильной АБ, развивается истинный ОКС. Таким образом, СТЦ и ИБС не являются взаимоисключающими заболеваниями, возможно сосуществование обеих патологий, патогенетическая взаимосвязь которых должна послужить предметом дальнейших научных изысканий. Этого требует и клиника ИМ, где патология с изменениями на ЭКГ в отведении V4 (верхушка ЛЖ), протекает значительно сложнее и нередко завершается летальным исходом.

В приведенных ниже исследованиях освещена пусковая роль в развитии СТЦ нарушений процессов энергообразования на клеточном уровне. Наблюдали 71-летнюю пациентку с клинико-инструментальными критериями неврогенного поражения миокарда и дефицитом CD36 [93]. Напомним, что рецептор CD36 активирует пассивное проникновение свободных жирных кислот (СЖК) в клетку. Этот рецептор обнаружен в больших количествах в КМЦ, жировой ткани, скелетной мускулатуре и факти-

Результаты инструментального обследования больных с СТЦ и ОИМ [74]

Показатель	СТЦ (n=7)	ОИМ (n=7)
КАГ	отсутствие стеноза	тяжелейшие стенозы (с/без окклюзии)
Общая элевация сегмента ST	7,8 ± 3,7 мм	7,3 ± 3,9 мм
Изменения подвижности стенок ЛЖ, баллы:		
- острая стд. — приступ	14,2 ± 4,6	14,0 ± 4,3
- подострая стд. — 2-14 сут.	4,7 ± 4,0	11,4 ± 3,9
- хроническая стд. — 1 мес.	1,7 ± 2,0	8,8 ± 3,6
- II хроническая стд. — 3 мес.	0,5 ± 0,4	5,2 ± 4,8
Нарушения перфузии миокарда, баллы:		
- острая стд. — приступ	11,8 ± 3,5	16,2 ± 4,3
- подострая стд. — 2-14 сут.	3,2 ± 3,0	13,9 ± 4,6
- хроническая стд. — 1 мес.	0,5 ± 1,2	7,9 ± 4,6
- II хроническая стд. — 3 мес.	0,2 ± 0,4	5,0 ± 4,5
Нарушения накопления ЖК в миокарде, баллы:		
- подострая стд. — 2-14 сут.	12,6 ± 3,7	16,5 ± 5,1
- хроническая стд. — 1 мес.	6,8 ± 3,2	14,7 ± 4,8
- II хроническая стд. — 3 мес.	0,4 ± 0,6	7,5 ± 4,5
Изменения симпатической иннервации миокарда, баллы:		
- подострая стд. — 2-14 сут.	14,8 ± 4,0	18,6 ± 6,5
- хроническая стд. — 1 мес.	8,8 ± 4,0	16,8 ± 6,8
- II хроническая стд. — 3 мес.	0,4 ± 0,6	12,9 ± 5,2
Нарушения накопления радиофарм-препарата ^{99m} Tc-РУР в миокарде	У всех пациентов в острый период	У всех пациентов в острый период

чески отсутствует в печени и почках [57]. Недостаточное содержание CD36 ассоциировано со значительным нарушением транспорта СЖК — субстрата для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и обеспечения клетки энергией, метаболическими расстройствами и множеством ССЗ [57,93].

Другим клиническим предположением митохондриальных расстройств у пациента может послужить следующее наблюдение. Клиническая картина заболевания, прогрессирующего в течение 2,5 лет, включала мышечные судороги, птоз, фасцикуляции, тетрапарез. Мышечная слабость привела к дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции легких (ИВЛ). На 5 сут. после интубации развился СТЦ с желудочковой тахикардией “torsades de pointes”. Заболевание полностью разрешилось в течение 7 нед., на фоне лечения биспрололом. Авторы заключают, что причиной СТЦ могут послужить митохондриальные нарушения, ИВЛ, а одним из возможных пусковых механизмов — дыхательная недостаточность, интубация, боль во время трахеостомии или стресс от механической вентиляции, лечения или от возможного неблагоприятного прогноза [53].

Описанные в обоих наблюдениях заболевания (дефицит CD36 или митохондриальные нарушения) могут носить наследственный характер и обусловить генетическую детерминированность к развитию СТЦ или его вариантов. Последнее предположение подтверждено исследованиями, где наблюдали случаи СТЦ у членов одной семьи в разных поколениях [34]. Особенности строения КА, а именно гипоплазию верхушечной ветви (возможно, наследуемую), выявили у 40 % пациенток с СТЦ [37].

Не исключено развитие СТЦ при поражении собственно КА. Есть сообщение о СТЦ, развившемся в острую фазу микроскопического полиангиита у пациентки 70 лет. Систолическая дисфункция ЛЖ была купирована на фоне

пульс-терапии метилпреднизолоном и применения преднизолона в дозе 40 мг/сут. [136]. Сходная клиническая картина заболевания представлена в работе [147]. СТЦ диагностирован у пациентки с перинуклеарными антинейтрофильскими цитоплазматическими антителами (p-ANCA), быстрым прогрессированием гломерулонефрита, микроскопическим полиангиитом, аллергическим грануломатозным ангиитом и мононейропатией [147].

Снижение ЛС верхушки миокарда может быть также связано с особенностями строения КА. Известно о диагностике макроангиопатии у 3 больных с СТЦ [121].

Таким образом, патогенез СТЦ может явиться следствием взаимодействия многих факторов; это может быть цепь или череда событий, причем каждая из предполагаемых причин может оказаться первичной в патогенезе заболевания. Гиперадренергическое состояние (стрессовое, или вследствие органического заболевания ЦНС — кровоизлияния, опухоли и пр.) рассматривается некоторыми авторами как основное звено в патогенезе СТЦ. При этом триггерная роль может принадлежать как повышенному уровню Ктх, изменениям плотности и чувствительности β-адренорецепторов, так и прямому токсическому воздействию нейромедиаторов на КМЦ и метаболическими расстройствами. Не исключено, что СТЦ носит генетически детерминированный характер.

В качестве потенциальных патогенетических механизмов повреждения миокарда при СТЦ рассматривают повышение уровня Ктх, коронарный вазоспазм, надрыв АБ, миокардит, Ктх-индуцируемый гиперкинез базальных сегментов ЛЖ и генетическую предрасположенность [144].

Возможно, каждая из предполагаемых причин СТЦ может послужить триггерным фактором. Не стоит однозначно трактовать результаты проведенных исследований

и выделять в качестве ведущей лишь одну из причин. Вне зависимости от первопричины все они могут привести к развитию “синдрома разбитого сердца”.

Клиника

В большинстве случаев СТЦ дебютирует ангинальной болью за грудиной и в прекардиальной области, одышкой, подъемом сегмента ST на ЭКГ, умеренным повышением уровня кардиоспецифических ферментов и снижением сократимости верхушки ЛЖ. Наиболее типичные клинические проявления СТЦ, описанные в литературе, представлены в таблице 2.

Клинические проявления и изменения ЭКГ, сопровождающие СТЦ, напоминают ОИМ, что может привести к ошибочной диагностике ОКСпСТ. По данным разных авторов, доля подобных “псевдо-инфарктов” составляет 0,5 % [29], 0,8 % [133], 0,7-2,5 % [122], 2 % [58], 2,2 % [60] и даже 28,63 % [145] от общего числа пациентов, госпитализированных с ОКС. Доля пациентов с клиникой ОКСпСТ и нормальными КА (по данным КАГ) составляет 7,8 % [145], 5,74 % [11]. У 41 из 714 (5,74 %) пациентов с ОКСпСТ на ангиограммах не выявлено аномалий (атеросклеротического поражения) КА; у 2 из них ретроспективно диагностирован СТЦ, у 11 — пери-, миокардит, у остальных — скрытый ОИМ [11].

Практически во всех работах, посвященных СТЦ, описываются характерные для данного заболевания изменения ЭКГ, динамика которых позволяет проследить определенную стадийность. В острую стадию [156] (фаза I [84]) тотчас после приступа и далее в течение нескольких ч [144] регистрируется подъем сегмента ST в нескольких смежных отведениях (напр., I, aVL, and V1-V5 [72] или I, II, III aVL, aVF, V2-V6 [91, 107]), зубец R сохранен, интервал QT не удлинен [156]. Вторая стадия (подострая) проявляется инверсией зубца T и удлинением интервала QT [156]; признаки сохраняются 2 ч [120] — 3 сут [106]. Далее выделяют фазу углубления (вплоть до гигантского) отрицательного зубца T в течение 2-4 сут. Процесс завершается стадией “разрешения” [156] — персистирование отрицательного зубца T и нормализация интервала QT в течение несколько сут. — нед. [156] до полного восстановления нормальной ЭКГ картины. Персистирование отрицательного T и удлиненного QT может продолжаться ≥ 2 мес., причем повторная инверсия зубца T может быть значительно глубже предыдущей [106]. Изменения ЭКГ могут имитировать не только ОИМ: гигантский отрицательный зубец T может навести клинициста на мысль об инфарктоподобном варианте течения гипертрофической КМП, в случае позднего обращения пациента за медицинской помощью (на 3 стадии развития СТЦ). На возможность повторного появления отрицательного зубца T на ЭКГ следует обращать внимание при диспансерном наблюдении больного с СТЦ.

При наблюдении СТЦ в течение 11 лет пришли к выводу, что массивная инверсия зубца T преобладает у женщин; прогноз заболевания не зависит от ЭКГ-изменений [156].

В числе атипичных клинических проявлений СТЦ выделяют боль в спине [114], безболевого вариант [63], синкопе [29,144], тошноту [120], дисфункцию правого желудочка (ПЖ) [61,111], полное отсутствие реакции кардиомаркеров [92], появление патологического зубца Q [58,133] или QS [33,157], персистирование отрицательного T в течение нескольких мес [144], транзиторный пов-

торный подъем ST в противоположных отведениях (начала — грудные, повторно — II, III, aVF) [132], депрессию сегмента ST [63].

Отсутствие болей в грудной клетке, одышка и тошнота нередко сопровождают СТЦ у афроамериканских женщин, что побудило выделить сочетание указанных симптомов в особенности клинической картины заболевания у данной категории пациентов [120].

У 26 % больных СТЦ была выявлена обратимая дисфункция ПЖ, причем чаще всего в процесс были вовлечены верхушечнобоковые (89 %), переднебоковые (67 %) и нижние его сегменты (67 %). Нарушения подвижности стенки ПЖ могут свидетельствовать о более тяжелом поражении ЛЖ и послужить причиной появления плеврального выпота [61].

При гистологическом изучении миокарда пациентки с фатальной баллонной акинезией верхушки, персистирующим подъемом сегмента ST и отсутствием характерной для СТЦ эволюции ЭКГ помимо трансмурального некроза с геморрагиями (на стороне поражения), в других участках миокарда были обнаружены фокусы коагуляции и контрактурный некроз с мононуклеарной лимфоцитарной инфильтрацией. Выраженность и распространенность этих патологических изменений соответствовали распространенности нарушений сократимости, полученных при вентрикулографии. Систолическая дисфункция ЛЖ при СТЦ может быть обусловлена чередованием фокусов коагуляции и некроза в миокарде; признаки катехоламиновой токсичности (в виде контрактурного некроза) могут отражать симпатическую гиперактивность при данном заболевании [126].

При ИБС в миокарде обнаруживают как хронические, так и острые проявления заболевания. Наиболее часто встречаются склеротические изменения (4-68 %), сочетающиеся с гипертрофией сердечной мышцы [4,7,22]. К острым проявлениям ИБС большинство авторов относят отек стромы миокарда, контрактурную дегенерацию I-III степени (ст.), фрагментацию мышечных волокон, дистрофические изменения КМЦ в виде участков повышенной эозинофилии саркоплазмы, появления феноменов фуксинофилии и фуксиноррагии [5]. Согласно экспериментальным исследованиям контрактурные изменения КМЦ различной ст появляются на ранних стадиях формирования ОИМ вначале в зоне ишемии, распространяясь до периинфарктной зоны, и определяются уже через 30 мин после начала ишемии [4,5]. К гистологическим признакам ишемии миокарда также относятся расстройства МЦ кровообращения в виде неравномерного кровенаполнения капилляров миокарда, микрогеморрагий, а также застойного полнокровия вен и венозных синусов. Одним из специфических гистологических проявлений ишемии миокарда является феномен волнообразной деформации мышечных волокон [15,25], чаще встречающийся в межжелудочковой перегородке в первые часы от начала развития ОИМ [137]. Однако исследования [4,137] подобной специфичности этого феномена в отношении ишемии миокарда не подтверждают. Тем не менее, волнообразная деформация мышечных волокон обнаружена уже не только при экспериментальном ИМ, но и в миокарде внезапно умершего человека [6].

В настоящее время накоплен значительный практический опыт по инструментальному обследованию больных с СТЦ. При этом большая часть работ описывает характерные для заболевания нарушения региональной сократимости,

Таблица 2

Частота основных проявлений СТЦ по литературным данным за период 1991–2008 гг.

Ссылка на литературный источник	Боль в груди, %	Одышка, %	Обморок, %	Подъем сегмента ST, %	Инверсия зубца Т, %	Удлинение QT, %	Патологический зубец Q, %	Повышение кардиоферментов, %	ФВ ЛЖ, %
Gianni M. at al. [58]	67,8	17,8		81,6	64,3		31,8	86,2	20 – 49
Pilgrim TM at al. [122]	83,4	20,4		71,1				85,0	20–49,9
Inoue F at al. [73]									21
Akashi YJ at al. [13]									45,7 ± 8,8
Donohue D at al. [44]	65,9	16,2		87,5					
Santos W at al. [133]	40				100		20	100 (40 % – Т, I)	
Cangella F at al. [29]	100	33	16	50	50	50			
Lee YP at al. [94]				70					
В среднем	71,42	21,85	16	72,04	71,44	50	25,9	90,4	23,31–51,13

расширение и акинезию верхушки и гиперконтрактильность базальных отделов ЛЖ, с использованием различных (в зависимости от оснащённости клиники и возможностей исследователей) методов исследования: позитронной эмиссионной скintiграфии [28], контраст-индуцированной кардиоваскулярной магнитной резонансной томографии (МРТ) [62], МРТ [104,116]. По результатам ЭхоКГ у больных СТЦ выявляются изменения подвижности переднебоковой (66,66 %) и боковой (33,33 %) стенок ЛЖ [29]. В то же время опубликованы данные, свидетельствующие о возможном атипичном расположении баллонного расширения ЛЖ [41].

Фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) в острый период колеблется от 21 % [73] до 45,7±8,8 % [13] и прогрессивно возрастает до 69,8±6,8 % [13] в последующем.

Интересно исследование, посвященное сравнительному анализу инструментальных находок при СТЦ и ОИМ. ЛЖ был поделен на 9 регионов, а отклонения оценивались по шкале от 0–норма до 4–тяжелейшие изменения. Полученные результаты (таблица 2) свидетельствуют о возможно более выраженном, но полностью обратимом характере изменений при СТЦ, а само заболевание может быть представлено как поражение миокарда, вызванное нарушением коронарной МЦ [74].

При СТЦ градиент давления между верхушкой и базальными отделами ЛЖ может достигать 60 мм рт.ст., ПЖ — 28 мм рт.ст. После восстановления сократимости миокарда градиент давления выявлен не был. Между тем, добутаминовый стресс приводит к градиенту давления между верхушкой ЛЖ и аортой в 60 мм рт.ст. [91].

Отдельные клинические ситуации

Как указывалось ранее, СТЦ часто ассоциирован с патологией ЦНС. Однако нередки случаи развития СТЦ у пациентов с нарушениями дыхания — как проявление острого легочного сердца (тяжелый приступ бронхиальной астмы и острая эмфизема легких) [140], острой одышкой (укорочением дыхания) [20], дыхательной недостаточностью и отеком легких [23], пневмонией [115].

Помимо приведенных выше типичных проявлений СТЦ, в литературе описаны практические наблюдения исследователей, изучавших в разное время признаки заболевания у пациентов с сепсисом [94], пневмоперикардом [128], у ВИЧ-инфицированного европейца [21], у пациентов на гемодиализе [56], миастенией gravis [143], гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [148], системной красной волчанкой [101], различными миопатиями [54].

Весьма многочисленна группа больных кардиологического профиля с СТЦ. Опубликованы наблюдения развития СТЦ на фоне гипертрофической необструктивной КМП [107], переходящего образования тромба без повреждения ЛЖ [39], апикального тромба ЛЖ [71,88], имплантации электрокардиостимулятора [84,90], тяжелой брадикардии [36], тяжелой митральной регургитации, значимой обструкцией выносящего тракта ЛЖ и развившимся впоследствии отеком легких [32] или кардиогенным шоком [46], желудочковыми аритмиями [33]. Очень часто СТЦ сопровождается удлинением QT, что, как известно, ассоциировано с развитием нарушения ритма сердца (НРС) и внезапной смерти (ВС). Известны случаи наблюдения молодого пациента с желудочковой тахикардией типа “torsade de pointes” и ВС в анамнезе и сократительной дисфункцией миокарда по типу СТЦ [40]; описан СТЦ у молодой женщины после синкопальной атаки, связанной с “torsades de pointes” и удлинением QT [134]. наблюдения пациента с пневмонией, “torsade de pointes”, удлинением QT и СТЦ [115]. Выдвинуто предположение о возможной связи между постуральным тахикардальным синдромом и развитием СТЦ [82].

Возможные исходы заболевания

Для СТЦ характерно доброкачественное течение. В подавляющем большинстве случаев — до 95,9 % [122], заболевание обратимо. Процесс восстановления функции миокарда, по данным разных авторов, колеблется от 4,5±1,5 сут. до 15 мес. [13,14,28,33,48,56,65,84,91,104,122,134,139,157].

Однако известно, что СТЦ может послужить причиной серьезных осложнений (до 18,9 %) [58], вплоть до летального исхода. Частота развития кардиогенного шока составляет 4,2 %, фибрилляции желудочков (ФЖ) — 1,5 %, у ~ 9 % больных развиваются жизнеугрожающие НСР [115]. Известны такие осложнения заболевания, как обструкция выносящего тракта или тромб верхушки ЛЖ [133,142], инсульт, острый перикардит [60], в т.ч. экссудативный [98], признаки СН [37]. В исследовании [29] в острый период заболевания кардиогенный шок развился у 33 % пациентов, СН — у 16 % [29]. Редко СТЦ может послужить причиной формирования аневризмы ЛЖ в отсутствие коронаропатии; описан случай аневризматического выпячивания стенки ЛЖ на 18 сут. от начала заболевания [154].

В 3,5 % случаев возможен рецидив заболевания [58]. Внутрибольничная летальность при СТЦ, по данным

разных авторов, составляет 1,1 % [58], 1,7 % [12], 3,2 % [44]. Установлено, что в острую фазу СТЦ возможен летальный исход вследствие полиорганной недостаточности, кардиогенного шока (у пациентов без коронарных ФР [109]) [129], ФЖ и разрыва миокарда [144], разрыва свободной стенки ЛЖ [96], тяжелой СН [128], острой ПН [14].

При этом ранними предикторами возможного неблагоприятного исхода заболевания являются возраст, общая тяжесть состояния, наличие сопутствующих соматических заболеваний, рвота и анорексия [128,129], а также ФВ ЛЖ [152].

Длительный прогноз пациентов не известен, однако известно, что в период наблюдения 0,5-5 лет рецидивов заболевания не было [14].

Диагностика

Предложены следующие диагностические критерии СТЦ [29]:

- транзиторное нарушение подвижности стенок ЛЖ в результате расширения (по данным контрастированной вентрикулографии или ЭхоКГ);
- нормальные КА по данным КАГ в первые 5±9 ч госпитализации;
- новые “псевдоишемические” изменения ЭКГ (подъем сегмента ST или инверсия зубца T);
- эмоциональный или физический стресс или событие в качестве триггерного фактора [29].

Исключение диагноза СТЦ, основанное на случайном выявлении атеросклероза КА, не оправдано; более уместно принятие диагностического решения в каждой конкретной клинической ситуации [64,112].

Существует рекомендация диагностировать СТЦ после исключения феохромоцитомы [108].

Целесообразно применение ацетилхолинового теста в специализированных центрах в качестве рутинного для выполнения проспективных специфических исследовательских протоколов [18].

Возможно, в будущем произойдет стратификация СТЦ на подгруппы в связи с тем, что у некоторых пациентов наблюдаются фокальные или диффузные изменения подвижности стенок сердца.

Следует напомнить, что диагностика не должна проводиться ради диагностики. При сомнениях с инфарктоподобной картиной заболевания лучше гипердиагностика и лечение ОИМ и только затем разумный анализ новых данных (динамика ЭКГ, ЭхоКГ).

Лечение синдрома Тако-цубо

Исходя из основных предположений о патогенезе заболевания, наиболее оправданным представляется применение β-адреноблокаторов (β-АБ) [29,118] и антагонистов медленных кальциевых каналов (АК) (дилтиазем [33]). Исследователи предлагают в схему лечения СТЦ включать также аспирин, антигипертензивные и антиатеросклеротические препараты [29,31,145], ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретики (парентеральные) [31,100], нитраты и Ктх [144]. Необходим мониторинг пациентов с СТЦ (как при ОИМ). После постановки диагноза лечение должно соответствовать состоянию пациента.

Продолжительность терапии СТЦ не установлена. В связи с отсутствием клинических данных и доказательной базы о лечении СТЦ в острый период был

проведен мультицентровой ретроспективный анализ историй заболевания 36 пациентов с СТЦ [51]. При этом авторы оценивали эффективность терапии аспирином, ИАПФ, β-АБ и АК, начатой в острейший период заболевания и продолженной в течение 30 сут. В качестве конечной точки оценки исследователи выбрали динамику клинических и инструментальных показателей. В период госпитализации авторы не выявили значимых различий между лечеными пациентами и контрольной группой, за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая рецидива заболевания. Согласно результатам исследования, длительное применение аспирина, ИАПФ, β-АБ и АК не показано и не полезно для пациентов СТЦ. Подчеркивается важность ранней корректной дифференциальной диагностики заболевания для отказа от любой длительной терапии этой категории пациентов. Считают, что использование β-АБ, аспирина, ИАПФ, АК не показано для длительного хронического лечения СТЦ [31].

Во избежание лишнего риска тромболизиса у пациентов с СТЦ очень важна своевременная постановка этого потенциально опасного диагноза. Кроме того, это обеспечит раннее начало и выбор адекватной терапевтической тактики, а также позволит успокоить пациента, имеющего хорошие шансы к полному восстановлению функции ЛЖ [59].

В связи с тем, что у части больных с СТЦ может развиваться кардиогенный шок, возникает терапевтическая дилемма, т. к. инотропная поддержка предполагает использование экзогенных Ктх (адреналин, добутамин, допамин), что может иметь неблагоприятные последствия для исхода заболевания, вызванного избытком Ктх. Опубликованы результаты успешного применения в 2 случаях левосимендана (кальциевого сенситизатора — некатехоламинового инотропа) для купирования кардиогенного шока у больных СТЦ [117]. Другие авторы, основываясь на собственных наблюдениях, предлагают для лечения пациентов с СТЦ и устойчивым к традиционной терапии (внутриаортальная баллонная помпа, инфузия жидкостей и инотропных препаратов) кардиогенным шоком, применять чрескожную кардиопульмонарную поддерживающую систему, причем важно ее раннее назначение [83].

Церебральные поражения могут способствовать развитию синдрома транзиторного баллонирования ЛЖ, имитирующего ОИМ. Фибринолитическая терапия или применение GR Пв/Ша — антагонистов должны быть показаны в случае неврологического расстройства или случаях с подъемом ST [102].

При известном СТЦ в анамнезе, для предупреждения рецидивов заболевания перед медицинскими манипуляциями рекомендована полноценная седация [69].

Учитывая возможное развитие СТЦ на фоне повышения уровней Ктх, вызванного стрессом, для профилактики этого заболевания необходимо контролировать стрессовую реактивность и снижение концентрации Ктх [69].

Очевидно одно, кардиологи нуждаются в данных, основанных на крупномасштабных, проспективных исследованиях, проведенных в ближайшем будущем, для определения клинического значения медикаментозного, в т.ч. длительного, лечения СТЦ.

Литература

1. Ахметханова Л.Э. Кардиоваскулярная система в менопаузе. Горно-Алтайск: Академия Холдинг 2003; 272 с.
2. Вихерт А.М., Галахов Е.И., Матова Е.Е. и др. Гистология миокарда в случаях внезапной смерти. Внезапная смерть: Материалы 2-го совет.-амер. симп. М: Медицина 1982; 130-50.
3. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Взгляд гинеколога-эндокринолога. Трудный пациент 2007; 9: 29-34.
4. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). М: Медицина для всех 2000; 127 с.
5. Латфуллин И.А. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при экспериментальном инфаркте миокарда. Казань: Медицина 1982; 110 с.
6. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Хромова А.М. Депрессия сегмента ST у больных нестабильной стенокардией (клинико-прогностическое значение). Казань: "Медицина" 2003; 126 с.
7. Янушкевичус З.И., Блукас Ю.Н., Сталиорайтите Е.Ю. и др. О клинико-морфологической характеристике внезапной коронарной смерти. 2-й Всерос. съезд кардиологов: Тез. докл. Саратов 1977; 99-101.
8. Руководство по геронтологии. Под ред. Акад. РАМН В.Н. Шабалина. М.: "Цитадель-трейд" 2005; 800 с.
9. Сергиенко В.Б., Саютина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизмененными коронарными артериями. Кардиология 1999; 1: 25-30.
10. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB. Inhibition of coronary atherosclerosis by 17-beta-estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of effect of added progesterone. Arteriosclerosis 1990; 10(6): 1051-7.
11. Ahmar W, Lefkovits J. Acute ST elevation myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries: Causes and outcomes. Int J Cardiol 2008; 128(1): 131-3.
12. Akashi YJ, Anker SD. Takotsubo cardiomyopathy. Int J Cardiol 2006; 112(1): 114-5.
13. Akashi YJ, Barbaro G, Sakurai T, et al. Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. QJM 2007; 100(6): 335-43.
14. Akashi YJ, Musha H, Kida K, et al. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2005; 7(7): 1171-6.
15. Alexandru E. Etude concernant les fibres ondulantes myocardiques morphologique de l'ischemie aigue du myocarde. Rev Med.-chir (RSR) 1978; 82; 3: 449-59.
16. Andersson B. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. Diabetes Care 1994; 17: 405-11.
17. Andersson B, Mattsson L, Hahn L, et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity & improves glucose homeostasis & plasma lipids in postmenopausal woman with noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(2): 638-43.
18. Angelini P. Transient left ventricular apical ballooning: A unifying pathophysiologic theory at the edge of Prinzmetal angina. Catheter Cardiovasc Interv 2008; 71(3): 342-52.
19. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V. Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use: is catecholamine cardiotoxicity the pathologic link? Mayo Clin Proc 2006; 81(6): 829-32.
20. Br H, Katus HA, Mereles D. Biventricular involvement in transient apical ballooning syndrome. Int J Cardiol 2008. [Epub ahead of print]
21. Barbaro G, Pellicelli A, Barbarini G, et al. Takotsubo-like left ventricular dysfunction in an HIV-infected patient. Curr HIV Res 2006; 4(2): 239-41.
22. Baroldi G, Falzi G, Mariani F. Sudden coronary death. Am Heart J 1979; 97(1): 20-31.
23. Bennett JR, McCarty D, Wilson CM, et al. Takotsubo cardiomyopathy: an uncommon cause of ST segment elevation in intensive care. Anaesthesia 2007; 62(10): 1083-4.
24. Berman M, Saute M, Porat E, et al. Takotsubo cardiomyopathy: expanding the differential diagnosis in cardiothoracic surgery. Ann Thorac Surg 2007; 83(1): 295-8.
25. Bouchardy B, Majno G. Histopathology of early myocardial infarcts. Am J Pathol 1974; 74(2): 321-3.
26. Brewington SD, Abbas AA, Dixon SR, et al. Reproducible microvascular dysfunction with dobutamine infusion in Takotsubo cardiomyopathy presenting with ST segment elevation. Catheter Cardiovasc Interv 2006; 68(5): 769-74.
27. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, et al. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Tako-Tsubo cardiomyopathy). J Nucl Cardiol 2008; 15(1): 65-72.
28. Bybee KA, Murphy J, Prasad A, et al. Acute impairment of regional myocardial glucose uptake in the apical ballooning (takotsubo) syndrome. J Nucl Cardiol 2006; 13(2): 244-50.
29. Cangella F, Medolla A, De Fazio G, et al. Stress induced cardiomyopathy presenting as acute coronary syndrome: Tako-Tsubo in Mercogliano, Southern Italy. Cardiovasc Ultrasound 2007; 5: 36.
30. Cannon RO. Does coronary endothelial dysfunction cause myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease? Circulation 1997; 96: 3251-4.
31. Celik T, Iyisoy A, Yuksel C. Stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy: A transient disorder. Int J Cardiol 2009; 131(2): 265-6.
32. Chandrasegaram MD, Celermajer DS, Wilson MK. Apical ballooning syndrome complicated by acute severe mitral regurgitation with left ventricular outflow obstruction--case report. J Cardiothorac Surg 2007; 2: 14.
33. Chen YL, Yu TH, Fu M. Takotsubo cardiomyopathy--transient left ventricular apical ballooning mimicking acute myocardial infarction. J Formos Med Assoc 2006; 105(10): 839-43.
34. Cherian J, Angelis D, Filiberti A, et al. Can takotsubo cardiomyopathy be familial? Int J Cardiol 2007; 121(1): 74-5.
35. Christensen NJ, Jensen EW. Effect of psychosocial stress and age on plasma norepinephrine levels: a review. Psychosom Med 1994; 56(1): 77-83.
36. Chun SG, Kwok V, Pang DK, et al. Transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy) as a complication of permanent pacemaker implantation. Int J Cardiol 2007; 117(1): e27-30.
37. Cocco G, Chu D. Stress-induced cardiomyopathy: A review. Eur J Intern Med. 2007; 18(5): 369-79.
38. Das M, Gonsalves S, Saha A, et al. Acute subarachnoid haemorrhage as a precipitant for takotsubo cardiomyopathy: A case report and discussion. Int J Cardiol 2007 [Epub ahead of print].
39. de Gregorio C, Cento D, Di Bella G, et al. Minor stroke in a Takotsubo-like syndrome: A rare clinical presentation due to transient left ventricular thrombus. Int J Cardiol 2008; 130(2): e78-80.
40. Denney SD, Lakkireddy DR, Khan IA. Long QT syndrome and torsade de pointes in transient left ventricular apical ballooning syndrome. Int J Cardiol 2005; 100(3): 499-501.
41. Derian W, Soundarraj D, Rosenberg MJ. Stress-induced cardiomyopathy: not always apical ballooning. Rev Cardiovasc Med 2007; 8(4): 228-33.
42. Dhar S, Koul D, Subramanian S, et al. Transient apical ballooning: sheep in wolves' garb.- Cardiol Rev 2007; 15(3): 150-3.

43. Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, et al. Limb blood flow and vascular conductance are reduced with age in healthy humans: relation to elevations in sympathetic nerve activity and declines in oxygen demand. *Circulation* 1999; 100(2): 164-70.
44. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev* 2005; 10(4): 311-6.
45. Dorfman T, Aqel R, Allred J, et al. Takotsubo cardiomyopathy induced by treadmill exercise testing: an insight into the pathophysiology of transient left ventricular apical (or midventricular) ballooning in the absence of obstructive coronary artery disease. *JACC* 2007; 49(11): 1223-5.
46. Dorfman TA, Iskandrian AE, Aqel R. An Unusual Manifestation of Takotsubo Cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2008; 31(5): 194-200.
47. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-64.
48. El Mahmoud R, Leyer F, Michaud P, et al. Transient left ventricular apical ballooning syndrome or Takotsubo cardiomyopathy. About 11 cases. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2006; 55(4): 210-5.
49. Ellison GM, Torella D, Karakikes I, et al. Acute beta-adrenergic overload produces myocyte damage through calcium leakage from the ryanodine receptor 2 but spares cardiac stem cells. *J Biol Chem* 2007; 282(15): 11397-409.
50. Ennezat PV, Pesenti-Rossi D, Aubert JM, et al. Transient left ventricular basal dysfunction without coronary stenosis in acute cerebral disorders: a novel heart syndrome (inverted Takotsubo). *Echocardiography* 2005; 22(7): 599-602.
51. Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G, et al. Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 127(1): 121-3.
52. Finn BC, Young P, Bruetman JE. Takotsubo, reversible apical ballooning of the left ventricle. Report of 4 cases. *Medicina (B Aires)* 2005; 65(5): 415-8.
53. Finsterer J, Stllberger C, Sehnal E, et al. Apical ballooning (Takotsubo syndrome) in mitochondrial disorder during mechanical ventilation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8(10): 859-63.
54. Finsterer J, Stllberger C. Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42(1): 9-24.
55. Fujiwara S, Takeishi Y, Isoyama S, et al. Responsiveness to dobutamine stimulation in patients with left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100(10): 1600-3.
56. Fukui M, Mori Y, Tsujimoto S, et al. 'Takotsubo' cardiomyopathy in a maintenance hemodialysis patient. *Ther Apher Dial* 2006; 10(1): 94-100.
57. Fuse K, Fujita T, Ebe K, et al. Pneumopericardium: a rare triggering factor for Takotsubo cardiomyopathy. *Intern Med* 2006; 45(15): 931-2.
58. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27(13): 1523-9.
59. Graven T, Dalen H, Klykken B, et al. Takotsubo cardiomyopathy--potential differential diagnosis to myocardial infarction. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125(19): 2641-4.
60. Guevara R, Aguinaga-Meza M, Hazin MI, et al. Takotsubo cardiomyopathy complicated with acute pericarditis and cardiogenic shock. *J Natl Med Assoc* 2007; 99(3): 281-3.
61. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27(20): 2433-9.
62. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, et al. Delayed hyperenhancement in a case of Takotsubo cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7(5): 845-7.
63. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, et al. Takotsubo cardiomyopathy (acute left ventricular apical ballooning syndrome) occurring in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006; 32(7): 1069-74.
64. Haghi D, Papavassiliu T, Hamm K, et al. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2007; 71(7): 1092-4.
65. Hakeem A, Marks AD, Bhatti S, et al. When the worst headache becomes the worst heartache! *Stroke* 2007; 38(12): 3292-5.
66. Hansen PR. Stress induced "Takotsubo" cardiomyopathy: you can die from a broken heart! *Ugeskr Laeger* 2007; 169(13): 1209-11.
67. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997; 96: 3390-5.
68. Hayashi M, Yamada H, Agatsuma T, et al. A case of takotsubo-shaped hypokinesia of the left ventricle caused by a lightning strike. *Int Heart J* 2005; 46(5): 933-8.
69. Higuchi H, Maeda S, Miyawaki T, et al. Dental management of a patient with takotsubo cardiomyopathy: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(3): e26-9.
70. <http://www.takotsubo.com>
71. Iengo R, Marrazzo G, Rumolo S, et al. An unusual presentation of "tako-tsubo cardiomyopathy". *Eur J Echocardiogr* 2007; 8(6): 491-4.
72. Ikeda E, Maekawa K, Kawamoto K, et al. Takotsubo cardiomyopathy manifesting as no reflow pattern in coronary flow by transthoracic Doppler echocardiography and prolonged recovery of regional left ventricular wall motion abnormality: a case report. *J Cardiol* 2006; 47(1): 39-46.
73. Inoue F, Tsuzuki T, Thoma Y, et al. Subarachnoid hemorrhage complicated with different manifestations of transient abnormal left ventricular wall motion: two case reports. *J Cardiol* 2006; 47(5): 245-54.
74. Ito K, Sugihara H, Kinoshita N, et al. Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using ^{99m}Tc-tetrofosmin, ^{123I}-BMIPP, ^{123I}-MIBG and ^{99m}Tc-PYP myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* 2005; 19(6): 435-45.
75. Itoh H, Miyake Y, Hioki I, et al. Report of takotsubo cardiomyopathy occurring during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2007; 39(2): 109-11.
76. Jabaudon M, Bonnin M, Bolandard F, et al. Takotsubo syndrome during induction of general anaesthesia. *Anaesthesia* 2007; 62(5): 519-23.
77. Jensen JB, Malouf JF. Takotsubo cardiomyopathy following cholecystectomy: a poorly recognized cause of acute reversible left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 2006; 106(3): 390-1.
78. Kafonek SD. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction (A review). *Drugs* 1994; 47: 16-24.
79. Kawashima T, Okashiro M, Ishii N, et al. Can magnetic resonance imaging of the brain in the acute phase of carbon monoxide intoxication forecast delayed encephalopathy? *Chudoku Kenkyu* 2007; 20(2): 117-24.
80. Ker J, Van Wyk CJ. A case of takotsubo cardiomyopathy precipitated by lumiracoxib, a selective COX-2 inhibitor. *Cardiovasc J Afr* 2007; 18(6): 383-4.
81. Khallafi H, Chacko V, Varveralis N, et al. "Broken heart syndrome": catecholamine surge or aborted myocardial infarction? *J Invasive Cardiol* 2008; 20(1): E9-13.
82. Khurana RK. Takotsubo cardiomyopathy in a patient with postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2008; 18(1): 43-7.
83. Kim HS, Chang WI, Kim YC, et al. Catecholamine cardiomyopathy associated with paraganglioma rescued by percutaneous cardiopulmonary support: inverted Takotsubo contractile pattern. *Circ J* 2007; 71(12): 1993-5.

84. Kitaoka T, Ogawa Y, Kato J, Shiokoshi T, et al. Takotsubo-like left ventricular dysfunction with delayed recovery of left ventricular shape: a case report. *J Cardiol* 2006; 47(4): 197-205.
85. Koeth O, Mark B, Cornelius B, et al. Cardiogenic shock after adrenalectomy for pheochromocytoma. *Internist (Berl)* 2007; 48(2): 189-93.
86. Koide M, Ito K, Taniguchi T, et al. A case of takotsubo cardiomyopathy provoked by taking a new quinolone antibiotic drug and a non-steroidal anti-inflammatory drug. *Kaku Igaku* 2006; 43(1): 1-6.
87. Korlakunta HL, Thambidorai SK, Denney SD, et al. Transient left ventricular apical ballooning: a novel heart syndrome. *Int J Cardiol* 2005; 102(2): 351-3.
88. Korosoglou G, Haars A, Kuecherer H, et al. Prompt resolution of an apical left ventricular thrombus in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 116(3): e88-91.
89. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 2005; 69(8): 934-9.
90. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Persistent left ventricular dysfunction in takotsubo cardiomyopathy after pacemaker implantation. *Circ J* 2006; 70(5): 641-4.
91. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Takotsubo-like transient biventricular dysfunction with pressure gradients. *Intern Med* 2005; 44(7): 727-32.
92. Kusaba T, Sasaki H, Sakurada T, et al. Takotsubo cardiomyopathy thought to be induced by MRSA meningitis and cervical epidural abscess in a maintenance-hemodialysis patient: case report. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2004; 46(4): 371-6.
93. Kushiro T, Saito F, Kusama J, et al. Takotsubo-shaped cardiomyopathy with type I CD36 deficiency. *Heart Vessels* 2005; 20(3): 123-5.
94. Lee YP, Poh KK, Lee CH, et al. Diverse clinical spectrum of stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008 [Epub ahead of print]
95. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(1): 22-9.
96. Mafriqi A, Proietti R, Fusco R, et al. Left ventricular free wall rupture in a Caucasian female with Takotsubo syndrome: a case report and a brief literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7(12): 880-3.
97. Maruyama S, Nomura Y, Fukushige T, et al. Suspected takotsubo cardiomyopathy caused by withdrawal of buprenorphine in a child. *Circ J* 2006; 70(4): 509-11.
98. Maruyama T, Hanaoka T, Nakajima H. Acute pericarditis in the recovery phase of transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy). *Intern Med* 2007; 46(22): 1857-60.
99. Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, et al. The coronary flow reserve is transiently impaired in tako-tsubo cardiomyopathy: a prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(1): 72-7.
100. Metzl MD, Altman EJ, Spevack DM, et al. A case of Takotsubo cardiomyopathy mimicking an acute coronary syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(1): 53-6; quiz 57.
101. Meyer Neto JG, Benchimol CB, Penna GL, et al. A rare association of systemic lupus erythematosus, morbid obesity and Takotsubo Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(4): e116-21.
102. Miljak T, Birkemeyer R, Jung W. A 40-year-old female with headache and infarction ECG. *Internist (Berl)* 2007; 48(10): 1151-6.
103. Mitani M, Funakawa I, Jinnai K. Transient left ventricular apical ballooning, "Takotsubo" cardiomyopathy, in an amyotrophic lateral sclerosis patient on long-term respiratory support. *Rinsho Shinkeigaku* 2005; 45(10): 740-3.
104. Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, et al. Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *Am J Cardiol* 2007; 100(2): 296-301.
105. Mitchell SA, Crone RA. Takotsubo cardiomyopathy: a case report. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(9): 1190.e9-10.
106. Mitsuma W, Kodama M, Ito M, et al. Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100(1): 106-9.
107. Miyoshi S, Hara Y, Ogimoto A, et al. Repeated changes of electrocardiogram caused by Takotsubo-type cardiomyopathy: a case with hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2005; 42(1): 112-5.
108. Nanda S, Bhatt SP, Dale TH. Takotsubo cardiomyopathy — A new variant and widening disease spectrum. "Inverted takotsubo" pattern related to catecholamine toxicity. *Int J Cardiol* 2008; [Epub ahead of print]
109. Nepal M. Takotsubo disease. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2007; 46(165): 44-8.
110. Ng AV, Callister R, Johnson DG, et al. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 1993; 21: 498-503.
111. Novak G, Kross K, Follmer K, et al. Transient biventricular apical ballooning: a unique presentation of the "broken heart". *Clin Cardiol* 2007; 30(7): 355-8.
112. N ez-Gil IJ, Garc a-Rubira JC, Fern ndez-Ortiz A. Apical ballooning syndrome and previous coronary artery disease: A novel relationship. *Int J Cardiol* 2008; 130(2): e60-2.
113. Ob n Azuara B, Ortas Nadal MR, Guti rrez C a I, et al. Takotsubo cardiomyopathy: transient apical dysfunction of the left ventricle. *Med Intensiva* 2007; 31(3): 146-52.
114. Ohtsubo M, Sakai H, Takano H, et al. Atypical takotsubo cardiomyopathy with preservation of apical contraction: a case report including pathological findings. *J Cardiol* 2005; 46(6): 237-42.
115. Okada T, Miyata S, Hashimoto K, et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with torsades de pointes and long QT interval: a case report. *J Cardiol* 2007; 50(1): 83-8.
116. Otsuka Y, Noguchi T, Goto Y, et al. Hyperintensity on T2-weighted magnetic resonance imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130(1): 113-6.
117. Padayachee L. Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? *Heart Lung Circ* 2007; 16 (Suppl 3): S65-70.
118. Palecek T, Linhart A, Jansa P, et al. Takotsubo cardiomyopathy: case report and literature review. *Cas Lek Cesk* 2005; 144(6): 405-8.
119. Parodi G, Antonucci D. Transient left ventricular apical ballooning syndrome after inadvertent epidural administration of potassium chloride. *Int J Cardiol* 2008; 124(1): e14-5.
120. Patel HM, Kantharia BK, Morris DL, et al. Takotsubo syndrome in African-American women with atypical presentations: a single-center experience. *Clin Cardiol* 2007; 30(1): 14-8.
121. Pfister R, Erdmann E, Hoppe UC. The Takotsubo syndrome — a psychosomatic cardiac complication? *MMW Fortschr Med* 2007; 149(1-2): 41-3.
122. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol* 2008; 124(3): 283-92.
123. Quyyumi AA, Cannon ROIII, Panza JA, et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992; 86: 1864-71.
124. Rahman N, Tai J, Soofi A. Left ventricular apical ballooning syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17(9): 562-3.
125. Rivera JM, Locketz AJ, Fritz KD, et al. "Broken heart syndrome" after separation (from OxyContin). *Mayo Clin Proc*

- 2006; 81(6): 825-8.
126. Sacha J, Maselko J, Wester A, et al. Left ventricular apical rupture caused by takotsubo cardiomyopathy--comprehensive pathological heart investigation. *Circ J* 2007; 71(6): 982-5.
 127. Saeki S, Matsuse H, Nakata H, et al. Case of bronchial asthma complicated with Takotsubo cardiomyopathy after frequent epinephrine medication. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2006; 44(10): 701-5.
 128. Sakai K, Ochiai H, Katayama N, et al. A serious clinical course of a very elderly patient with takotsubo cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2005; 20(2): 77-81.
 129. Sakai K, Ochiai H, Katayama N, et al. Ventricular septal perforation in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2005; 69(3): 365-7.
 130. Sakihara S, Kageyama K, Nigawara T, et al. Ampulla (Takotsubo) cardiomyopathy caused by secondary adrenal insufficiency in ACTH isolated deficiency. *Endocr J* 2007; 54(4): 631-6.
 131. Sakuragi S, Tokunaga N, Okawa K, et al. A case of takotsubo cardiomyopathy associated with epileptic seizure: reversible left ventricular wall motion abnormality and ST-segment elevation. *Heart Vessels* 2007; 22(1): 59-63.
 132. Sansen V, Holvoet G. Takotsubo cardiomyopathy presenting as multivessel coronary spasm syndrome: case report and review of the literature. *Acta Cardiol* 2007; 62(5): 507-11.
 133. Santos W, Pereira S, Cacodcar S, et al. Apical ballooning syndrome--a review of five cases. *Rev Port Cardiol* 2007; 27(9): 843-52.
 134. Sasaki O, Nishioka T, Akima T, et al. Association of takotsubo cardiomyopathy and long QT syndrome. *Circ J* 2006; 70(9): 1220-2.
 135. Sato M, Fujita S, Saito A, et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called 'Takotsubo' cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ J* 2006; 70(8): 947-53.
 136. Sato T, Hagiwara K, Nishikido A, et al. Takotsubo (ampulla-shaped) cardiomyopathy associated with microscopic polyangiitis. *Intern Med* 2005; 44(3): 251-5.
 137. Saukko P. Evaluation of diagnostic methods for early myocardial injury in sudden cardiac death. *Series D* 1983; 107: 3-55.
 138. Serdoz LV, Pitzorno C, Rakar S, et al. Syncope in a patient presenting to the emergency room with chest pain, shock, and neurological disorders. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8(8): 636-8.
 139. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, et al. A Syndrome of Transient Left Ventricular Apical Wall Motion Abnormality in the Absence of Coronary Disease: A Perspective from the United States. *Cardiology* 2003; 100: 61-6.
 140. Shimizu M, Kato Y, Masai H, et al. Recurrent episodes of takotsubo-like transient left ventricular ballooning occurring in different regions: a case report. *J Cardiol* 2006; 48(2): 101-7.
 141. Silberbauer J, Hong P, Lloyd GW. Takotsubo cardiomyopathy (left ventricular ballooning syndrome) induced during dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9(1): 136-8.
 142. Singh V, Mayer T, Salanitra J, et al. Cardiac MRI documented left ventricular thrombus complicating acute Takotsubo syndrome: an uncommon dilemma. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23(5): 591-3.
 143. Sousa JM, Knobel M, Buchelle G, et al. Transient ventricular dysfunction (Takotsubo cardiomyopathy). *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(4): 340-2.
 144. St Ilberger C, Finsterer J, Schneider B. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: clinical presentation, instrumental findings, additional cardiac and non-cardiac diseases and potential pathomechanisms. *Minerva Cardioangiol* 2005; 53(2): 139-45.
 145. Strunk B, Shaw RE, Bull S, et al. High incidence of focal left ventricular wall motion abnormalities and normal coronary arteries in patients with myocardial infarctions presenting to a community hospital. *J Invasive Cardiol* 2006; 18(8): 376-81.
 146. Tagawa M, Nakamura Y, Ishiguro M, Satoh K et al. Transient left ventricular apical ballooning developing after the Central Niigata Prefecture Earthquake: two case reports. *J Cardiol* 2006; 48(3): 153-8.
 147. Tajima Y, Matsumoto A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in p-ANCA-associated vasculitis. *Intern Med* 2006; 45(20): 1169-71.
 148. Takeoka Y, Nakamae M, Nakamae H, et al. Two cases of ampulla (takotsubo-shaped) cardiomyopathy associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Haematol* 2007; 117(4): 205-10.
 149. Takizawa M, Kobayakawa N, Uozumi H, et al. A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 114(1): e15-7.
 150. Tamura A, Kawano Y, Watanabe T, et al. A report of 2 cases of transient mid-ventricular ballooning. *Int J Cardiol* 2007; 122(2): e10-2.
 151. Teo B. A mimicry of an acute coronary syndrome. *Emerg Med J* 2007; 24(4): e25.
 152. Terefe YG, Niraj A, Pradhan J, et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries in the contemporary era. *Coron Artery Dis* 2007; 18(8): 621-6.
 153. Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart. *Circ J* 2007; 71(4): 565-73.
 154. Vasconcelos JT, Martins S, Sousa JF, et al. Takotsubo cardiomyopathy. A rare cause of cardiogenic shock simulating acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85(2): 128-30.
 155. Vydrt T, Dubois C, Papas C, et al. Once apical ballooning, always apical ballooning? *Int J Cardiol* 2008; 127(3): e132-3.
 156. Walder LA, Spodick DH. Global T wave inversion: long-term follow-up. *JACC* 1993; 21: 1652-6.
 157. Yanagawa Y, Nishi K, Tomiharu N, et al. A case of takotsubo cardiomyopathy associated with Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2007. [Epub ahead of print]
 158. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325: 1551-6.
 159. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, et al. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.

Поступила 23/01-2009

Самоконтроль артериального давления в современной медицинской практике

В.М. Горбунов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия

Home blood pressure monitoring in modern clinical practice

V.M. Gorbunov

State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Статья содержит критический анализ Руководства по самоконтролю артериального давления (СКАД), Европейского Общества по изучению артериальной гипертонии 2008. Подробно рассмотрены теоретические вопросы, связанные с использованием метода: общая характеристика СКАД, прогностическое значение результатов, нормативы, показания к СКАД. Отдельно проанализирован метод СКАД. Освещены спорные моменты, отсутствующие в руководстве — “эффект первого измерения” и информативность длительного СКАД. Дана сравнительная характеристика двух основных современных методов измерения АД: СКАД и суточного мониторирования АД (СМАД). СКАД незаменим для рутинной оценки эффективности длительной антигипертензивной терапии. “Прерогативой” СМАД является оценка исходного уровня АД у пациентов с АГ, в т.ч. диагностика скрытой АГ, и обследование в “сложных” случаях недостаточной эффективности лечения. В целом, два метода являются взаимодополняющими.

Выход русского перевода Руководства, несомненно, повысит интерес врачей к СКАД, поможет преодолеть сохраняющийся по отношению к этому методу скептицизм. В итоге все это будет способствовать повышению качества обследования и лечения больных АГ в России.

Ключевые слова: артериальная гипертония, самоконтроль артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, антигипертензивная терапия, скрытая артериальная гипертония.

The paper presents a critical analysis of the guidelines on home blood pressure monitoring (HBPM) by the European Society of Hypertension (2008). Theoretical aspects, related to the clinical implementation of the method, are discussed in detail, including general HBPM description, prognostic value of its results, normal range of HBPM parameters, and indications for HBPM. In addition, problematic issues, not covered in the guidelines, are discussed, such as the “first measurement effect” and long-term HBPM informative value. Two major modern methods for blood pressure measurement are compared – HBPM and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). HBPM is essential for routine assessment of long-term antihypertensive therapy effectiveness, while the focus of 24-hour ABPM is the baseline BP evaluation in hypertensive patients, including masked hypertension diagnostics, and additional BP assessment in the case of low response to antihypertensive therapy. Therefore, these two methods are complementary.

Publication of the Russian translation of the guidelines will increase clinicians’ interest in HBPM, overcoming the current skeptical attitude towards this method, and, as a result, will help to improve the quality of arterial hypertension diagnostics and treatment in Russia.

Key words: Arterial hypertension, home blood pressure monitoring, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, antihypertensive therapy, masked hypertension.

В течение многих лет единственным способом контроля уровня артериального давления (АД) являлось его измерение врачом с помощью ртутного сфигмоманометра — “офисное АД” (офАД). В то же время контроль уровня АД лишь на основании традиционных измерений связан с некоторыми очевидными ограничениями (“ошибка исследователя”, влияние тревожной реакции, отсутствие

информации о колебаниях АД в течение суток). Примечательно, что впервые возможность существенных отличий в уровнях офАД и амбулаторного АД было показано в 1940г на примере домашних измерений [1]. В дальнейшем изложении под “амбулаторным АД” будет рассматриваться любое измерение в естественных условиях: т. е. результаты суточного мониторирования (СМАД)

©Горбунов В.М., 2010
e-mail: vgorbunov@gnicpm.ru

[Горбунов В.М. — руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний].

и самоконтроля АД (СКАД); под “домашним измерением” — только результаты СКАД. Однако, тогда исследования этого рода не получили развития. В научных работах и на практике основное внимание уделялось СМАД. В течение 80-х годов прошлого века были выполнены основополагающие работы, показавшие преимущества метода СМАД перед клиническими измерениями АД [2,3]. Благодаря широкому использованию СМАД в медицинский обиход прочно вошли такие понятия как “дипперы”, “нон-дипперы”, “гипертония белого халата” (ГБХ) и др. Несмотря на то, что метод СМАД дает, казалось бы, весьма полную информацию об уровне АД вне клиники, СКАД привлекает все большее внимание, чему есть несколько причин:

- в настоящее время очевидна необходимость получения как можно более точной информации о риске развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больного с артериальной гипертензией (АГ). В связи с этим заслуживают внимание любые методы обследования, способные дать дополнительную информацию о состоянии больного;
- технический прогресс позволил разработать большое количество приборов для СКАД. В последнее время очевидна тенденция к преимущественной разработке осциллометрических устройств для измерения АД. Осциллометрический метод представляется весьма удобным для СКАД. При измерении этим методом навыки и познания больного в области измерения АД имеют меньшее значение, чем при использовании аускультативного метода. Действительно, точность осциллометрического измерения практически не зависит от того как наложена манжета, от наличия шума в помещении; это измерение может успешно проводиться при “аускультативном провале”, “бесконечном тоне”, слабых тонах Короткова. В то же время основной недостаток осциллометрического метода — низкая устойчивость к движениям руки и погрешность в измерениях при физической нагрузке (ФН) не имеет большого значения для СКАД. Осциллометрические устройства более доступны для больных, т. к. их изготовление обходится дешевле, чем аускультативных. Наконец нельзя не отметить имеющуюся во многих Европейских странах тенденцию к изъятию из употребления традиционных ртутных сфигмоманометров [4], что также способствует повышению роли автоматических приборов для измерения АД;
- аппараты для СМАД весьма дорогостоящие. Поэтому СКАД представляет интерес как более доступный метод, частично обладающий теми же преимуществами перед традиционными измерениями, что и СМАД, (например, малая подверженность результатов тревожной реакции больного). Метод СКАД обладает собственными специфическими достоинствами, о которых будет сказано ниже;
- в настоящее время целесообразным признается активное соучастие больного АГ в процессе своего лечения. СКАД открывает для этого широкие возможности и позволяет повысить приверженность больного терапии.

К началу XXI века накопилась достаточно обширная информация. Были получены убедительные данные о прогностическом значении результатов СКАД, стали ясны плюсы и некоторые ограничения метода в диагнос-

тике АГ. С помощью специальных статистических методов были определены пороговые уровни АД при СКАД. Технический прогресс в создании удобных приборов для самостоятельного измерения АД и широкое внедрение концепции активного вовлечения пациента с АГ в процесс лечения привели к значительному росту продаж электронных устройств для СКАД. К сожалению, этот процесс происходил в значительной степени спонтанно, без должного медицинского контроля. Несмотря на интенсивное внедрение СКАД в практику, в большинстве случаев измерение АД проводилось с теми или иными погрешностями, что объяснялось недостаточной информированностью о методических аспектах СКАД не только пациентов, но и врачей. Таким образом, необходимость создания подробных Рекомендаций не вызвала сомнений. В 2000г был опубликован Первый Консенсус по СКАД [5]. Документ содержит подробную информацию по наиболее принципиальным вопросам, связанным с рациональным выбором прибора, обучением пациента, процедурой СКАД, нормативами, диагностикой АГ и контролем антигипертензивной терапии (АГТ), сравнением трех основных методов измерения АД, значением СКАД у отдельных групп (гр.) больных; эти рекомендации сохраняют свое значение до настоящего времени.

За последнее десятилетие был накоплен обширный фактический материал по самым различным аспектам использования СКАД. Быстрому распространению его способствовал целый ряд факторов: технический прогресс и большая доступность приборов, внедрение методов телемедицины, возрастание осведомленности населения о важности регулярного контроля уровня АД. Особое значение имеет признание значимости СКАД в современных международных Рекомендациях по АГ [6-8], в которых оценка общего сердечно-сосудистого риска и грамотное измерение АД рассматриваются как основа ведения больных АГ. Таким образом, создание Руководства, расширяющего и дополняющего сведения, имеющиеся в Первом Консенсусе, представлялось актуальной задачей с теоретической и практической точек зрения. Документ был опубликован в 2008г в J of Hypertension [9], русский перевод — в журнале “Артериальная гипертензия” в 2009г [10]. Примечательно, что другой важный метод амбулаторного измерения АД — СМАД пока “не был удостоен” отдельного международного Руководства, соответствующие сведения о нем содержатся лишь в общих Рекомендациях по амбулаторному измерению АД [11,12].

Общая характеристика СКАД

Удачным нововведением Руководства представляется начало изложения с общей характеристики метода (Сводка данных 2). Читателю сразу становятся понятны основные достоинства и ограничения СКАД. Важнейшим и уникальным достоинством метода является “возможность многократных измерений в течение сут., нескольких сут., нед. и мес.”. Разумеется, СКАД характеризуется разнообразными преимуществами, характерными для измерения АД в амбулаторных условиях, в т.ч. для СМАД (оценка эффективности лечения в различное время сут., хорошая воспроизводимость результатов, высокая прогностическая ценность). К этой же гр. преимуществ относится отсутствие реактивного повышения АД в ответ на процедуру измерения. Следовательно, СКАД позволяет диагностировать ГБХ — сочетание повышенного уровня клинического АД (кЛАД) с нормальными результатами

СКАД. В тексте Руководства сразу же отмечена роль СКАД в выявлении диаметрально противоположной ситуации — скрытой или “маскированной” АГ — сочетание нормального уровня кЛАД с повышенными цифрами домашнего АД. Эта важная проблема будет подробнее изложена ниже.

Весьма существенным фактором является удобство использования СКАД: относительно низкая стоимость, простота измерения АД при использовании полуавтоматических аппаратов, возможность сохранения данных в памяти приборов и/или персональных компьютеров. Нельзя не отметить такое достоинство СКАД как активное вовлечение пациента в процесс лечения, что автоматически ведет к повышению приверженности больного медикаментозным и немедикаментозным методам воздействия.

В Сводке данных 2 приведены и некоторые ограничения метода. Существует круг лиц, которым СКАД, по-видимому, противопоказан. Во-первых, пациенты, склонные к самостоятельному изменению предписанной схемы лечения на основании случайных измерений АД. Во-вторых, у небольшого числа больных СКАД может спровоцировать тревожную реакцию с последующим выполнением излишних измерений, что в свою очередь может вызвать переоценку врачом истинного уровня АД больного. Таким образом, “отсутствие реактивного повышения АД в ответ на процедуру измерения”, отмеченное выше как одно из важных достоинств СКАД, характерно не для всех пациентов. Представляется, что значительно нивелировать нежелательную тревожную реакцию позволит использование осциллометрических приборов с функцией памяти.

Несомненно, существуют некоторые ограничения СКАД, связанные с “человеческим фактором”: необходимость обучения пациентов, использование неточных приборов, ошибки при измерении АД, ограниченная надежность показателей, сообщаемых больными. При СКАД для диагностики и оценки эффективности лечения АГ приходится считаться с тем, что диагностические и терапевтические пороговые значения АД носят пока несколько условный характер, окончательно не стандартизованы. Безусловно, СКАД, в отличие от СМАД, не дает столь полной картины изменений АД в течение сут.; в частности полностью отсутствует информация об уровне АД в ночное время, имеющем исключительно высокую прогностическую значимость [13,14].

Однако необходимо отметить, что многолетний опыт практического использования СКАД показывает, что вышеописанные ограничения, некоторые из которых кажутся на первый взгляд существенными, не влияют на оценку СКАД как важного, современного, диагностического метода у пациентов с АГ.

Прогностическое значение результатов СКАД

Первые сведения о прогностическом значении результатов СКАД (вначале в отношении “суррогатных конечных точек”) были получены еще в 80-е годы, несмотря на очевидные ограничения проведенных исследований, различавшихся к тому же по методу СКАД. В частности, было показано, что выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) по данным электрокардиографии (ЭКГ) или эхокардиографии (ЭхоКГ) сильнее коррелирует с результатами СКАД, нежели с уровнем оФАД [15,16]. Аналогичные результаты были получены при комплексной оценке признаков поражения

органов-мишеней (ПОМ): ГЛЖ, ретинопатия, уровень креатинина (Кр) плазмы [17]. По данным американского исследования, проведенного в Текумсе, штат Мичиган [18] у молодых больных “пограничной” АГ, диагностированной с помощью статистического анализа данных СКАД, по сравнению со здоровыми лицами, были выше частота сердечных сокращений (ЧСС), общее периферическое сопротивление (ОПСС), масса тела (МТ), уровень триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и инсулина плазмы. У всех этих больных имелась неблагоприятная наследственность в отношении АГ.

К моменту создания Первого Консенсуса по СКАД в Японском исследовании Ohasama были получены доказательства прогностического значения результатов СКАД в отношении смертности и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В частности, наивысший риск общей смертности (ОС) и мозгового инсульта (МИ) наблюдался в пятых квинтилях распределения с самым высоким уровнем АД по данным СКАД. В этих же гр больных корреляционные связи были слабее или недостоверны, если вместо результатов СКАД использовалось оФАД [19]. Эти предварительные данные позволили соавторам “Консенсуса” сделать следующие выводы:

- результаты СКАД более сильно, чем данные традиционных измерений АД, коррелируют с признаками ПОМ. Однако проведенные в этом направлении исследования весьма существенно отличались по своим методическим подходам;
- СКАД, по-видимому, обладает большей чем оФАД предсказательной силой в отношении смертности и риска развития МИ;
- Использование уровня АД 135/85 мм рт.ст. в качестве верхней границы нормы (ВГН) для СКАД (этот норматив был установлен в 2000г на основании специальных статистических методов анализа) не противоречит имеющимся в настоящее время данным проспективных наблюдений.

За прошедшие 10 лет сведения о прогностическом значении результатов СКАД значительно пополнились. Основные результаты систематизированы в обсуждаемом Руководстве. Были проведены важные исследования, изучавшие прогностическую ценность СКАД в отношении смертности. В этом отношении особо следует выделить крупное Итальянское исследование PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) [20], в котором большой размер популяционной выборки (n=2051) и длительный срок наблюдения (148 мес.), в течение которого произошло 69 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и 233 случаев смерти от других причин, позволил оценить прогностическое значение кЛАД, СМАД и СКАД как комплексно, так и по отдельности. Проблема соотношения результатов различных методов измерения АД будет рассмотрена ниже. Пока отметим, что, согласно приводимым авторами данным, прогностическая ценность результатов СКАД в отношении смертности от ССЗ существенно превосходит ценность измерений оФАД. При этом “преимущество” данных СКАД и СМАД над традиционными измерениями АД было примерно одинаково.

Необходимо отметить, однако, что в крупном исследовании [21] преимущественное прогностическое значение результатов СКАД в отношении смертности от ССЗ доказано не было. Однако в этом же исследовании СКАД

имел большую прогностическую ценность в отношении ССО (заболеваемости). За прошедшее десятилетие была также весьма подробно изучена взаимосвязь результатов СКАД и признаков ПОМ АГ и других “суррогатных” конечных точек. Важно отметить, что полученные результаты относятся не только к одномоментным наблюдениям, но и к динамическому контролю (например, возможность обратного развития ГЛЖ [22]). Сведения о наиболее важных исследованиях, посвященных изучению прогностического значения СКАД, отражены в содержащейся в Руководстве таблице. В ней приведены сведения об изучавшихся популяциях, наличии/отсутствии АГТ, времени и частоте измерения АД, “конечных точках”. На некоторых методических особенностях и ограничениях этих исследований, в частности проблеме влияния АГТ, остановимся в дальнейшем при разборе сравнительной характеристики СКАД и СМАД. К сожалению, информативность таблицы снижает отсутствие сведений о полученных авторами результатах.

Руководство обращает внимание и на другие показатели, которые могут иметь значение для прогноза больного АГ. В частности, обращает на себя внимание более высокая воспроизводимость измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) автоматическими приборами для СКАД по сравнению с измерениями, выполняемыми врачом; определенный интерес вызывает уровень пульсового АД, определяемый с помощью СКАД.

Одновременно не вызывает сомнения, что прогностическое значение результатов СКАД нуждается в дальнейшем исследовании не только в связи с отдельными исходами (например, развитием ишемической болезни сердца (ИБС), но и в целом (взаимосвязь с ОС и смертностью от ССЗ у различных категорий больных). В России прогностическое значение СКАД изучается в настоящее время в программе “Стресс и Здоровье”, проводимой в ГНИЦ ПМ [23]. Из 7 эпидемиологических когорт, сформированных в Москве в период с середины 70-х до 90-х годов, были случайным образом отобраны 3 тыс. пациентов; количество больных, принявших участие в программе составило ~ 2 тыс. Наряду с другими методами обследования планируется выполнение СКАД. Измерения будут проводиться в течение 3 последовательных дней утром и вечером. На завершающем этапе обследования (2009–2011 гг.) будут, в числе прочего, проанализированы случаи ССО и ОС. Одной из особенностей данной программы является изучение проспективного значения СКАД не только у пациентов, у которых ранее не было каких-либо кардиоваскулярных “событий”, но и у больных, уже перенесших ранее ССО, например, инфаркт миокарда (ИМ) либо МИ.

В целом, прогностические аспекты СКАД охарактеризованы в Руководстве достаточно сдержанно. Целесообразно подчеркнуть важность четкого понимания практическими врачами высокой значимости результатов, получаемых при СКАД. Регистрация повышенного уровня АД при СКАД должна насторожить врача ничуть не меньше, чем высокие показатели клинического либо среднесуточного АД. Разумеется, это справедливо лишь при методически грамотном выполнении СКАД.

Методологические аспекты СКАД

Для получения действительно надежных, заслуживающих доверия врача и обладающих проспективным значением результатов СКАД, необходимо выполнение целого ряда условий. Нельзя не отметить, что, по сравнению

с Консенсусом 2000г [5], эти вопросы описаны в настоящем Руководстве значительно более детально и четко. Технические аспекты СКАД, в основном, сводятся к следующим трем пунктам:

- выбор прибора;
- процедура проведения СКАД;
- обучение пациентов и медицинского персонала.

Выбор прибора. По этому вопросу Консенсус ограничивается сравнительно краткими рекомендациями. В большинстве случаев следует использовать валидизированные, полностью автоматические устройства. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости калибровки прибора и использовании манжеты надлежащего размера. Предпочтение следует отдавать приборам с плечевой манжетой и функцией печати и/или автоматической передачи данных. Устройства с запястной манжетой следует использовать с осторожностью ввиду высокой вероятности ошибочных измерений из-за неправильного положения руки. Аускультативные неавтоматические приборы могут быть незаменимы у пациентов с нарушениями ритма сердца (НРС) [5].

Руководство вносит значительное количество полезных дополнений. Подробно обоснован “приоритет” осциллометрических автоматических аппаратов с плечевой манжетой. Популярными до недавнего времени ртутные сфигмоманометры громоздки, требуют обучения пациента аускультативному методу; в некоторых странах эти тонометры изъяты из продажи из экологических соображений [4]. Aneroidные манометры также требуют от пациентов специальных навыков, очень важно, что при длительной эксплуатации точность этих приборов может снижаться [24]. Доминирование в современной практике СКАД осциллометрических приборов не означает того, что данный метод полностью лишен недостатков (Сводка данных 7). Основной проблемой служит то, что алгоритм получения результатов держится в секрете каждым конкретным производителем аппаратуры, поэтому в настоящее время имеется недостаточно данных о точности таких приборов (хотя несомненна тенденция к ее повышению). Осциллометрический метод неточен у пациентов с НРС, следовательно, у данной категории больных сохраняет свое значение традиционное измерение АД аускультативным методом (Сводка данных 5).

В новом Руководстве содержатся важные изменения, относящиеся к процедуре сертификации тонометров. В частности, вводится понятие “эквивалентность тонометров”. Как известно фирмами-производителями высказывались сомнения — необходимо ли проводить повторную сертификацию приборов, прошедших минимальную модификацию без изменений алгоритма процедуры измерений АД. Согласно руководству, такая проверка необходима. В то же время нет необходимости регулярно калибровать конкретные аппараты, хотя пользователи, разумеется, должны периодически проверять исправность приборов и, при необходимости, заменять детали.

Руководство подробно регламентирует выбор манжеты правильного размера (Сводка данных 4) и желательные технические характеристики приборов для СКАД (Сводка данных 6). В последней обращает на себя внимание более “мягкая” по сравнению с Консенсусом 2000 г. позиция по проблеме обеспечения врача точной информацией о результатах измерения АД. В частности, среди рекомендуемых в Руководстве технических характеристик отсутствуют функции печати и автоматической передачи.

В то же время большие надежды в этом отношении возлагаются на возможности телемедицины. Результаты измерения АД могут быть переданы на отдаленный компьютер с помощью телефонной связи или по Интернету. Таким образом, врач получает надежную информацию и может принимать решения о тактике ведения пациента без дополнительных визитов в клинику.

Остается спорным вопрос об использовании запястных манжет для СКАД. Новейшие модели приборов оснащаются специальными датчиками положения руки, блокирующими начало измерения до правильного размещения прибора относительно уровня сердца, что повысило точность измерений [25]. Однако пока такие приборы формально не рекомендованы к использованию с оговоркой “В настоящее время оценивается возможность использования этого вида тонометров при особых условиях: люди старшего возраста, пациенты с избыточной массой тела (МТ). Аппараты с манжетой на запястье в данных ситуациях считаются более надежными” (Сводка данных 5) [26]. Аппараты для измерения АД на пальце по-прежнему однозначно не рекомендованы для СКАД, т. к. помимо положения руки на точность измерения влияет еще целый ряд факторов: колебания АД в наиболее дистальных участках кисти, вазоконстрикция периферических сосудов и др. [27].

Процедура измерения. В отличие от сжатого описания в Консенсусе, Руководство дает весьма подробные инструкции по грамотному выполнению СКАД, содержащие отдельные разделы: “условия и проведение измерения”, “наличие опоры для руки”, “положение руки”, “выбор руки”. Последний пункт содержит два весьма важных положения: при первом измерении АД прибором для СКАД измерение должно проводиться на обеих руках. У больных с постоянным значимым различием показателей АД на двух руках (> 10 мм рт.ст. для систолического (САД) и > 5 мм рт.ст. для диастолического (ДАД) для измерения следует избрать руку с более высокими показателями АД [12]; в дальнейшем СКАД должен всякий раз проводиться на одной и той же руке. Несомненно, подробное следование этим инструкциям позволит повысить точность измерения АД и получить более надежные результаты.

Обучение пациентов. В настоящее время в значительной мере сохраняется ситуация, описанная в Консенсусе 2000г: СКАД зачастую проводится пациентами по собственной инициативе, без наблюдения врача [28]. Это, в свою очередь, вызывает скептическое отношение к методу СКАД у части клиницистов [29]. Таким образом, наряду с обучением пациентов грамотному выполнению процедуры СКАД, важной задачей является информирование практических врачей о теоретических аспектах СКАД: преимущества и ограничения метода, правильный выбор прибора, необходимая частота измерения АД и др. Приходится иметь в виду, что в настоящее время еще не разработаны стандарты обучения пациентов правильному СКАД; возможно использование различных методов [28]. Желательно привлечение к этому процессу медицинских работников различного уровня, включая поликлинических медицинских сестер. Дополнительным источником информации могут быть компакт-диски, брошюры, веб-сайты в Интернете (например, сайт популярного журнала *J of Hypertension*).

Таким образом, выполнение СКАД (user's procedure) в настоящее время разработано достаточно

подробно; большее число спорных моментов относится к “аспектам, определяемым пользователем” — кратности и длительности измерения АД при СКАД. Общий методический подход к проблеме сформулирован в Консенсусе: полученные данные должны обладать прогностической ценностью (подход, основанный на результатах исследований по оценке исходов), а также быть воспроизводимыми и надежными (клинический подход). В “классических” исследованиях Ohasama и PAMELA [19,30] при СКАД у каждого пациента выполнялось всего по 2 измерения утром, несмотря на это, полученные результаты обладали прогностической значимостью в отношении ССО. Однако при увеличении числа измерений прогностическая ценность результатов возрастает [19,31]. Измерения АД только в утреннее время не дают полного представления об уровне домашнего АД, т. к. прогностическое значение “вечернего” АД, например, в отношении риска МИ, может быть весьма существенно [32].

Формальный “клинический” подход включает оценку воспроизводимости результатов, их стабильности с течением времени и соответствия результатам СМАД. На основании данных многих исследований оптимальной была признана семидневная схема СКАД с двукратными измерениями АД утром и вечером [33]. Хотя СКАД, в принципе, позволяет исключить “эффект белого халата”, в некоторых исследованиях показатели АД в первый день были более высокими и менее стабильными, а воспроизводимость метода значимо повышалась при исключении этих измерений из последующего анализа результатов [31,34-36]. На основании этих данных в Руководстве принята следующая схема проведения СКАД, рекомендованная еще в методических Рекомендациях Европейского Общества по изучению АГ 2003г [7]. В частности:

- измерение АД рекомендуется проводить в течение 7 сут.;
- рекомендуется проведение 2-х последовательных измерений АД;
- следует проводить измерения в утренние и вечерние часы (до приема лекарственных препаратов и перед едой);
- следует исключать результаты первых сут. измерений каждого (7-суточного) периода исследования (Сводка данных 8).

Эти рекомендации нельзя считать окончательными [37,38]. Большого внимания, в частности, заслуживают два аспекта, связанные с режимом СКАД, описанные в работах отечественных ученых.

Эффект первого измерения. Как указано выше, для исключения влияния на результаты СКАД тревожной реакции Руководство рекомендует не учитывать при анализе результаты, полученные в первые сут. Однако, у части больных АГ результаты первого из каждой серии замеров значительно превышают последующие, причем этот эффект весьма устойчив и длителен [39,40]. Сопоставление данных СКАД с ГЛЖ (аналогично вышеописанному подходу, основанному на результатах исследований по оценке исходов) показало, что корреляционная связь с индексом массы миокарда ЛЖ выявляется для САД только при исключении из анализа 1-го измерения и отсутствует при ориентации на первые измерения [40].

В исследовании, проведенном в ФГУ ГНИЦ ПМ [41], учет всех измерений из каждой триады приводил к системному смещению в сторону увеличения значений СКАД

по отношению к референсному методу СМАД. Усредненная величина утреннего САД в контрольный период при учете только первого измерения при СКАД составила $156,5 \pm 1,1$ мм рт.ст., а без включения первого измерения — $151,5 \pm 0,7$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Такое различие сравнимо с эффектом небольших доз антигипертензивных препаратов (АГП). Среднее значение дневного САД при СМАД исходно было $151,8 \pm 1,6$ мм рт.ст., т. е. совпало с результатами СКАД при условии исключения из анализа первого измерения.

Исходя из подобных результатов, специалисты РКНПК при высокой степени расхождения между последовательными результатами (> 10 мм рт.ст. для САД и > 5 мм рт.ст. для ДАД) рекомендуют выполнять при каждом цикле измерений до 3–4 измерений (до получения совпадения между измерениями в пределах 5 мм рт.ст., но не > 4 раз, если совпадающие значения получить не удастся). Данные первого измерения рекомендуется исключать из анализа [25].

Возможности длительного измерения АД при СКАД.

В соответствии с Руководством, продолжительность стандартного цикла измерения АД при СКАД составляет 7 сут. Специалистами РКНПК описаны выраженные спонтанные эпизоды подъема и последующего снижения АД продолжительностью по 2–4 нед. (выраженная “ритмика” АД [42]). По-видимому, этот факт может иметь существенное значение для оценки эффективности АГТ с помощью СКАД. Поэтому для контроля проводимого лечения специалисты РКНПК рекомендуют проводить 2-недельные циклы СКАД, во всяком случае, оценка эффекта должна быть не ранее чем через 2 нед. после начала приема препаратов [25]. В исследовании, проведенном в ГНИЦ ПМ, была предпринята попытка использовать для анализа данных СКАД некоторые методики, характерные для СМАД, например оценки равномерности антигипертензивного эффекта [41]. Были получены результаты, свидетельствующие о перспективности такого методического подхода, в то же время информативность новых показателей СКАД была бы значительно выше при более длительных, чем 7 сут. циклов измерений как исходно, так и на фоне лечения. (Подробнее об оценке эффективности АГТ см. в разделе “Клинические показания к СКАД”).

Особую проблему составляют больные, ведущие активный образ жизни и часто испытывающие психоэмоциональные нагрузки в течение рабочего дня. У этих пациентов СКАД, выполненное “классическим” способом (утром и вечером в условиях покоя) может привести к недооценке уровня АД. Проблему можно попытаться разрешить с помощью дополнительных измерений, выполняемых на работе. Однако в данном случае СКАД уже не является чисто домашним измерением АД и включает в себя элементы СМАД. Поэтому, по-видимому, у этой категории больных СМАД и будет являться наиболее логичным способом установления истинного уровня АД [25].

Пороговые уровни АД при СКАД

СКАД — потенциально ценный диагностический метод, поскольку его применение позволяет почти полностью избежать ограничений, присущих традиционному измерению АД. Однако для успешного использования СКАД необходимы научно обоснованные пороговые значения. Уже давно было отмечено, что нормативы, установленные для традиционных измерений АД, нельзя

механически переносить на результаты измерения автоматических приборов [5]. Следовательно, для установления пороговых значений СКАД необходимы специальные исследования. Руководство выдвигает и другую важную проблему: должны ли быть также определены значения АД, которые следует считать мишенью для терапевтических воздействий, и если да, то каковы они? (Обсуждение этой последней проблемы актуально также для сравнительной оценки клинического значения СМАД и СКАД — см. ниже).

Предварительные пороговые уровни СМАД были рассчитаны еще в 90-е годы чисто математическим способом с помощью мета-анализов. Методические подходы этих работ принципиально различались. В двух случаях основой служили данные СКАД у “нормотоников”. Для установления пороговых значений использовали либо 95-ю перцентиль в распределении значений, либо прибавляли к среднему уровню АД у обследованного контингента удвоенного стандартного отклонения [43,44]. Другой способ был основан на проведении регрессионного анализа для установления значений СКАД, соответствующих уровню 140/90 мм рт.ст. по данным клинических измерений [45]. Тем не менее, результаты выполненных статистических исследований, несмотря на присущие им особенности и ограничения были сходными: величина порогового уровня АД для СКАД составила $\sim 135/85$ мм рт.ст.

В Руководстве цитируется более новые исследования (когортные и популяционные), в которых предпринимались попытки исследовать взаимосвязь между диагностическими пороговыми уровнями СКАД и смертельными, или конечными точками, включавшими фатальные и нефатальные исходы [20,32,34]. Отмечается значительный “разброс” полученных пороговых уровней, очевидно связанный с различиями в методологии исследований.

Таким образом [25]:

- в настоящее время результаты проспективных исследований в данной области немногочисленны;
- выработанные пороговые значения основаны на статистическом анализе популяционных баз данных, а не рисков ССО;
- предполагаемая ВГН выработана для усредненного уровня АД (7–20 измерений в течение нескольких дней) и совпадает с нормативом для дневных значений СМАД ($135/85$ мм рт.ст.).

Уровни АД, при превышении которых по результатам СКАД должна назначаться АГТ, изучаются в исследовании HOMED-BP (Hypertension Objective treatment based on measurements by Electrical Devices of Blood Pressure) [46,47].

В настоящее время пока мало информации о целевых уровнях СКАД при АГТ. Логически рассуждая, целевые уровни АД должны быть ниже порогового диагностического уровня ($135/85$ мм рт.ст.) (см. результаты исследований THOP (Treatment of Hypertension according to home or Office blood Pressure) и HOMERUS (Home versus Office blood pressure Measurements: Reduction of Unnecessary treatment Study) [48,49]. Еще не известны результаты исследования HOMED-BP, в котором изучается целесообразность “агрессивного” снижения АД до значений $< 125/80$ мм рт.ст. Как и при “офисном” АД, более низкие целевые уровни СКАД могут быть рекомендованы для пациентов с высоким риском ССО. Однако прямых дока-

зательств этого пока нет. Следовательно, общепринятые диагностические пороговые значения для СКАД составляют 135/85 мм рт.ст. Терапевтические пороговые уровни и целевые значения СКАД при назначении АГТ продолжают изучаться.

Клинические показания к СКАД

Этот раздел является ключевым в Руководстве. Весьма показателен стиль изложения этого раздела, отражающий современное состояние проблемы измерения АД в целом.

До настоящего времени измерение АД по методу Н.С. Короткова остается “золотым стандартом” в диагностике АГ и оценке эффективности терапии. Независимое прогностическое значение традиционных измерений АД доказано в крупном исследовании PAMELA [20]. В течение длительного времени диагностика АГ проводилась исключительно на основании результатов традиционного измерения АД и была “однозначной” (“да — нет”). Внедрение в практику амбулаторных методов измерения АД (СМАД и СКАД) не только дало возможность значительно точнее определять истинный уровень АД у пациента, но и создало некоторые проблемы. В настоящее время, фактически, имеются два независимых метода измерения АД (клинический и амбулаторный) и, соответственно, четыре варианта соотношения их результатов. В Руководстве приведена классическая схема [50], отражающая данную ситуацию. В 2 случаях (норма и стабильная АГ) трактовка не вызывает сомнений, т. к. результаты 2 методов совпадают. Остальные 2 гр. представляют значительный практический интерес.

Если уровень кЛАД повышен, а результаты амбулаторного измерения АД нормальны — речь идет о ГБХ (изолированной офисной АГ). Диаметральное противоположное состояние определяют как скрытая (маскированная) АГ. В отечественных Рекомендациях по АГ используется термин “изолированная амбулаторная АГ” [51].

В Руководстве даны краткие сведения об этих 2 важных с клинической точки зрения феноменах. Указано, что распространенность в общей популяции ГБХ составляет 15-20 %, а скрытой АГ — 10-15 %. Впрочем, эта информация была получена с помощью разных способов амбулаторного измерения АД (СМАД или СКАД) и методических подходов. Поэтому возможна более обобщенная формулировка: оба феномена можно встретить у каждого 7-8-ого пациента в популяции [6]. В России распространенность ГБХ и скрытой АГ впервые была оценена в упомянутом выше эпидемиологическом исследовании “Стресс и здоровье” и составила 10 % и 16 %, соответственно [52]. ГБХ с прогностической точки зрения относительно благоприятна [53], однако у пациентов с установленной ГБХ необходимо активно выявлять признаки ПОМ АГ и метаболические факторы риска (ФР) [6]. Еще большее значение имеет выявление скрытой АГ, поскольку риск ССО у этих больных сопоставим с риском ССО у пациентов со стабильной АГ (т. е. с повышенным уровнем как амбулаторного, так и клинического АГ) [54]. Таким образом, подозрение на ГБХ и скрытую АГ согласно Руководству является основным показанием к проведению амбулаторного измерения АД, в частности СКАД. Новизна по сравнению с Консенсусом 2000г заключается в значительно более сильном акцентировании важности измерения АД вне клиники для установления его истинного уровня и, особенно, во внимании к проблеме скры-

той АГ, которая к 2000г была изучена мало.

Можно отметить, что проведение СКАД всем пациентам с нормальным уровнем кЛАД с целью поиска ГБХ либо скрытой АГ нерационально. Проблему отчасти помогает решить учет предикторов этих феноменов (таблица 1). Некоторые предикторы скрытой АГ “симметричны” предикторам ГБХ. В частности, скрытую АГ чаще обнаруживают у мужчин, в то время как к проявлению ГБХ более склонны женщины. В обоих случаях типичен уровень кЛАД, близкий к “пороговому” значениям (при скрытой АГ — несколько <140/90 мм рт.ст., при ГБХ — немного > 140/90 мм рт.ст.). Скрытую АГ можно заподозрить у больных, имеющих анамнестические данные о регистрации повышенных значений АД; ГБХ находят у лиц с недавно установленным диагнозом АГ. Специфическим предиктором скрытой АГ, видимо, являются выраженные ортостатические реакции АД; важным фактором, для которого в настоящий момент накоплена наибольшая доказательная база, является курение [56].

Основой точной диагностики, несомненно, является внимательный учет ФР и признаков ПОМ АГ. При ГБХ выраженных признаков ПОМ АГ, как правило, не наблюдается. При скрытой АГ, напротив, часто имеет место “неожиданная” ГЛЖ, “не соответствующая” нормальному уровню кЛАД.

Еще более важной и прогрессивной чертой Руководства является привлечение внимания к определению истинного уровня АД, у больных, получающих АГТ (Сводка данных 9). Данную проблему стали изучать сравнительно недавно. Важность объективной оценки эффективности проводимого лечения не вызывает сомнений, поскольку речь идет о состоятельности тактики ведения пациента, избранной на достаточно длительный период времени; этап же диагностики АГ занимает сравнительно короткий период в жизни больного [53].

Очевидно, что у больных с АГТ также возможно 4 варианта соотношения результатов клинического и амбулаторного измерения АД (рисунок 1) [57].

Интерес представляют ситуации, когда сохраняется повышенный уровень кЛАД. Выраженный “эффект белого халата” может привести к значительной недооценке эффективности лечения. Если при этом достигнутый уровень АД оказывается объективно нормальным, то данное состояние можно определить как “ГБХ на лечении” (white coat hypertension in medicated patients, false non-responder hypertension) — в отличие от “истинной” неэффективности лечения. “ГБХ на лечении” достаточно широко распространена у больных АГ и может достигать $\geq 30\%$ [58]. Согласно результатам анализа базы данных ГНИЦ ПМ распространенность этого феномена в среднем составляет $\sim 15\%$ [59]. В Руководстве справедливо указано, что СКАД, как и СМАД, позволяет объективно оценить эффективность лечения у таких пациентов, в т.ч. при подозрении на резистентную АГ. Однако, к последнему положению, все же требуется комментарий: обнаружение “псевдорезистентности” (т. е. нормального уровня СКАД) у больных, принимающих комбинацию из ≥ 3 АГП не должно настраивать врача на благодушный лад — как правило, у таких больных имеются выраженные признаки ПОМ АГ [60].

Еще большее значение имеет выявление ситуаций, когда при нормализации уровня кЛАД сохраняется повышенный уровень амбулаторного АД (ситуация аналогична скрытой АГ). Формально, судить о “скрытой АГ” приме-

нительно к больным, уже принимающим АГП, нельзя, т. к. сам факт лечения автоматически свидетельствует об АГ. Ранее был предложен термин “скрытая неэффективность лечения АГ” (СНЛ) [59,61]. СНЛ во многих методологических аспектах (распространенность, прогноз, некоторые предикторы) сходна со скрытой АГ, поэтому не вызывает возражений использование в Руководстве и других источниках терминов “masked hypertension, masked hypertension effect”.

Авторы Руководства цитирует исследования, в которых была показана высокая распространенность СНЛ — до 50 % у лиц, получающих АГП [21,62]. По-видимому, такая ситуация характерна для больных сахарным диабетом (СД) [63]. Разумеется, выявление той или иной частоты СНЛ в значительной степени зависит и от методологических подходов. В крупном испанском исследовании частота выявления СНЛ составила лишь 5,4 % [58]. Такой результат, очевидно, был обусловлен весьма тщательным отбором материала для исследования (не только пациентов, но и лечащих их врачей!) и хорошим контролем уровня АД. В масштабе всей Испании 5,4 % соответствуют 400 тыс. больных. Согласно результатам анализа базы данных ГНИЦ ПМ распространенность СНЛ АГ составила 8–15 % (для оценки уровня амбулаторного АД использовались различные фрагменты его суточного профиля) [59].

Предварительные данные свидетельствуют о том, что риск ССО у больных с СНЛ АГ сопоставим с таковым у пациентов с полностью неконтролируемой АГ [21,54]. Поэтому, учитывая также роль СКАД в повышении приверженности лечению, Руководство рекомендует СКАД всем больным, принимающим АГП. Однако сохраняют свое значение указанные выше “подводные камни”: возможное развитие тревоги и беспокойства, риск самолечения (Сводка данных 10). В связи с этим актуальной задачей остается поиск причин и предикторов СНЛ АГ. В Руководстве справедливо указано, что механизмы, ответственные за развитие скрытой АГ у пациентов с и без АГТ, могут быть различны. Поскольку скрытая АГ представляет собой сочетание нормального кЛАД и повышенного амбулаторного АД, причины скрытой АГ (и СНЛ) целесообразно разделить на две гр.: (1) факторы обуславливающие относительно низкий уровень кЛАД и (2) причины повышения амбулаторного АД [64]. К первой гр. относятся определенные социально-психологические характеристики больных, а также факт приема АГП. Вероятность СНЛ повышается, если у пациента присутствует высокий уровень агрессивности, враждебности в сочетании с психоэмоциональной дезадаптацией. Напротив, астенический тип поведения, высокая социальная конформность, отсутствие лидерских качеств — шкала 7 опросника СМОЛ [65] ассоциированы скорее с проявлением ГБХ и недооценкой эффекта лечения. Можно попытаться составить “психологический портрет” пациента с СНЛ: у таких больных, как правило, хорошая приверженность визитам в клинику, лечению, и при этом наблюдается высокий уровень отрицательных эмоций вне клиники [57]. Влияние приема АГП на соотношение результатов офисного и амбулаторного АД также не вызывает сомнений. Обычно измерение АД на приеме у врача приходится на время максимального эффекта препарата и в данном случае относительно низкий уровень кЛАД приводит к переоценке эффективности лечения. Причиной относительно низкого уровня АД на

визите у врача может быть также антиадренергический эффект β -АБ [59]. Согласно результатам исследований, проведенных в ГНИЦ ПМ, высоко достоверным предиктором СНЛ АГ служит прием амлодипина [57]; механизм этого явления не вполне ясен.

Ко второй гр. причин относятся, в основном, предикторы СНЛ АГ, указанные в таблице 1 и частично перечисленные в Руководстве. Особое внимание, следует уделить имеющимся у больного признакам ПОМ АГ, причем, согласно данным [66] высокоинформативными предикторами СНЛ являются такие несложные в выявлении показатели как ЭКГ-критерии ГЛЖ. Разумеется, СКАД показан при АГТ у лиц с высоким риском ССО: наличие множественных ФР, СД, диагностированное ССЗ и др.

Таким образом, СКАД, в принципе полезен у любого пациента, принимающего АГП, т. к. в большинстве случаев помогает установить истинный уровень АД и объективно оценить результаты лечения. Однако, особенно эффективно “адресное” назначение и тщательное выполнение СКАД у больных с явными предикторами СНЛ АГ и высоким риском ССО.

Преимущества СКАД при контроле эффективности АГТ не ограничены точным определением истинного уровня усредненного АД. Показательны в этом отношении некоторые исследования, проведенные отечественными авторами. Специалистами РКНПК с помощью специальных математических методов были описаны 4 типа кривых АД при 12–14 недельной АГТ:

- нарастание эффекта с последующей стабилизацией;
- прогрессивное нарастание эффекта;
- прогрессивное нарастание эффекта с последующим ускользанием;
- резистентность к терапии [42].

Иной подход был применен в исследовании, выполненном в ГНИЦ ПМ. Известно, что одним из информативных показателей СМАД является, так называемый, индекс сглаживания (smoothness index), определяющий равномерность антигипертензивного эффекта. Этот индекс рассчитывается как величина, обратная коэффициенту вариации 24-часовых эффектов препарата [67]. Подобный показатель можно вычислить и на основании СКАД если оценивать вариабельность эффекта препарата в утренние и вечерние часы в течение определенного периода времени (рисунок 2). Полученные предварительные данные свидетельствуют о достаточно высокой формальной информативности индекса сглаживания для СКАД даже при 7-суточной продолжительности измерений [41]. Разумеется, подобные результаты требуют уточнения при более длительном периоде наблюдения.

Таким образом, по-видимому, существуют различные новые возможности реализации одного из основных преимуществ СКАД — возможности длительного наблюдения за величиной АД у пациента, в т.ч. при АГТ.

СКАД или СМАД?

Клиническое измерение АД может дать весьма неточное представление об истинном уровне АД у ~ 1/3 больных. Поэтому актуальной задачей является правильный выбор метода измерения АД у пациента в различных клинических ситуациях. Согласно Руководству СМАД может быть в настоящее время рекомендовано только у определенных гр. пациентов. В то же время СКАД заслуживает более широкого применения, т. к. обладает теми же специфическими преимуществами,

Таблица 1

Предикторы скрытой АГ и ГБХ [12,55,59]

ГБХ	Скрытая АГ
Женский пол	Мужской пол
Старший возраст	Молодой возраст
АГ I ст	Высокое нормальное АД
Некурящие	Курение
Недавно выявленная АГ, ограниченное число измерений АД	Регистрация повышенных цифр АД ранее, семейная история АГ
Нормальная ММЛЖ (нет аналога)	Ранее развитие ГЛЖ
	Выраженные ортостатические реакции АД

что и СМАД, и одновременно намного доступнее. Эта точка зрения, однако, не соответствует Европейским Рекомендациям по измерению АД [6], расценивающим методы как взаимодополняющие. Нельзя упускать из виду того, что большинство рассмотренных выше теоретических проблем амбулаторного измерения АД было разработано на основании исследований, в которых применялось СМАД. Представление о сравнительном значении СМАД и СКАД при ведении больных АГ может дать их сравнительная характеристика. К сожалению, в таблице 6 Руководства по непонятной причине отсутствует “референсный” метод — традиционное измерение АД по методу Короткова, поэтому приводим таблицу из Консенсуса с некоторыми изменениями и дополнениями (таблица 2).

Прокомментируем некоторые положения этой сравнительной характеристики. Несмотря на сравнительно невысокую корреляцию между их результатами [69] оба метода амбулаторного измерения АД характеризуются высокой воспроизводимостью, значительно превосходящей воспроизводимость традиционных измерений АД. По данным исследования, проведенного в ГНИЦ ПМ, основанного на анализе возможных источников дисперсии показателей [41], воспроизводимость данных СКАД даже несколько превосходит “устойчивость” усредненных показателей СМАД.

Одновременно СМАД имеет несомненные преимущества при использовании на этапе первичной диагностики АГ. Роль СМАД в выявлении скрытой АГ (и СНЛ АГ) носит “всеобъемлющий” характер, хотя нельзя недооценивать значения СКАД, “отвечающего” за чрезвычайно важный утренний период (рисунок 3). Исходя из этого, алгоритм использования двух методов, некогда предложенный Pickering T, был модифицирован [72] следующим

образом (рисунок 4) [12]. Решающая роль при подозрении на скрытую АГ отводится СМАД. Руководство подвергает этот алгоритм сомнению на основании результатов всего одного исследования [71], что не вполне убедительно. СМАД имеет также некоторые преимущества в диагностике ГБХ [72].

Общеизвестно, что амбулаторное измерение АД весьма полезно для объективной оценки результатов лечения. Терапия под контролем СМАД или СКАД, как правило, менее “агрессивна”, что позволяет уменьшить частоту побочных эффектов (ПЭ) препаратов. Однако использование каждого из методов имеет свои особенности. Формальная информативность СМАД в оценке эффективности лечения превосходит информативность СКАД [41]. Это означает, что СМАД позволяет более четко зафиксировать имеющийся эффект, т. е. в данном плане более “чувствителен”. Чрезвычайно важным преимуществом СКАД является “жесткий” контроль АД посредством повторных измерений в воспроизводимых условиях в наиболее “уязвимый” утренний период времени, до приема очередной дозы препарата (схема 2). Не случайно при СКАД можно обнаружить высокую (33,4 %), распространенность “утренней” скрытой АГ [62,70]. Таким образом, по-видимому, в оценке эффективности лечения СКАД является более специфичным методом, чем СМАД [41,73]. Важным специфическим преимуществом СКАД является длительное наблюдение за уровнем АД. Это дает возможность выявить нестабильность антигипертензивного эффекта, которая может быть связана с пропуском приема очередных доз препарата, развитием толерантности к нему, ритмическими колебаниями уровня АД [25,42]. Необходимо еще раз отметить, что это преимущество СКАД проявляется при более длительном проведении исследования (≥ 1 мес.), чем это предусмотрено в Руководстве. СМАД не дает возможности столь частого контроля уровня АД. При сопоставлении результатов исходного и “результатирующего” СМАД возможно проявление такого ограничения метода как регрессия к среднему (склонность к спонтанной нормализации показателей при повторных измерениях). Поэтому в некоторых случаях бывает затруднительно точно решить, с чем связано регистрируемое с помощью СМАД снижение АД — с эффектом удачно подобранной АГТ или другими причинами (“привыкание” больного к процедуре, спонтанные ритмические колебания АД и др.). Упоминание о регрессии к среднему имеется в Консенсусе, но в таблице 6 Руководства отсутствует и заменено на менее удачную, “расплывчатую” формулировку. Вместе с тем, после получения убедительных данных о прогностическом значении результатов СМАД



Рис. 1 Роль амбулаторного АД в контроле эффективности терапии [57,61].

у больных при АГТ [74,75], данное ограничение метода представляется наиболее существенным в рассматриваемом аспекте.

Хорошее представление о современных “взаимоотношениях” двух методов амбулаторного измерения АД дают две статьи, опубликованные совсем недавно (август 2009г) в журнале *Hypertension*, написанные в жанре “pro и contra” весьма авторитетными специалистами в области измерения АД [72,76]. СКАД постепенно “вытеснит” СМАД из клинической практики, оставив за последним лишь специфическую область научных исследований [76]. Противоположная точка зрения — два метода являются взаимодополняющими; несмотря на возрастающую роль СКАД будет по-прежнему сохраняться в области, в которой при обследовании пациента предпочтительнее использовать СМАД [72].

Аргументация авторов в [76] кратко сводится к следующему. Авторы указывают на тот очевидный факт, что СКАД является более дешевым и доступным методом исследования по сравнению со СМАД. Следовательно, использование СМАД целесообразно только в тех областях, где оно дает важную с клинической и прогностической точек зрения информацию, недоступную при СКАД. В публикации сделана попытка поставить под сомнение некоторые, казалось бы, очевидные, преимущества СМАД.

Одной из прерогатив СМАД является оценка различных важных характеристик суточного профиля АД с доказанной прогностической значимостью: степени ночного снижения, вариабельности и, возможно, величины утреннего подъема АД. В то же время целесообразность клинического использования этих показателей вызывает споры ввиду отсутствия их общепринятых нормативов, а также убедительных доказательств того, что коррекция этих параметров при АГТ приведет к снижению риска ССО. Таким образом, эти дополнительные характеристики суточного профиля АД пока не “созрели” для включения в методически “строгие” рекомендации по АГ [6-8]. Можно добавить, что информативность подробного анализа результатов СМАД неизбежно снижается ввиду описанного феномена взаимозависимости показателей [77]. Более того, некоторые полезные сведения о динамических колебаниях АД могут быть получены на основании СКАД. В частности, недавно была показана прогностическая значимость вариабельности АД и ЧСС (day-to-day variability), вычисленной по результатам СКАД в отношении риска ССО [78]. Разумеется, эти специфические показатели нуждаются в дальнейшем изучении, однако не вызывает сомнения большая доступность получения этой информации по сравнению с “классическим” анализом вариабельности с помощью СМАД.

Важным преимуществом СМАД служит “способность” контролировать эффективность АГТ в периоды сут полностью (ночью) или частично (рабочий период, эпизоды физической активности) “недоступные для СКАД (рисунок 3). Особое значение имеет адекватный контроль АД в ночное время, что было подтверждено в крупном когортном исследовании [79]. В то же время во многих случаях СКАД является вполне достаточным “инструментом” для оценки эффективности лечения. В частности, повторные утренние домашние измерения АД могут дать представление о продолжительности действия назначенного препарата; об этом уже упоминалось выше (схема 2). Для количественной оценки равномер-

ности антигипертензивного эффекта с помощью СМАД используется коэффициент конечный эффект/пиковый эффект. Альтернативой этому показателю может быть коэффициент утро/вечер, вычисляемый по результатам СКАД (схема 2). Выше было указано, что на основании СКАД можно рассчитать также такой традиционный для СМАД показатель как индекс сглаживания [41]. Эти примеры демонстрируют возможности СКАД в тех областях, где использование СМАД считалось единственно возможным решением [76].

СМАД традиционно используется в клинико-фармакологических исследованиях т. к. дает значительно более объективную, чем офисные измерения АД, информацию о достигнутом антигипертензивном эффекте. Однако в крупных, популяционных исследованиях СКАД может оказаться наилучшим компромиссом между необходимостью точной оценки уровня АД и желательным сокращением затрат на обследование пациента.

Авторы цитируемой статьи [76] еще раз обращают внимание на важнейшие преимущества СКАД: возможность измерения АД в течение длительного времени и повышение приверженности больных лечению. СМАД, особенно повторные, плохо переносятся определенной частью пациентов, в то время как СКАД этими же пациентами, как правило, “приветствуется”. Наконец повысить привлекательность СКАД поможет целый ряд технических усовершенствований, в т.ч. системы телемониторинга.

Таким образом, СКАД может быть достойной альтернативой СМАД во многих случаях, даже в тех, где СМАД считается “методом выбора”: диагностика ГБХ и скрытой АГ, оценка вариабельности АД и продолжительности антигипертензивного эффекта. СКАД представляется оптимальным диагностическим методом на этапе первичного обследования больных без АГТ с подозрением на ГБХ или скрытую АГ. Это могут быть пациенты со значительной вариабельностью результатов традиционных измерений АД, с уровнем оФАД, близким к пороговым значениям, с несоответствием результатов традиционного измерения имеющейся картине ПОМ АГ и др.

Следовательно, “на долю” СМАД остается обследование тяжелых больных с высоким риском ССО, плохо контролируемой АГ, у которых важна тщательная оценка эффективности АГТ на протяжении всех 24 ч, в т.ч. в ночное время, а возможно, и анализ вариабельности АД. Интересно, что в период наиболее интенсивного изучения СМАД доминировала диаметрально противоположная точка зрения — метод показан, прежде всего, относительно нетяжелым больным с пограничным уровнем АД и выраженной тревожной реакцией на процедуру измерения [80]. СМАД может стать методом “второго выбора” в том случае, если результаты СКАД не дают четкого ответа на диагностические вопросы или если надежность результатов СКАД вызывает сомнение по техническим причинам.

Противоположной точки зрения придерживаются другие исследователи [72]. Прежде всего, они обращают внимание на огромное различие в количестве исследований, основанных на результирующих показателях состояния (out-come based trials), проведенных с использованием СМАД и СКАД. Прогностическое значение СМАД подробно изучено в общей популяции, у пациентов с диагнозом АГ, основанным на офисных измерениях, у пожилых,

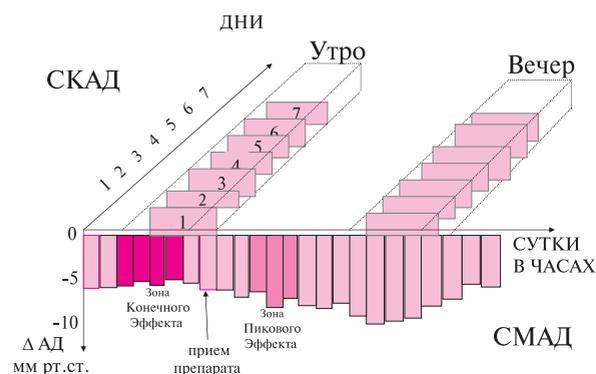


Рис. 2 Возможности СМАД И СКАД в оценке антигипертензивного эффекта [41,61].

а также в специфических условиях (СД, цереброваскулярная болезнь, резистентная АГ). Представлена таблица, содержащая внушительный перечень таких исследований, в которых “конечными точками” служили только ССО (фатальные и нефатальные). Такая многообразная доказательная база свидетельствует о возможности самого широкого использования СМАД. Напротив, прогностическое значение СКАД по аналогичным строгим критериям оценивалось лишь в 6 исследованиях, в основном в общей популяции. Только в одном случае изучался

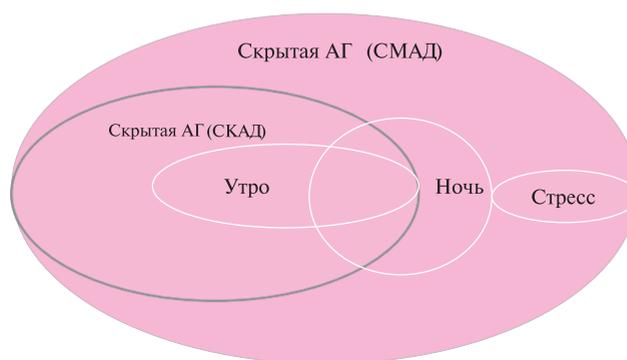


Рис. 3 Роль СМАД и СКАД в диагностике скрытой АГ [70].

прогноз пациентов с клиническим диагнозом “АГ” [21], а ведь, прежде всего именно на основании таких исследований можно делать выводы о практическом использовании того или иного метода измерения АД.

Обращает на себя внимание такой фактор, как влияние АГТ на результаты длительных проспективных наблюдений [72]. Надо отметить, что часть таких исследований по изучению прогностического значения СМАД проводили у леченных больных или носили “смешанный” характер (леченные и нелеченные пациенты). Влияние АГТ может весьма

Таблица 2

Сравнительная характеристика трех методов измерения АД [5, 68]

	Клиническое измерение	СМАД	СКАД
Общая характеристика	Подвержено тревожной реакции	Измерения при различных уровнях физической и интеллектуальной активности	Измерения в относительно стабильных условиях
Погрешность измерений	Весьма вероятна	Маловероятна	Возможна
Количество измерений	Небольшое	Большое	Достаточно большое
Воспроизводимость результатов	Низкая	Высокая	Высокая
Оценка циркадных колебаний и вариабельности АД	Невозможна	Возможна	Возможна в ограниченном объеме в дневное время
Оценка ночного АД	Невозможна	Возможна	Невозможна
Использование для длительного контроля за уровнем АД	Невозможно	Невозможно	Возможно
Оценка эффективности АГП	Серьезно затруднена ввиду тревожной реакции больного, “эффекта плацебо”, феномена регрессии к среднему	Может быть затруднена ввиду феномена регрессии к среднему	Возможна
Формальная информативность в оценке эффективности лечения	Уступает СМАД	Наибольшая	Уступает СМАД
Оценка равномерности эффекта препаратов	Невозможна	Возможна	Возможна в ограниченном объеме
Обследование больных, резистентных к АГТ	Не дает результата	Возможно	Возможно
Диагностика ГБХ	Невозможна	Возможна	Возможна
Выявление скрытой АГ, СНЛ	Невозможно	Возможно	Иногда возможно
Повышение приверженности больного лечению	Неясно	Неясно	Возможно
Экономия средств при лечении больных АГ	—	Возможна	Возможна
Прогностическая ценность	Малая	Высокая	Высокая
Корреляционная связь с признаками ПОМ АГ	Слабая	Сильная	Сильная

существенно изменить суточный профиль (СП) АД и результаты наблюдения. Стандартная статистическая процедура “поправки” на АГТ убеждает не всех специалистов. Однако, как минимум, 9 крупных проспективных исследований были проведены именно у больных без АГТ во время СМАД. Учитывая большой общий размер выборки в этих исследованиях, можно сделать вывод о важной роли СМАД в стратификации риска у больных АГ без АГТ. Напротив, исследований по изучению прогностического значения СКАД только у больных без АГТ до настоящего момента не проводилось. Из этого вытекает приоритетная роль СМАД в исходном обследовании пациентов с АГ, тактику ведения которых еще предстоит разработать [72].

Определенное значение для сравнительной характеристики двух методов имеют те немногочисленные исследования, в которых напрямую сравнивалась их прогностическая ценность, в т.ч. корреляционная связь с признаками ПОМ. В настоящее время небольшое предпочтение можно отдать СМАД, в особенности, если при анализе данных учитываются показатели ночного АД (Руководство) [20,81].

В статье анализируются возможности СМАД и СКАД в диагностике скрытой АГ. В принципе, оба метода весьма информативны. Однако при использовании лишь СКАД есть риск “пропустить” часть пациентов со скрытой АГ, например, с повышенным ночным АД (рисунок 3). Поэтому авторы считают в целом обоснованным алгоритм совместного использования двух методов измерения АД (рисунок 4), в т.ч. такие его особенности как приоритетная роль СМАД при подозрении на скрытую АГ и “перепроверка” нормальных результатов СКАД с помощью СМАД. Напротив, сомнения вызывает целесообразность немедленного назначения АГП лицам с повышенным уровнем АД по данным СКАД; АД > 135/85 мм рт.ст. — такую рекомендацию обосновывают якобы повышенным риском ССО у этих пациентов. Выше уже упоминалось, что СКАД до настоящего времени не изучался в исследованиях, основанных на результирующих показателях состояния (outcome based trials) у больных без АГТ в период СКАД. Однако, давно известно, что прогностическое значение “результатирующих” (полученных на фоне АГТ) данных, выше, чем исходных [82–84]. Поэтому к рекомендации немедленного назначения лечения пациентам с повышенным уровнем домашнего АД следует относиться с осторожностью до получения результатов специального, рандомизированного исследования, строго доказывающего преимущества АГТ у таких лиц, и уточнения “терапевтических” пороговых уровней СКАД (см. выше).

СМАД также позволяет точнее диагностировать ГБХ [72]. В частности, использование строгих диагностических критериев в исследовании PAMELA [85] позволило избежать недооценки истинного уровня АД у пациентов — в категорию “ГБХ” попали только лица с относительно низким риском ССО. Результаты же немногочисленных исследований прогностического значения ГБХ, установленной на основании СКАД противоречивы.

Обращают также внимание на такие важные характеристики СП АД как степень ночного снижения и вариабельность [72]. В настоящее время отсутствует точное представление об их прогностическом значении. В частности не ясно — способствует ли “коррекция” этих показателей при помощи АГТ уменьшению риска ССО. Тем

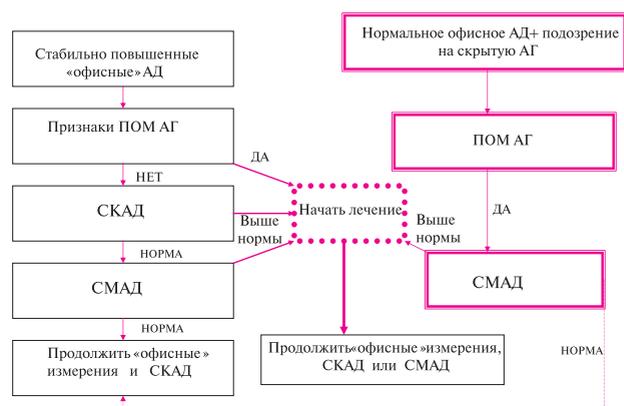


Рис. 4 Алгоритм совместного использования трех методов измерения АД при ведении больных АГ [12].

не менее, более подробный анализ СП АД может внести вклад в стратификацию риска при начальном обследовании пациентов с АГ.

Таким образом, СКАД и СМАД следует расценивать как взаимодополняющие методы. В практической работе надо стремиться к тому, чтобы использовать самые сильные стороны двух способов амбулаторного измерения АД. СМАД представляется незаменимым для исходной оценки состояния больных АГ до назначения АГТ. У этих больных 24-часовое измерение АД позволит уточнить риск ССО и обоснованность АГТ, что особенно важно при уточнении диагноза ГБХ [72]. В то же время СКАД незаменим для длительного наблюдения за пациентами, уже получающими АГТ, аналогично контролю гликемии у больных СД.

Таковы две точки зрения на перспективы использования СМАД и СКАД в будущем. Мнение Verdecchia P, et al. представляется более обоснованным и “взвешенным”. Однако только дальнейшие проспективные исследования (особенно результатов СКАД, у больных без АГТ, а также различных показателей СП АД) позволят уточнить, кто был прав.

Заключение

Таким образом, новое Руководство по СКАД содержит тщательно отобранную подробную информацию об этом важном для обследования пациентов с АГ диагностическом методе. Особую ценность представляют общая характеристика и исчерпывающее описание технологических сторон СКАД. Большое значение имеет раздел “Особые показания к проведению контроля АД в домашних условиях”, в котором даны сведения об особенностях СКАД у отдельных категорий пациентов: дети, пожилые больные, лица с избыточным весом, аритмиями, беременные и др. Этот раздел значительно расширен по сравнению с Консенсусом. В Руководстве подробно обоснованы преимущества использования СКАД в научных исследованиях (Сводка данных 12). Прежде всего, следует отметить в данном аспекте высокую воспроизводимость данных СКАД, возможность оценки АД в течение длительного периода времени, доступность метода для эпидемиологических исследований. Хочется призвать к более широкому использованию СКАД в отечественных научных исследованиях, в т.ч. диссертационных. Методика анализа результатов СКАД, по сравнению со СМАД, не столь разработана, что открывает интересные возможности для поиска.

Возможно, не все в новом Руководстве бесспорно, в частности, некоторая информация, содержащаяся в таблицах и сводках данных. Представляется, что авторы несколько переоценили клиническое значение СКАД. Однако важно отметить, что даже специалисты, скептически относящиеся к “универсальному” использованию СКАД [25,72], признают приоритет этого метода в длительном наблюдении за больными, принимающими АГП. СМАД для контроля АГТ предлагается использовать только в особо

проблемных ситуациях: подозрение на резистентность к лечению, эпизоды гипотонии и др. К этому следует привлечь особое внимание отечественных клиницистов.

Выход русского перевода Руководства, несомненно, повысит интерес российских врачей к СКАД пациентами, поможет преодолеть до сих пор сохраняющийся по отношению к этому методу скептицизм, что будет способствовать в итоге повышению качества обследования и лечения больных АГ в России.

Литература

1. Ayman P, Goldshine A.D. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension. The difference between clinic and home readings before treatment. *Am J Med Sci* 1940; 200: 465-74.
2. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5 (1): 93-8.
3. O'Brien E., Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
4. O'Brien E. Replacing of mercury sphygmomanometers. *BMJ* 2000; 320: 815-8.
5. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J Hypertens* 2000; 18: 493-508.
6. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1005-87.
7. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
8. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
9. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2000; 26: 1505-30.
10. Руководство Европейского Общества по Артериальной гипертензии по контролю артериального давления в домашних условиях: итоговый отчет Конференции Второго Международного Консенсуса по контролю артериального давления в домашних условиях. *Артериальная гипертензия* 2009; 1: 4-41.
11. Recommendations for Blood Pressure Measurements in Humans and Experimental Animals. Part I: Blood Pressure Measurement in Humans. A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American heart association council on high blood pressure research. *Circulation* 2005; 111: 697-716.
12. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
13. Staessen JA, Thijs L, Fagard G, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-46.
14. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45: 240-5.
15. Kleinert HD, Harshfield GA, Pickering TG, et al. What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension* 1984; 6: 574-8.
16. Verdecchia P, Bentivoglio M, Provenienza M, et al. Reliability of home self-recorded arterial pressure in essential hypertension in relation to the stage of the disease. In: "Blood pressure recording in the management of hypertension. Rome: Pozzi 1985; 40-2.
17. Abe H, Yokouchi M, Saitoh F, et al. Hypertensive complications and home blood pressure measured in the doctor's office. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 661-9.
18. Jamerson KA, Schork N, Julius S. Effect of home blood pressure and gender on estimates of the familiar aggregation of blood pressure. The Tecumseh Blood Pressure Study. *Hypertension* 1992; 20: 314-8.
19. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16: 971-7.
20. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53.
21. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of masked hypertension detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342-9.
22. Tsunoda S, Kawano Y, Horio T, et al. Relationship between home blood pressure and longitudinal changes in target organ damage in treated hypertensive patients. *Hypertens Res* 2002; 25: 788-94.
23. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health* 2009; 9(1): 293.
24. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: blood pressure measurement. Part II: Conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001; 322: 1043-7.
25. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цанареишвили Е.В., Гorieва Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Москва 2007; 72 с.
26. Parati G, Asmar R, Stergiou GS. Self blood pressure monitoring at home by wrist devices: a reliable approach? *J Hypertens* 2002; 20: 573-8.
27. O'Brien E, Waeber B, Parati G, et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322: 531-6.
28. Logan AG, Dunai A, McIsaac WJ, et al. Attitudes of primary care physicians and their patients about home blood pressure monitoring in Ontario. *J Hypertens* 2008; 26: 446-52.
29. Tisler A, Dunai I, Keszei A, et al. Primary-care physicians views about the use of home/self blood pressure monitoring: nationwide survey in Hungary. *J Hypertens* 2006; 34: 1729-35.
30. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83.
31. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens* 2007; 25: 1590-6.
32. Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prediction of stroke by home «morning» versus «evening» blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 48: 737-43.
33. Mengden T, Chamontin B, Phong CN, et al. User procedure for self-measurement of blood pressure, first International Consensus

- Conference on Self Blood Pressure Measurement. *Blood Press Monit* 2000; 5: 111-29.
34. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. How many times should blood pressure at home for better prediction of stroke risk? Ten -year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004; 22: 1099-104.
 35. Stergiou GS, Skeva II, Zoubaki AS, Mountokalakis TD. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 1998; 16:725-31.
 36. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzaru AP, et al. Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. *Am J Hypertens* 2002; 15: 101-4.
 37. Stergiou GS, Parati G. The optimal schedule for self-monitoring of blood pressure by patients at home. *J Hypertens* 2007; 25: 1992-7.
 38. Imai Y, Obara T, Okubo T. How many times should we ask subjects to measure blood pressure at home on each occasion. *J Hypertens* 2007; 25: 1987-91.
 39. Цагареишвили Е.В., Ощепкова Е.В., Буниатян М.С. и др. Эффект "первого измерения" при самоконтроле АД больными гипертонической болезнью. Научно-практическая конференция "Пути снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний". Москва 2003; 63 с.
 40. Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Рогоза А.Н. Метод самоконтроля артериального давления (возможности и ограничения). *Cons med* 2006; 11: 52-5.
 41. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Платонова Е.В., Деев А.Д. Сравнительная информативность трех методов измерения артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваск тер профил* 2007; 4: 5-12.
 42. Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Рогоза А, Н. Новые возможности метода самоконтроля артериального давления в оценке его ритмических изменений и эффективности антигипертензивной терапии. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов* 2008; 3: 65-70.
 43. Thijs L, Staessen J, Celis H, et al. Reference values of self-recorded blood pressure. A meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med* 1998; 158: 481-8.
 44. Thijs L, Staessen J, Celis H, et al. Self-recorded blood pressure in normotensive and hypertensive patients: a meta-analysis of individual patient data. *Blood Press Monit* 1999; 4: 77-86.
 45. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377-90.
 46. Saito S, Asayama K, Ohkubo T, et al. The second progress report on the Hypertension Objective treatment based on measurements by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) study. *Blood Press Monit* 2004; 9: 243-7.
 47. Fujiwara T, Nishimura T, Ohkubo T, Imai Y. Rationale and design of (HOMED-BP) Study: hypertension objective treatment based on measurements by electrical devices of blood pressure study. *Blood Press Monit* 2002; 7: 77-82.
 48. Staessen JA, Den HE, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 955-64.
 49. Verberk W, Kroon AA, Lenders JW, et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007; 50: 1019-25.
 50. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, et al. Task Force V: White coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999; 4: 333-41.
 51. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). *Кардиоваск тер профил* 2008; 6 (приложение 2): стр. 3-32.
 52. Platonova EV, Deev AD, Gorbunov VM, et al. Home blood pressure measurements in elderly patients: prevalence and predictors of isolated office and ambulatory hypertension. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 4): S411.
 53. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "Masked" hypertension and "White-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *JACC* 2005; 46: 508-15.
 54. Fagard RH, Cornelissen A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25: 2193-8.
 55. Palatini P. Masked hypertension: how can the condition be detected? *Blood Press Monit* 2004; 9: 297-9.
 56. Verberk WJ, Kessels AGH, de Leeuw PW. Prevalence, causes and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008; 21: 969-75.
 57. Горбунов В.М., Смирнова М.И. Современные проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии: скрытая неэффективность лечения и "гипертония белого халата". *РФК* 2009; 3: 76-82.
 58. Vanegas JR, Segura J, Sobrino J, et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007; 49: 62-8.
 59. Горбунов В.М., Смирнова М.И., Андреева Г.Ф. и др. Распространенность и предикторы скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии при использовании различных препаратов. *Кардиология* 2009; 2: 32-7.
 60. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* 2003; 8: 181-5.
 61. Горбунов В.М. Использование СМАД для оценки эффективности антигипертензивной терапии. *ДЕКОМ* 2006; 48 с.
 62. Oikawa T, Obara T, Ohkubo T, et al. Characteristics of resistant hypertension determined by self-measured blood pressure at home and office blood pressure measurements: the J-HOME study. *J Hypertens* 2006; 24: 1737-43.
 63. Alsuwaida A, Parkes R, So J, et al. High prevalence of masked hypertension in treated hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2006; 17 (3): 326-37.
 64. Pickering TG, Kario K. Masked hypertension a review. *Hypertens Res* 2007; 30:479-88.
 65. Зайцев В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult. *Психолог ж* 1981; 2(3): 118-23.
 66. Горбунов В.М., Смирнова М.И., Андреева Г.Ф., Деев А.Д. Влияние спираприла на показатели клинического и амбулаторного артериального давления и их соотношение у больных артериальной гипертензией. *РКЖ* 2009; 1: 57-61.
 67. Rizzoni D, Castellano M, Muiesan ML, et al. Beyond trough: peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997; 6: 110-5.
 68. Горбунов В.М. Некоторые вопросы практического использования суточного мониторирования артериального давления. *Клиницист* 2008; 3: 30-40.
 69. Verberk W, Kroon AA, Kessels AG, et al. The optimal scheme of self blood pressure measurement as determined from ambulatory blood pressure recordings. *J Hypertens* 2006; 24: 1541-8.
 70. Kario K. Early morning risk management in hypertension. *Current Medicine Group Ltd.*, 2005, 68 pp.
 71. Stergiou GS, Alamara CV, Skeva II, Mountokalakis TD. Diagnostic value of strategy for the detection of white coat hypertension based on ambulatory and home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 85-9.
 72. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Home blood pressure measurements will not replace 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2009; 54: 188-95.
 73. Martinez MA, Sancho T, Garcia P, et al. Home blood pressure in poorly controlled hypertension: relationship with ambulatory blood pressure and organ damage. *Blood Press Monit* 2006; 11: 207-13.
 74. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic

- value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.
75. Dolan E, Stanton AV, Thom S, et al. on behalf of the ASCOT investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients — an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009; 27: 876-85.
76. Parati G, Omboni S, Bilo G. Home blood pressure measurements will increasingly replace ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 181-7.
77. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваск тер профил* 2003; 1: 17-25.
78. Parati G, Bilo G. Clinical relevance of day-to-day blood pressure and heart rate variability: new information from home self-measurements. *Hypertension* 2008; 52: 1006-8.
79. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. International Database of Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219-29.
80. Staessen JA, Beilin L, Parati G, et al. Task Force IV: Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1999; 4: 319-31.
81. Stergiou GS, Argyraki KK, Moysakis I, et al. Home blood pressure is as reliable as ambulatory blood pressure in predicting target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 2007; 20: 616-21.
82. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol in the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3: 379-92.
83. Isles CG, Walker LM, Beevers GD, et al. Mortality in patients in the Glasgow blood pressure clinic. *J Hypertens* 1986; 4: 14156.
84. Bulpitt CJ, Beevers GD, Butler A, et al. Treated blood pressure, rather than pretreatment, predicts survival in hypertensive patients: a report from DHSS hypertension care computing project. *J Hypertens* 1988; 6: 627-32.
85. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377-90.

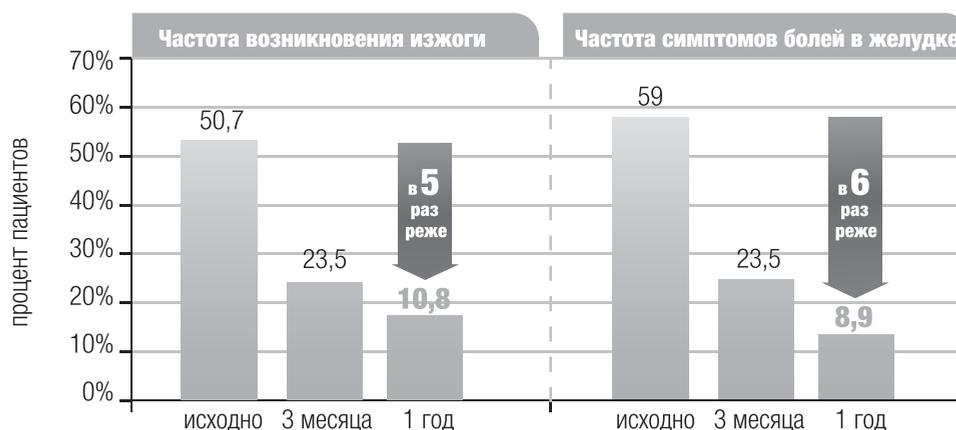
Поступила 18/03-2010



ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио) 	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	При длительной терапии: на 72% достоверно снижает количество жалоб на изжогу, на 81% уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения ¹
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск язвеногенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть в 40 раз больше ² Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы ³
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска ⁴

АСПИРИН® КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК¹



¹ Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003, 92: 501-21. ² Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998, 11:205-16. ³ Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993, 15(2):314-20. ⁴ Banoub DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002, 36(1):163-6.