

Динамика распространенности ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в женской популяции Тюмени: пятилетний мониторинг

Е. В. Акимова^{1,2}, В.А. Кузнецов¹, В.В. Гафаров², В.Ю. Смазнов¹

¹Филиал ГУ НИИК ТНЦ СО РАМН «Тюменский кардиологический центр». Тюмень, Россия;

²Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в Сибири СО РАМН и ЯНЦ РАМН и Правительства Республики Саха. Якутск, Россия

Coronary heart disease and arterial hypertension prevalence dynamics in Tumen female population: five-year monitoring

E.V. Akimova^{1,2}, V.A. Kuznetsov¹, V.V. Gafarov², B.Yu. Smaznov¹

¹Tumen Cardiology Center, Cardiology Research Institute, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tumen, Russia; ²Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology in Siberia, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; Yakutsk Research Center, Russian Academy of Medical Science; Sakha Republic Government. Yakutsk, Russia.

Цель. Изучить динамику распространенности ишемической болезни сердца (ИБС), систолической и диастолической артериальной гипертензии (САГ и ДАГ) в средних возрастных группах у женщин г. Тюмени по данным двух кардиологических скринингов.

Материал и методы. На основе избирательных списков жителей одного из административных округов г. Тюмени в диапазоне пять лет были сформированы две репрезентативные выборки, соответственно 25-64 года — 1000 женщин (отклик 81,3%) и 35-54 года — 500 женщин (отклик 78,6%).

Результаты. Распространенность ИБС в открытой популяции г. Тюмени среди женщин составила 13,2%. За пятилетний период мониторинга в популяции отмечался рост распространенности ИБС по расширенным критериям за счет «возможных» форм, распространенности изолированной САГ и снижение распространенности ДАГ в возрасте 45-54 лет.

Заключение. Изменения популяционного здоровья в определенные временные отрезки, зависящее от социально-экономических, экологических, поведенческих факторов в каждый период времени и в каждой отдельно взятой популяции требуют проведения специфических, эпидемиологически обусловленных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, мониторинг, женская популяция, тюменская популяция, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Aim. To study prevalence dynamics for coronary heart disease (CHD), systolic and diastolic arterial hypertension (SAH, DAH) in middle-aged Tumen women, according to the two cardiology screening data.

Material and methods. Based on electorate lists of one Tumen City administrative district, two representative samples were formed, with a five-year interval: 1000 females aged 25-64 years (response rate 81,3%) and 500 females aged 35-54 years (response rate 78,6%).

Results. CHD prevalence in open Tumen city female population was 13,2%. During five-year monitoring period, CHD prevalence had increased, due to “possible” forms, increased isolated SAH and decreased DAH rates in 45-54-year-olds.

Conclusion. Population health changes over time, linked to socio-economical, ecological, and behavioral factors, are to be addressed with time- and population-specific, epidemiologically based preventive measures.

Key words: Epidemiological study, monitoring, female population, Tumen population, coronary heart disease, arterial hypertension.

По результатам большинства проспективных исследований на территории России и бывшего СССР, даже при наличии благоприятных изменений в профиле риска, выявлена отрицательная динамика заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) [1-4]. В 2000г в стране смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди женщин составила 65% от общей смертности [5]. По данным исследования Российских липидных клиник женщины, страдающие ИБС, имели продолжительность жизни на 11 лет меньше, чем не имеющие этого диагноза. Вклад этого показателя в смертность от ИБС у женщин составил 38,3% [6].

Как показывают результаты крупномасштабных, популяционных исследований, связь артериального давления (АД) с риском развития ССЗ устойчива и не зависит от пола и других характеристик популяции [7]. По данным других авторов, прогноз у женщин с артериальной гипертензией (АГ) в отношении риска развития ИБС, общей смертности и смертности от ССЗ лучше, чем у мужчин, страдающих теми же заболеваниями. Среди возможных причин этого называют низкую распространенность других факторов риска (ФР) у женщин, отличия гормонального статуса, а также реакции на стрессы [8].

Смертность от ИБС, мозгового инсульта и общая смертность у мужчин и женщин определяется главным образом величиной систолического АД (САД) [9]. Фремингемское исследование показало, что САД служит более точным предиктором сердечно-сосудистой летальности, чем диастолическое АД (ДАД); риск сердечно-сосудистой смерти особенно высок у женщин с изолированной систолической АГ (ИСАГ) — в 4,7 раза выше, чем у нормотоников [10,11].

Цель исследования — изучение динамики распространенности ИБС, САГ и диастолической АГ (ДАГ) в средних возрастных группах у женщин г. Тюмени по данным двух кардиологических скринингов.

Материал и методы

На основе избирательных списков жителей Центрального административного округа г. Тюмени последовательно были сформированы две репрезентативные выборки женщин, стратифицированные по возрасту методом случайного отбора. Первая выборка на открытой популяции 25-64 лет состояла из 1000 женщин; скрининг

1996г был проведен с откликом 81,3%. Вторую выборку 35-54 лет составили 500 женщин; на скрининг 2001г откликнулись 78,6%.

Процедура обследования на кардиологических скринингах кроме паспортных данных, анамнеза, изучения профиля ФР ИБС включала опрос на стенокардию напряжения (СН) и регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) покоя. Запись ЭКГ покоя производилась в 12 стандартных отведениях на трехканальном аппарате фирмы «Хелиге». По опроснику ВОЗ на СН и результатам кодирования по Миннесотскому коду (МК) были выделены следующие подгруппы лиц с ИБС: «определенный» инфаркт миокарда (ИМ) — коды 1-1, 1-2 (кроме 1-2-8); СН, установленная на основании положительного ответа на опросник ВОЗ (учитывались только строгие критерии); безболевого ИБС — БИБС (отличная от ИМ и СН — коды 4-1,2, 5-1,2 при отсутствии кодов 3-1, 3-3). Перечисленные подгруппы входили в категорию «определенная» ИБС (ОИБС). Одновременно выделяли подгруппы, объединенные в категорию «возможная» ИБС (ВИБС): «возможный» ИМ (ВИМ) — коды 1-3, 1-2-8 и документированный ИМ в анамнезе; «возможная ишемия» миокарда (ВИМ) — коды 4-3, 5-3; ишемия с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) — коды 4-1,2, 5-1,2 с 3-1 или 3-3; аритмическая форма — коды 7-1, 6-1,2, 8-3 (последний учитывался при отсутствии порока сердца и тиреотоксикоза) [12].

Измерения АД проводились ртутным сфигмоманометром дважды на правой руке в положении пациента сидя с точностью до 2 мм рт.ст. АД оценивалась по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 и определялась как состояние, при котором САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. у лиц, не получающих антигипертензивную терапию в данный момент. Диагностировали ДАГ при ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и ИСАГ при САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. [13].

Результаты и обсуждение

ИБС в открытой женской популяции была выявлена в 13,2% случаев (таблица 1). Распространенность ИБС по строгим критериям среди женщин составила две трети всех случаев ИБС; при минимальных значениях в молодом возрасте показатель достоверно увеличивался в пятом и шестом десятилетиях жизни. СН отмечалась у женщин в 5,1% случаев, превалируя в старших возрастных группах. Категории МК класса 1 у женщин имели место в 0,8% случаев, не встречались в возрасте 25-34 лет, к шестому десятиетию жизни их распространенность возросла до 2,0%. В тюменской популяции отмечено значимое увеличение с возрастом частоты распространения БИБС, начиная с возрастной категории 45-54 лет.

ВИБС в популяции встречалась в 1,5 раза реже ОИБС и составила 4,8%; из градаций ВИБС наиболее часто встречалась ВИМ (таблица 1).

Таким образом, в женской популяции г. Тюмени наблюдалась высокая частота распро-

странения ИБС, для которой по структуре было характерно преобладание «определенных» форм над «возможными»; что соответствовало результатам исследований в других регионах с высокой степенью эпидемиологического неблагополучия [1-3]. Значимое увеличение частоты распространения ИБС по строгим критериям в пятом десятилетии жизни (на десятилетие раньше по сравнению с результатами других авторов [14]) указывало на необходимость изучения эпидемиологических условий в тюменской популяции, а также мониторинга распространенности ИБС и ее ФР в возрастных группах высокого риска.

Исходя из этого, закономерным явилось исследование повторного популяционного среза двух наиболее уязвимых в отношении развития ИБС возрастных групп. В результате этого в настоящем исследовании выявлена негативная ситуация в отношении динамики популяционного здоровья у женщин в средних возрастных группах.

За пятилетний период мониторинга по расширенным критериям среди женщин как молодого (35-44 лет), так и старшего возраста (45-54 лет) отмечена однонаправленная динамика увеличения распространенности ИБС: 3,6 — 9,0% ($p < 0,01$) и 21,0 — 33,0% ($p < 0,05$), соответственно.

Значимое увеличение частоты распространения ИБС по расширенным критериям у женщин было обусловлено достоверной динамикой распространенности ВИБС в целом и ВИМ (рисунок 1). Рост распространенности ВИМ по результатам двух скринингов зафиксирован как у женщин в возрасте 35-44 лет, так и в возрасте 45-54 лет; показатель увеличился в первом случае в 7,3 раза, во втором — в 2 раза, соответственно.

Вероятно, ухудшение популяционного здоровья у тюменских женщин в отношении ИБС небезосновательно: в обеих возрастных группах имелся рост распространенности ИСАГ, которая по современным представлениям оказывает наиболее выраженное влияние на риск развития ССЗ [7,9]. У женщин в возрасте 35-44 лет имела место динамика и других установленных ФР ИБС: увеличение регулярно курящих женщин и гипохолестеринемия (гипо-а-ХС), что, вероятно, и определило рост распространенности ИБС в популяции. В возрастной группе 45-54 лет, несмотря на разнонаправлен-

Таблица 1

Распространенность (%) ИБС по расширенным критериям среди женщин г. Тюмени 25-64 лет

Возраст, Число годы обследо- ванных ных	ОИБС				ВИБС										Итого по расшир. критер.						
	опред.ИМ		СН		БИБС		всего		Возмож.ИМ		ВИМ		Ишем. с ГЛЖ				Аритм. форма		всего		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%			абс	%	абс	%	
25-34	193	-	-	1	0,5	1	0,5	2	1,0	-	-	1	0,5	-	-	-	-	1	0,5	3	1,6
35-44	197	1	0,5	2	1,0	2	1,0	5	2,5	-	-	2	1,0	-	-	-	-	2	1,0	7	3,6
45-54	195	3	1,5	13	6,7***	8	4,1*	24	12,3***	-	-	14	7,2***	2	1,0	1	0,5	17	8,7***	41	21,0***
55-64	197	4	2,0	30	15,2***	11	5,6	45	22,8***	3	1,5	16	8,1	4	2,0	-	-	23	11,7	68	34,5***
25-64	782	8	1,0	46	5,9	22	2,8	76	9,7	3	0,4	33	4,2	6	0,8	1	0,1	43	5,5	119	15,2
.			0,8		5,1		2,5		8,4		0,3		3,7		0,6		0,1		4,8		13,2

Примечание: * — достоверность различий показателей между двумя последующими возрастными группами; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; • — стандартизованный по возрасту показатель (для стандартизации показателей использовалась возрастная структура городского населения страны в диапазоне 25-64 лет).

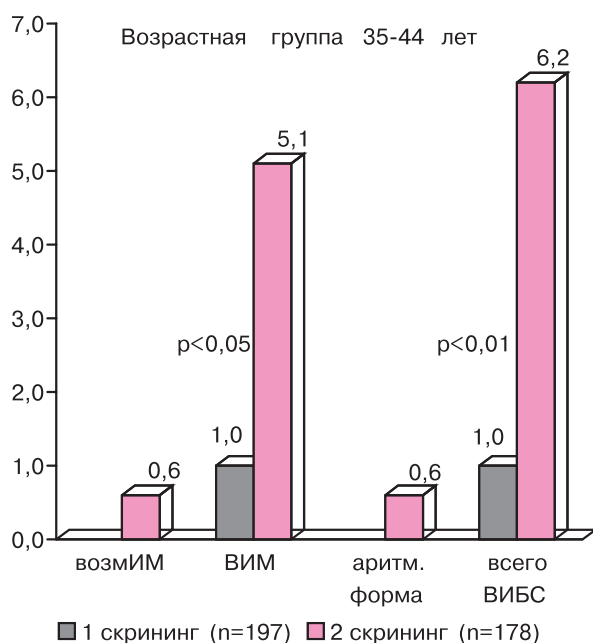
Таблица 2

Уровни САД и ДАД (мм рт.ст.) в открытой женской популяции г. Тюмени

Возраст, годы	Уровни АД						
	M	m	процентили, %				
			10	25	50	75	90
САД							
25-34	118,0	±2,0	100	108	118	126	134
35-44	124,8***	±2,1	108	114	124	134	143
45-54	137,8***	±2,9	111	120	136	151	165
55-64	153,4***	±3,1	128	135	151	165	189
25-64	133,7	±1,4	108	118	130	148	165
•	131,5	±1,5					
ДАД							
25-34	77,7	±1,3	67	71	77	83	90
35-44	82,3***	±1,3	70	75	82	90	93
45-54	89,0***	±1,7	75	80	89	95	104
55-64	92,7***	±1,6	80	85	92	100	110
25-64	85,5	±0,9	70	77	84	93	101
•	84,5	±0,9					

Примечание: * – достоверность различий показателей между двумя последующими возрастными группами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; • – стандартизованный по возрасту показатель (для стандартизации показателей использовалась возрастная структура городского населения страны в диапазоне 25-64 лет).

ную динамику ФР (при росте частоты ИСАГ достоверное снижение распространенности ДАГ), имелось идентичное младшей возрастной группе повышение частоты распространения тех же диагностических критериев ИБС. Одновременно, поскольку у женщин по результатам второго скрининга произошла благоприятная смена приоритета «определенных» и «возможных» форм ИБС в сторону последних, рекомендуемые профилактические мероприятия в указанных половозрастных группах могут быть более эффективны.



Распределение показателей САД и ДАД носило нормальный характер для женщин выбранной популяции. Крайние децили распределения по САД составили 108 и 165 мм рт.ст., соответственно, 10-процентная и 90-процентная отрезные точки по ДАД – 70 и 93 мм рт.ст., соответственно. По средним уровням и процентильному распределению наиболее низкие цифры САД и ДАД наблюдались у женщин в возрасте 25-34 лет (таблица 2).

Следовательно, по данным базового исследования популяционные характеристики САД

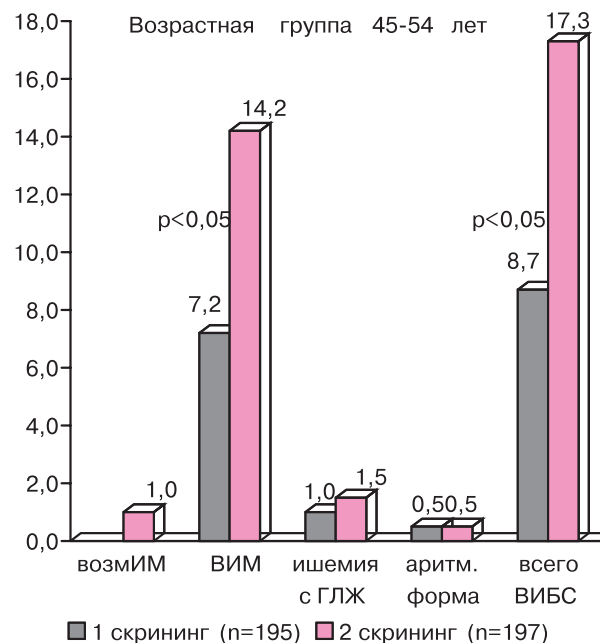


Рис. 1 Динамика частоты распространения ВИБС (%) у женщин г. Тюмени по возрастным десятилетиям.

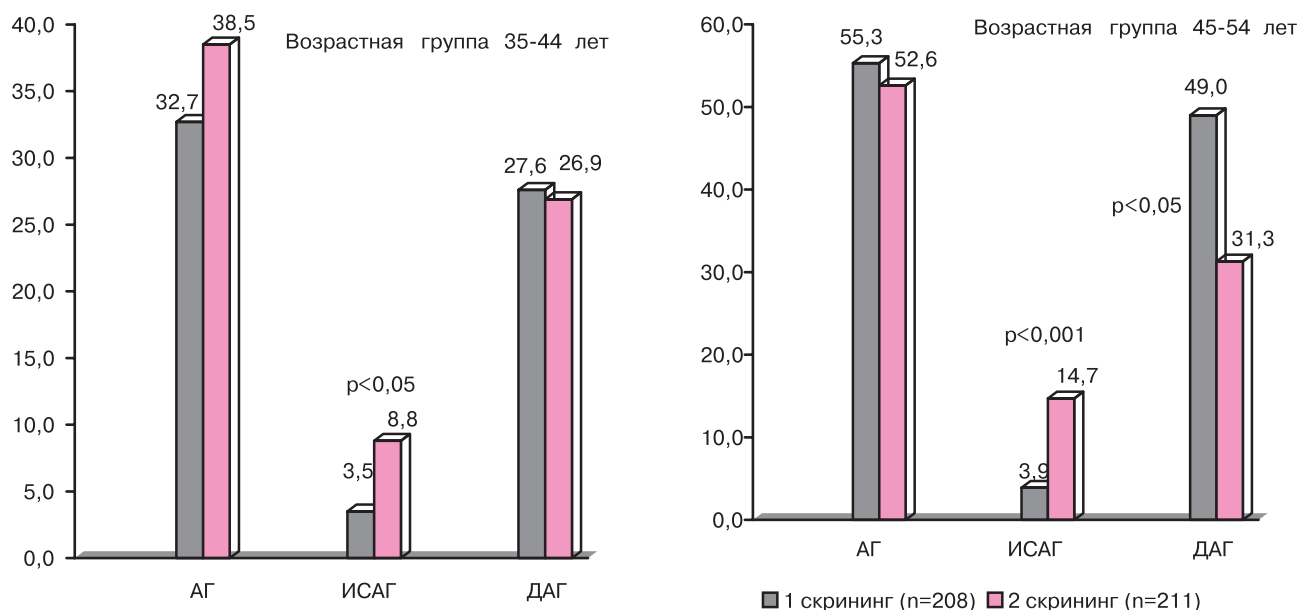


Рис. 2 Динамика частоты распространения АГ (%) у женщин г. Тюмени по возрастным десятилетиям.

имели сдвиг вправо в пределах нормального распределения, в результате чего в женской популяции г. Тюмени имела место высокая распространенность АГ и ИСАГ.

Анализ результатов настоящего исследования показал достаточно высокую частоту распространения АГ у женщин — 41,3%; показатель значительно нарастал на протяжении всего исследуемого возрастного периода. Распространенность ИСАГ в целом составила 5,2% и значительно нарастала с увеличением возраста в шестом десятилетии жизни — 3,9%-13,7% ($p < 0,001$). ДАГ (34,1%) у женщин достоверно увеличивалась на протяжении всего возрастного периода — 10,9%-27,6%-49,0%-61,5% ($p < 0,05$).

За пять лет наблюдения за популяцией женщин в возрастных группах 35-44 и 45-54 лет динамика распространенности АГ отсутствовала. В то же время, в обеих возрастных категориях наблюдалось достоверное увеличение частоты ИСАГ по расширенным критериям за пятилетний период мониторинга: от 3,5% до 8,8% ($p < 0,05$) у молодых женщин 35-44 лет и от 3,9% до 14,7% ($p < 0,001$) у женщин старшего возраста 45-54 лет. Одновременно среди женщин старшей возрастной категории наблюдалось достоверное снижение частоты ДАГ по расширенным эпидемиологическим критериям от 49,0% до 31,3% ($p < 0,05$) (рисунок 2).

Подобная негативная динамика распространенности АГ, и особенно ИСАГ, несмотря на низкую частоту ДАГ, является, согласно результатам нескольких исследований, наиболее

рискованной в плане развития сердечно-сосудистых осложнений [9,13]. Однако она вполне объяснима частотой распространения и динамикой поведенческих ФР ССЗ в женской популяции, результаты исследования которых не представлены в данной работе: особенно ростом распространения курения, а также разбалансированным рационом питания, более выраженным у женщин в возрасте 35-44 лет [15]. У женщин старшего возраста не выявлено значимых различий в динамике распространения курения за период мониторинга, а показатели, оценивающие рационы питания, не укладывались в допустимые нормы по большинству параметров, все же достоверно отличались от идентичных параметров у женщин молодого возраста не в пользу последних [15]; наряду с достоверным ростом частоты распространения ИСАГ имело место значимое снижение ДАГ за пятилетний период исследования. Анализируя полученные результаты, выявили отсутствие достаточных данных для объяснения тенденции к снижению распространенности ДАГ у женщин 45-54 лет, поскольку у них не было получено положительной динамики других, сопряженных с АГ, ФР за пятилетний период мониторинга. Однако, в соответствии с данными литературы [13,16-19], можно предположить влияние неустановленных ФР ССЗ, присутствие которых в тюменской популяции является предметом дальнейшего изучения.

Результаты мониторинга двух возрастных групп тюменской популяции женщин, с одной

стороны, настораживают в отношении негативной динамики распространенности ИБС и АГ в изучаемых половозрастных группах женщин за пятилетний период, с другой стороны, подтверждают, что изменения популяционного здоровья в определенные временные отрезки, зависящие от социально-экономических, экологических, поведенческих факторов, в каждый период времени и в каждой отдельно взятой популяции требуют проведения специфических, эпидемиологически обусловленных профилактических мероприятий.

Выводы

По результатам базового эпидемиологического исследования частота распространения ИБС в открытой популяции г. Тюмени составила 13,2% у женщин. При высокой распро-

страненности ОИБС в популяции по строгим критериям преобладала СН, по нестрогим критериям – ВИМ.

Динамика частоты распространения ИБС за пятилетний период показала рост распространенности ИБС по расширенным критериям среди женщин за счет «возможных» форм.

Популяционные характеристики САД в женской популяции г. Тюмени в возрасте 25-64 лет имеют сдвиг вправо в пределах нормального распределения, в результате чего имеет место высокая частота распространения АГ и ИСАГ.

Изменение ФР за пятилетний период показало рост частоты ИСАГ среди женщин 35-44 лет. В возрастной группе 45-54 лет зафиксирована разнонаправленная динамика ФР у женщин – рост частоты ИСАГ и снижение ДАГ.

Литература

1. Абина Е.А., Волож О.И., Солодкая Э.С. и др. Динамика распространенности ишемической болезни сердца и основных факторов риска у населения Таллинна 30-54 лет с 1984 по 1994 г. Кардиология 1997; 6: 13-8.
2. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск 2000; 284 с.
3. Блужас Й., Реклайтене Р., Тамошюнас А. и др. Распространенность ишемической болезни сердца и показатели смертности у населения Каунаса 35-64 лет по данным проспективного исследования. Кардиология 2002; 2: 72-5.
4. Никитин Ю.П., Федорова Е.Л., Малютин С.К. и др. Ишемическая болезнь сердца в женской популяции г. Новосибирска: результаты 7-летнего проспективного исследования. Кардиология 1998; 7: 12-5.
5. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5-9.
6. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам объединенной национальной представительной выборки): Автореф дисс докт мед наук. Москва 1999.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 10-5.
8. Corrao JM, Becker RC, Ockene IS, Hamilton GA. Coronary heart disease risk factors in women. Cardiology 1990; 77(Suppl. 2): 8-24.
9. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Профил заб укреп здор 2001; 4: 11-5.
10. Kannel W, Dauber T. Perspectives on systolic hypertension: The Framingham Study. Circulation 1980; 61: 1179-82.
11. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. Arch of Int Med 1993; 153: 598-615.
12. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний. ВОЗ. Женева 1984; 78 с.
13. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артер гиперт 2001; 7(1): 8-16.
14. Константинов В.В., Липовецкий Б.М., Плавинская С.И. и др. Клинико-эпидемиологический анализ стенокардии напряжения и атипичного болевого синдрома в популяции мужчин и женщин 20-69 лет, проживающих в Ленинграде. Тер архив 1985; 1: 31-5.
15. Акимова Е.В. Ишемическая болезнь сердца и ее факторы риска в Тюмени: распространенность, динамика, прогнозирование: Автореф дисс докт мед наук. Томск 2003.
16. Sleight P. Isolated systolic hypertension: the WISHE study. Eur Heart J Suppl 1999; 1: 17-20.
17. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. Arch Fam Med 1997; 6: 43-9.
18. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. N Engl J Med 1998; 339: 1957-63.
19. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Психология здоровья населения в России. Новосибирск 2002; 359 с.

Поступила 21/11-2005

Принята к печати 09/02-2006

Семейные ассоциации факторов риска ишемической болезни сердца у подростков

Д.В. Денисова, С.В. Буракова, Л.Г. Завьялова

НИИ терапии Сибирского отделения РАМН. Новосибирск, Россия

Family associations of coronary heart disease risk factors in adolescents

D.V. Denisova, S.V. Burakova, L.G. Zavyalova

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

Цель. Изучить частоту и семейные ассоциации классических факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) у подростков 14-17 лет и их родителей.

Материал и методы. Проведены 4 популяционных исследования подростков 14-17 лет. Были обследованы 2569 человек (1214 мальчиков, 1355 девочек). В программу обследования входили: анкетирование, двукратное измерение артериального давления (АД), антропометрия, биохимический анализ крови (общий холестерин – ОХС, ХС липопротеидов высокой плотности, триглицериды). Среди родителей этих детей проведен почтовый опрос, касающийся их антропометрических данных, АД, физической активности (ФА) и курения. У 98 матерей и 38 отцов подростков с гиперхолестеринемией (ГХС) было выполнено биохимическое исследование крови на липиды.

Результаты. Выявлена семейная агрегация повышенных уровней АД, особенно по материнской линии. Обнаружены достоверные ассоциации избыточной массы тела (МТ), оцененной по индексу МТ, у родителей и их детей, в большей степени – по отцовской линии. Курение среди девочек-подростков регистрировалось в 4 раза чаще, чем среди матерей. В курящих семьях дети-подростки курили вдвое чаще, чем в некурящих. Отмечена высокая частота сниженной ФА среди подростков и их родителей, особенно среди девочек. Обнаружены ассоциации повышенных уровней ОХС у родителей и подростков, в большей степени у девочек.

Заключение. Данные о семейной агрегации ФР ИБС диктуют необходимость обследования и профилактического вмешательства на семейном уровне при обнаружении ФР хотя бы у одного из членов семьи.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска, подростки, родители, семейные ассоциации.

Aim. To investigate prevalence and family associations of traditional coronary heart disease (CHD) risk factors (RF) in adolescents aged 14-17 years and their parents.

Material and methods. Four population surveys of 14-17-year-old adolescents have been performed. In total, 2569 individuals were examined (1214 boys and 1355 girls). The examination included: questionnaire survey, double blood pressure (BP) measurement, anthropometry, biochemical blood assay (total cholesterol, TCH; high-density lipoprotein CH, HDL-CH; triglycerides, TG). The participants' parents took part in postal survey (standard questionnaire included questions on anthropometric data, BP, physical activity (PA), and smoking). In 98 mothers and 38 fathers of adolescents with hypercholesterolemia (HCH), lipid profile was assessed.

Results. Family association of BP increase, especially for mother-child line, was observed. Family association of increased body mass index (BMI) was greater for father-child line. Adolescent girls smoke four-fold as often as their mothers. In smoking families, adolescents smoke twice as often as in non-smoking ones. Low PA was prevalent both in adolescents and their parents, especially in girls. The association of increased TCH levels in parents and adolescents, especially in girls, was registered.

Conclusion. Data on CHD RF family association point to the need for family-level examination and preventive intervention, if RF have been identified in at least one family member.

Key words: Risk factors, coronary heart disease, adolescents, parents, family associations.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важнейшей причиной заболеваемости и смертности трудоспособного населения России. Исследования последних десятилетий показали, что основные факторы риска (ФР) развития ИБС, такие, как дислиппротеидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), курение, избыточная масса тела (МТ) и гиподинамия, зачастую формируются уже в детском и особенно в подростковом возрасте, обладая высокой устойчивостью и прогностической значимостью для дальнейшей жизни [1,2]. Ряд исследователей указывают на семейную агрегацию ФР ИБС, которая обусловлена как общими внешними условиями — питанием, семейными стереотипами образа жизни, так и генетическими факторами — «ассортативность», наследственная предрасположенность [3,4]. Эти данные позволяют сконцентрировать профилактические усилия на семьях с высоким уровнем риска раннего развития ИБС.

Цель исследования — изучить частоту и семейные ассоциации классических ФР ИБС у подростков 14–17 лет и их родителей.

Материал и методы

В течение 15 лет (1989–2003 гг.) проведены 4 популяционных обследования случайных репрезентативных выборок подростков 14–17 лет — учащихся старших классов школ одного из типичных районов г. Новосибирска. Всего обследованы 2569 человек (1214 мальчиков, 1355 девочек). Программа включала в себя опрос подростков по стандартной анкете с вопросами о физической активности (ФА), курении; двукратное измерение артериального давления (АД) ртутным сфигмоманометром; антропометрию (рост, МТ); биохимический анализ крови на содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ). Накануне обследования каждому подростку выдавали конверт с информационным письмом и анкетой для родителей. Письмо содержало сведения о планируемом обследовании и его объеме; анкета для родителей включала вопросы о возрасте, образовании, характере труда, курении, ФА, потреблении алкоголя, наличии в семье таких заболеваний, как ИБС, АГ, инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ). В анкете родители сообщали свои рост и МТ, артериальное давление (АД). На почтовую анкету ответили 1885 матерей (73%) и 1617 отцов (63%). В анализ были включены подростки, чьи родители (хотя бы один) ответили на анкету. Эта выборка составила 1914 человек (860 мальчиков и 1054 девочки).

Для анализа внутрисемейных ассоциаций по гиперхолестеринемии (ГХС) на скрининге 1999 г. была сформирована группа подростков с уровнями ОХС ≥ 180 мг/дл (4,7 ммоль/л). У родителей этих детей было выполнено биохимическое исследование липидного профиля (ЛП) крови — ОХС, ХС ЛВП, ТГ. Обследованы 136 родителей — 98 матерей и 38 отцов в возрасте 35–54 лет. В 36 семьях бы-

ли обследованы оба родителя и ребенок, в 62 семьях — ребенок и мать и в 2 семьях — ребенок и отец. В анализ были включены подростки с ГХС, у которых обследованы родители (хотя бы один). Эта выборка составила 100 подростков: 28 мальчиков, 72 девочки.

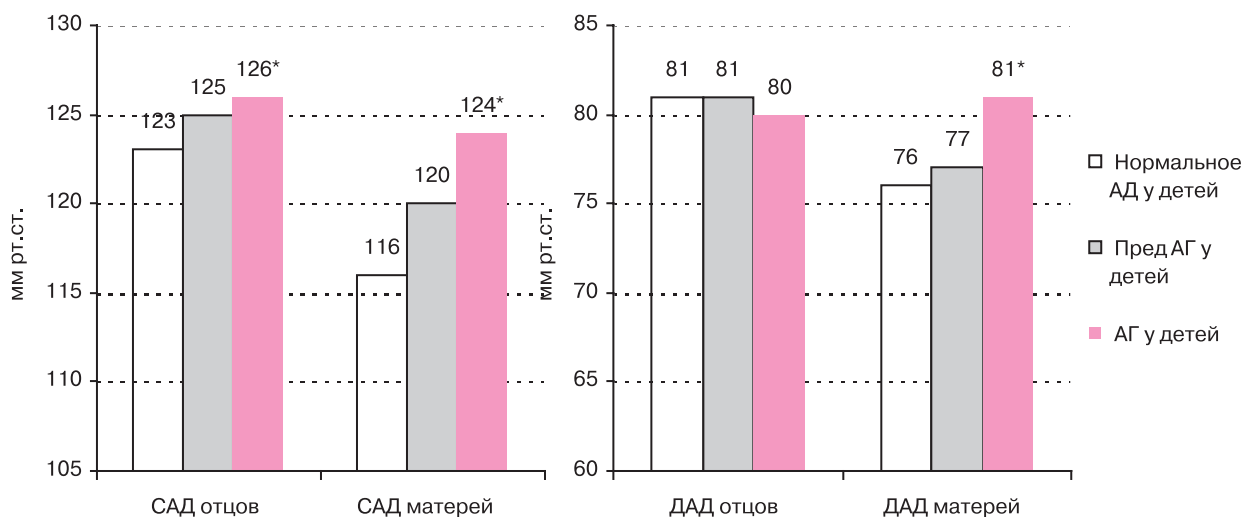
Кровь для биохимических анализов брали путем венопункции после 12-часового голодания. Содержание ОХС, ХС ЛВП, ТГ в сыворотке крови определяли на аппарате «LabSystem» (Финляндия) реактивами фирмы Bioson (Германия). Исследование ОХС, ТГ проводили ферментными колориметрическими тестами (прямой метод Либермана-Бурхарда), концентрацию ХС ЛВП определяли в надосадочной жидкости после преципитации атерогенных фракций ХС гепарином в присутствии ионов марганца.

АД измеряли дважды с интервалом 15 минут (до и после заполнения анкеты), в положении сидя, на правой руке, ртутным сфигмоманометром. Тоны выслушивались с точностью до 2 мм рт.ст. Систолическое АД (САД) регистрировали при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое АД (ДАД) — при исчезновении тонов (V фаза Короткова). В анализ включали среднее двух измерений. Рост измеряли в положении стоя без верхней одежды и обуви на стандартном ростомере с точностью до 0,5 см. МТ определяли на рычажных медицинских весах с точностью до 0,1 кг.

Для выявления повышенных уровней АД у подростков и их родителей использованы критерии 7 доклада экспертов Объединенного национального комитета США (JNC-7) 2003 [5], учитывая их высокую чувствительность в отношении предАГ и сопоставимость для подростковой и взрослой популяций [6]. ПредАГ регистрировалась при значениях САД 120–139 мм рт.ст. и/или ДАД 80–89 мм рт.ст., АГ при значениях САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. МТ оценивалась по индексу МТ (ИМТ) — индексу Кетле, рассчитанному по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Для оценки МТ у подростков использованы рекомендации международных экспертов 1998 г. [7]: избыточная МТ определялась при значениях ИМТ, равного или превышающего 85-й перцентиль по стандартным таблицам, ожирение — 95-й перцентиль для каждой возрастно-половой группы. В качестве критериев избыточной МТ и ожирения у родителей использованы рекомендации экспертов ВОЗ 1997 [8]: избыточная МТ определялась при значениях ИМТ = 25–29,9 кг/м², ожирение — при ИМТ ≥ 30 кг/м².

ГХС у подростков диагностировалась при значениях ОХС ≥ 200 мг/дл (5,2 ммоль/л) (NCEP-peds, 1992) [9], низкие уровни ХС ЛВП — при значениях ХС ЛВП ≤ 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) [10]. У родителей для диагностики ДЛП использовали критерии NCEP, АТР III, 2001 [11]: ГХС у взрослых диагностировалась при ОХС > 200 мг/дл (5,2 ммоль/л), низкие уровни ХС ЛВП у мужчин — при значениях ХС ЛВП < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л), у женщин < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л). Регулярным курильщиком считали взрослого или подростка, выкуривающих ≥ 1 сигареты в неделю [10]. Сниженная ФА (СФА) регистрировалась у подростков, чья ФА была ограничена занятиями физкультурой в объеме школьной программы, т.е. ≤ 2 часов в неделю [10]. У родителей гиподинамия определялась в тех случаях, если они при заполнении анкеты отвечали, что не занимаются физкультурой и спортом.

При статистическом анализе результатов использован пакет прикладных статистических программ SPSS



Примечание: * - $p < 0,05$ относительно группы детей с нормальным АД.

Рис. 1 Средние показатели АД у родителей в группах с нормальным АД, предАГ и АГ у их детей.

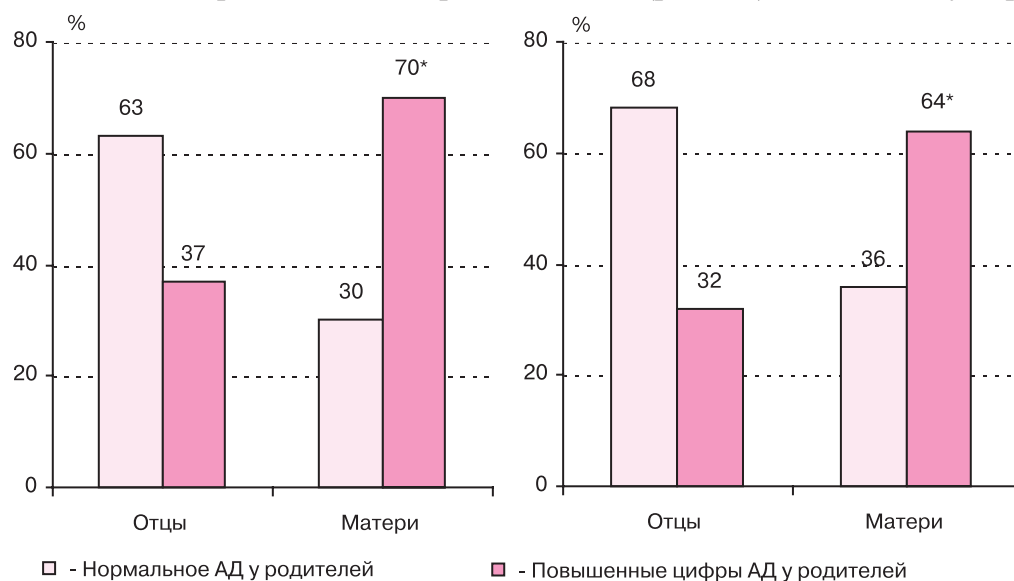
13,0 для Windows. Оценку различий средних значений количественных показателей проводили с помощью процедуры One Way ANOVA. Для множественного сравнения переменных применяли post hoc тесты (LSD, Bonferroni) в рамках общей линейной модели «General Linear Model». Применяли стандартные критерии анализа статистических гипотез: t – Стьюдента, F – Фишера, χ^2 – Пирсона. Для оценки связей между переменными использовали процедуры бивариантной и парциальной корреляции (при контроле возраста и пола) и линейной регрессии. Проверка гипотез проводилась для уровня вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В работе представлены результаты прямых измерений показателей у подростков – АД, ИМТ, ЛП, и данные, полученные методом почтового опроса родителей – АД, рост и МТ, курение и ФА. Почтовый опрос довольно широко

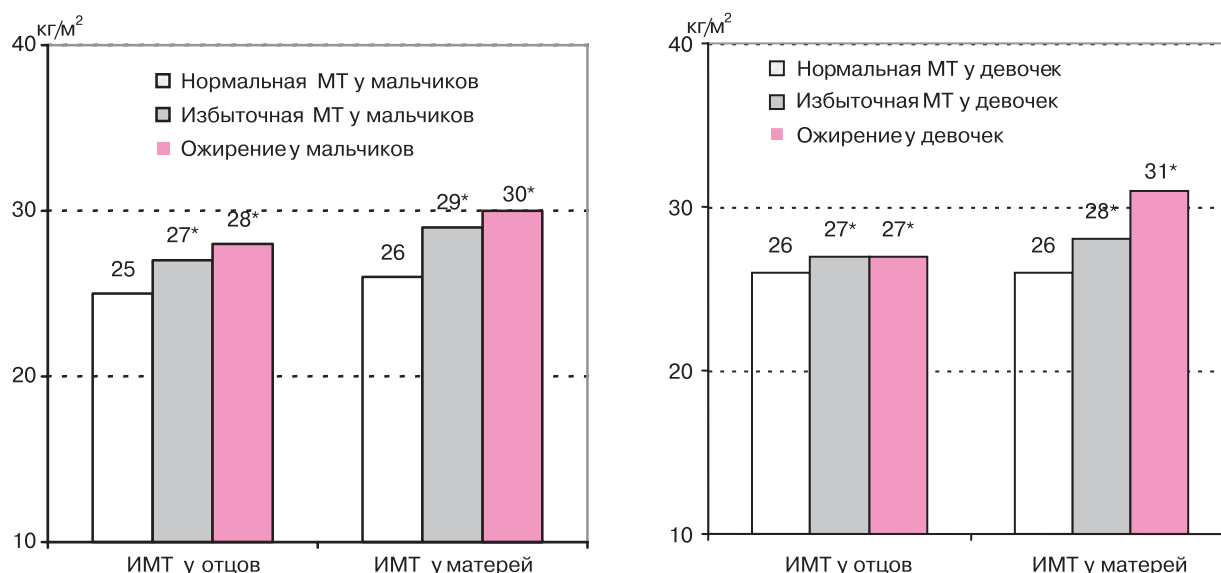
распространен в эпидемиологических исследованиях за рубежом. В России он впервые был применен И.С.Глазуновым в 1964г для выявления лиц со стенокардией напряжения в организованной популяции. В работе Р.А.Потемкиной с соавт. 1989г результаты почтового опроса были сопоставлены с данными прямых измерений МТ и АД. Продemonстрировано, что применение метода почтового опроса позволяет выявить до 90% лиц с АГ, а также с точностью до 2% определить среднюю МТ обследуемых [12].

Усредненные значения изученных показателей у родителей и их детей представлены в таблице 1. Средние уровни АД как САД, так и ДАД у мальчиков были достоверно выше, чем у девочек ($p < 0,001$), ИМТ по полу не различался.



Примечание: * - $p < 0,05$ относительно группы родителей с нормальным АД.

Рис. 2 Частота повышенного АД у детей в группах родителей с нормальным и повышенным АД.



Примечание: * - $p < 0,05$ относительно группы детей с нормальной МТ.

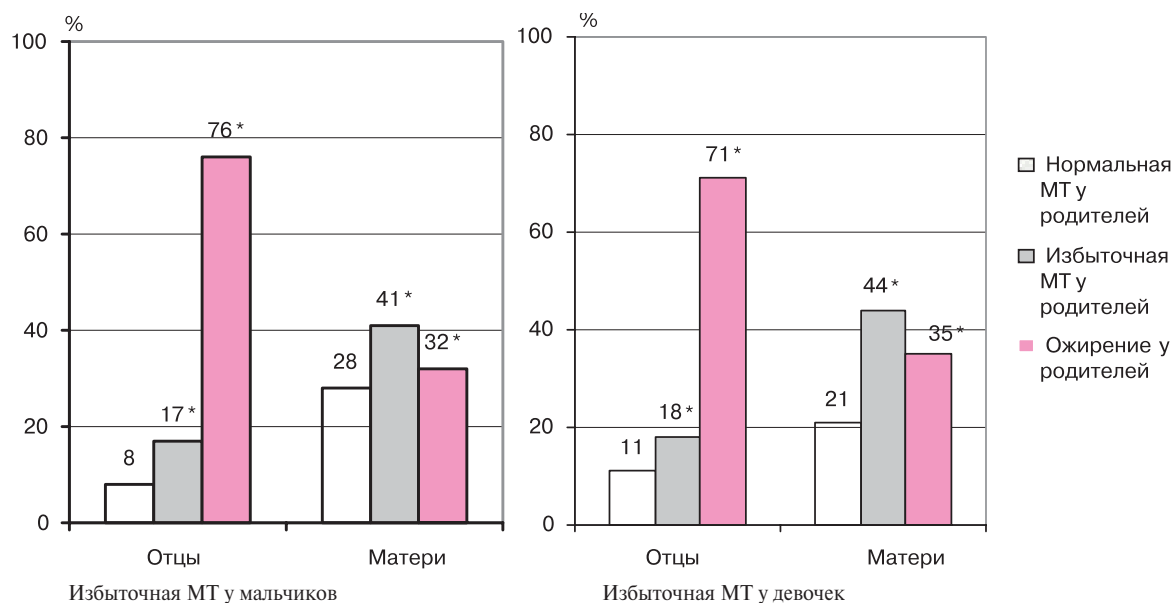
Рис. 3 Средние показатели ИМТ у родителей в группах с нормальной МТ, избыточной МТ и ожирением у детей.

Средние концентрации ОХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС ЛВП у девочек были достоверно выше, чем у мальчиков ($p < 0,001$). Средние величины АД у отцов были выше, чем у матерей ($p < 0,001$). Средние значения ИМТ и липидов у родителей не имели гендерных различий.

Повышение АД (предАГ+АГ) у подростков и их родителей оказалось примерно одинаковым (таблица 2), однако частота предАГ у подростков регистрировалась чаще, чем у их родителей — у 53,7% мальчиков и 35,2% девочек. У родителей наблюдали более высокий процент

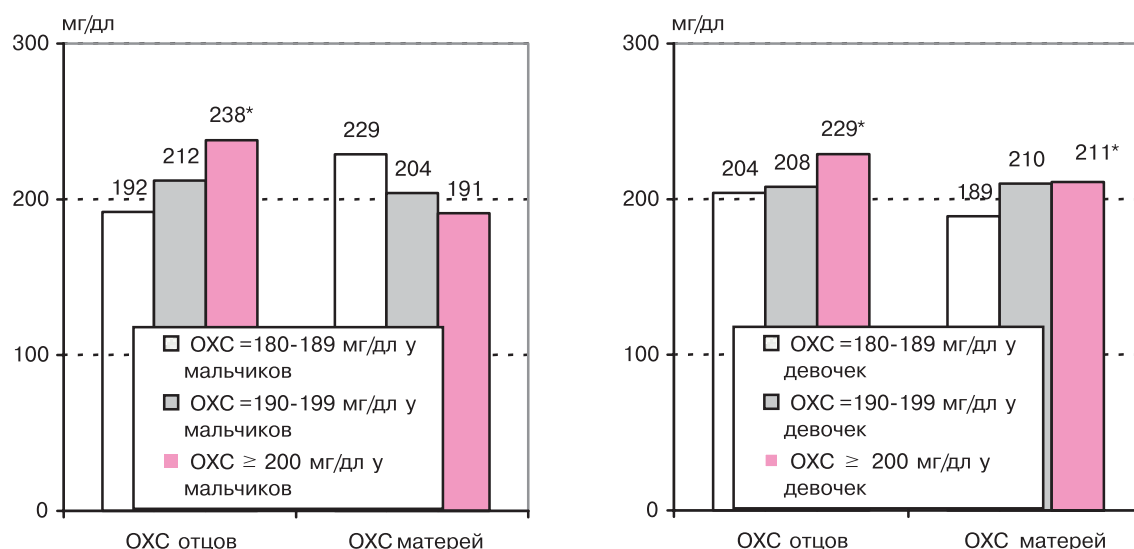
АГ — 24,2% у отцов и 18,0% у матерей, по сравнению с их детьми. Для исследования связей величины АД у подростков и их родителей в группах подростков с нормальным АД, предАГ и АГ были рассчитаны средние уровни САД и ДАД у родителей (рисунок 1). Обнаружены достоверно более высокие средние величины САД у отцов и матерей и ДАД у матерей в группах подростков с АГ по сравнению с подростками с нормальным АД.

Обнаружено, что у матерей с повышенным АД дети достоверно чаще имели повышенные уровни АД ($p < 0,05$) (рисунок 2). Подобная



Примечание: * - $p < 0,05$ относительно группы родителей с МТ.

Рис. 4 Частота распространения избыточной МТ и ожирения у подростков в группах с нормальной МТ, избыточной МТ и ожирением у их родителей.



Примечание: * - $p < 0,05$ относительно группы подростков с уровнями ОХС = 180-189 мг/дл.

Рис. 5 Средние уровни ОХС у родителей в зависимости от содержания ОХС у подростков с ГХС.

связь между частотой повышенных цифр АД у детей и АД у отцов отсутствовала, что согласуется с литературными данными о том, что АГ в большей степени наследуется по материнской линии [13]. Получены достоверные корреляционные связи (при контроле пола и года обследования) между САД отцов и детей ($r=0,12$; $p<0,001$), между САД матерей и детей ($r=0,07$; $p<0,05$), между ДАД матерей и детей ($r=0,083$; $p<0,05$).

Семейные ассоциации между уровнями АД у родителей и подростков подтверждены многими отечественными и зарубежными исследователями, показавшими, что у детей родителей «гипертоников» средние цифры АД были выше, чем у детей родителей с нормальным АД [14-16].

Частота распространения избыточной МТ у родителей не имела гендерных различий (52%-53%) и была значительно выше, чем у их детей – 7,4% среди мальчиков и 6,9% среди девочек. Ожирение диагностировали в несколько раз ча-

ще у отцов (10,3%), чем у сыновей (1,1%) и у матерей (18,5%), чем у дочерей (1,0%). Для изучения связей между МТ у родителей и их детей рассчитаны средние уровни ИМТ у родителей в группах подростков с нормальным, избыточным весом и ожирением (рисунок 3). Наиболее высокие средние значения ИМТ у родителей регистрировали в группах подростков с ожирением, наименьшие – при нормальной МТ у подростков ($p<0,05$). Подобные ассоциации наблюдались и при изучении значений ИМТ у подростков в зависимости от МТ у родителей: при наличии избыточной МТ и ожирения у родителей достоверно чаще регистрировалась избыточная МТ у детей (рисунок 4). Обнаружены достоверные, корреляционные связи (при контроле пола и года обследования) между ИМТ у отцов и их детей ($r=0,254$; $p<0,001$), между ИМТ у матерей и их детей ($r=0,167$; $p<0,001$). Внутрисемейные агрегации избыточной МТ и ожирения у детей и их родителей описаны многими авторами и объясняются как

Таблица 1

Средние значения АД, ИМТ и ЛП у подростков и их родителей

Показатели	Мальчики		Девочки		Отцы		Матери	
	N	M+m	N	M+m	N	M+m	N	M+m
Возраст, годы	1214	15,3±0,026	1355	15,4±0,23	907	42,7±0,18	1171	41,1±0,16
САД, мм рт.ст	1214	118,9±0,33	1355	114,3±0,26*	907	123,4±0,39	1171	117,7±0,59^
ДАД, мм рт.ст	1214	72,3±0,25	1355	71,5±0,21*	907	80,9±0,74	1171	76,6±0,29^
ИМТ, кг/м²	1207	19,8±0,77	1348	20,0±0,08	1526	26,7±0,08	1831	26,1±0,12
ОХС, ммоль/л	1141	4,26±0,02	1262	4,64±0,02*	38	5,52±0,12	98	5,28±0,09
ХС ЛНП, ммоль/л	1141	2,50±0,25	1262	2,71±0,02*	38	3,19±0,09	98	3,19±0,09
ХС ЛВП, ммоль/л	1141	1,36±0,01	1262	1,54±0,01*	38	1,45±0,05	98	1,58±0,03
ТГ, ммоль/л	1141	0,93±0,01	1262	0,91±0,01	38	1,21±0,11	98	1,14±0,05

Примечание: * $p < 0,001$ - достоверность различий по полу у подростков; ^ $p < 0,001$ - достоверность различий по полу у родителей.

Таблица 2

Распространенность ФР ИБС у подростков и их родителей

Факторы риска ИБС	Мальчики	Девочки	Отцы	Матери
ПредАГ	53,7%	35,2%	32,7%	23,5%
АГ	6,5%	2,7%	24,2%	18,0%
Избыточная МТ	7,4%	6,9%	53,3%	52,1%
Ожирение	1,1%	1,0%	10,3%	18,5%
Курение	40,2%	23,6%	53,4%	5,6%
СФА	51,8%	75,0%	41,6%	53,7%

средовыми (общее питание, образ жизни), так и генетическими факторами [17,18].

Частота курения среди подростков оказалась высокой: 40,2% мальчиков и 23,6% девочек являлись постоянными курильщиками. Среди родителей курили 53,4% отцов и 5,6% матерей. Привлекает внимание более высокая регистрация курения (в 4 раза чаще!) среди девочек-подростков по сравнению с их матерями. Более высокая частота курения у современных девочек по сравнению с женщинами среднего и старшего возраста отмечена и другими авторами [19,20]. В семьях, где хотя бы один из родителей курит, вдвое чаще регистрировали курение среди детей по сравнению с некурящими семьями — 65% vs 35% ($p < 0,05$). Курение родителей увеличивает риск начала курения детей в 1,5 раза [20].

СФА распространена одинаково часто как среди детей, так и у их родителей, особенно среди девочек (72%). Прямых семейных ассоциаций между родителями и их детьми по этому ФР в настоящем исследовании не обнаружено, хотя не вызывает сомнения влияние семьи на формирование активного образа жизни у детей и подростков, что отмечено многими исследователями [21].

Для установления связей между ЛП у подростков и их родителей были обследованы родители подростков с ГХС. Средние концентрации ОХС (5,52 ммоль/л) у отцов подростков с ГХС были выше среднепопуляционных значений (5,10 ммоль/л), соответственно, и частота ГХС у отцов была выше, чем у мужчин в популяции — 68,4% vs 46,5%. У матерей содержание липидов не отличалось от среднепопуляционного.

Для более подробного изучения ассоциации уровней ОХС у подростков с ГХС и их родителей все подростки с ГХС были разделены на 3 примерно равные по численности группы. В I группу были включены дети с концентрацией ОХС = 180-189 мг/дл (4,6-5,1 ммоль/л); во II — ОХС = 190-199 мг/дл (4,9-5,1 ммоль/л), и в

III — с уровнями ОХС ≥ 200 мг/дл (5,2 ммоль/л). Для каждой группы были рассчитаны средние показатели ЛП у родителей (рисунок 5). При более высоких значениях ОХС у девочек регистрировали более высокое содержание ОХС у матерей и отцов ($p < 0,001$). В группе мальчиков с ОХС = 180-189 мг/дл (4,6-4,8 ммоль/л) среднегрупповое значение ОХС у отцов было достоверно ниже — 192 мг/дл (4,9 ммоль/л), чем в группе подростков со значениями ОХС ≥ 200 мг/дл (5,2 ммоль/л) — 238 мг/дл (6,2 ммоль/л) ($p < 0,05$). Подобные закономерности между концентрацией ОХС у мальчиков и матерей не обнаружены. Аналогичные связи отмечены между уровнями ХС ЛНП у девочек и их родителей. Получены достоверные корреляции между ОХС у детей и матерей ($r = 0,275$; $p < 0,01$) и ХС ЛНП у детей и матерей ($r = 0,232$; $p < 0,05$), корреляции были выражены в большей степени между уровнями ОХС и ХС ЛНП у матерей и девочек — $r = 0,454$ и $r = 0,391$ соответственно, ($p = 0,001$).

Ассоциации между показателями ЛП у родителей и подростков с ГХС описаны другими исследователями. Были обнаружены более высокие уровни ОХС и ХС ЛНП у детей родителей с ГХС, по сравнению с детьми родителей с нормальным ЛП крови [22]. Исследователями из Финляндии описана выраженная связь между содержанием липидов у отцов и дочерей, а также у матерей и сыновей [23]. По данным отечественных исследователей 88% детей с отягощенной наследственностью по гиперлипотеидемии имеют нарушения липидного обмена, что не противоречит настоящему исследованию [24].

Выводы

Обнаружена семейная агрегация повышенного АД, особенно по материнской линии.

Выявлены достоверные внутрисемейные ассоциации избыточной МТ и ожирения у детей и родителей.

Курение среди девочек-подростков регистрировали в 4 раза чаще, чем среди матерей. В курящих семьях дети-подростки курили в 2 раза чаще, чем в некурящих.

Отмечена высокая частота СФА среди подростков и их родителей, особенно среди девочек.

Обнаружены ассоциации повышенных уров-

ней ОХС и его атерогенной фракции у родителей и подростков, в большей степени у девочек.

Полученные данные о семейной агрегации ФР ИБС диктуют необходимость обследования и профилактического вмешательства на семейном уровне при обнаружении ФР хотя бы у одного из членов семьи.

Литература

1. McGill JH, McMahan CA, Herderick EE, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1307S-15.
2. Александров А.А., Розанов В.Б. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: подходы, успехи, трудности. *Кардиология* 1995; 7: 4-8.
3. Никитин Ю.П., Воевода М.И., Максимов В.Н. и др. Распространенность наследственной отягощенности по ишемической болезни сердца в неорганизованной популяции Новосибирска и ее связь с этим заболеванием. *Кардиология* 2001; 4: 20-2.
4. Perusse L, Rice T, Despres JP, et al. Cross-trait familial resemblance for body fat and blood lipids: familial correlations in the Quebec Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 11: 3270-7.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
6. Денисова Д.В., Щербак Л.В., Завьялова Л.Г. Распространенность и тренды артериальной гипертензии у подростков Новосибирска. *Материалы Первого Съезда терапевтов Сибири и Дальнего Востока*. Новосибирск 2005; 240-1.
7. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: expert committee recommendations. *Pediatrics* 1998; 102(3): E29.
8. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO Technical Report Series 1997; 894.
9. National Cholesterol Educational Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 525-84.
10. Oganov R, Tubol I, Denisova D, et al. Epidemiological characteristics of lipid disorders and some other cardiovascular risk factors among schoolchildren in different geographical zones of the USSR. *Cor et Vasa* 1988; 30: 248-56.
11. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
12. Потемкина Р.А., Ананко И.М. Выявление лиц с артериальной гипертензией и избыточной массой тела методом почтового опроса. *Кардиология* 1989; 7: 77-80.
13. Курочкин А.А., Аникин В.В., Виноградов А.Ф., Кушнер С.М. Нейроциркуляторная дистония у детей и подростков (обзор литературы и взгляд клиницистов на спорные вопросы терминологии, этиологии, патогенеза, клиники и лечения). *Росс вестн перинатол пед* 1999; 6: 12-9.
14. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей. Москва «Медицина» 1987; 2.
15. Леонтьева И.В., Агапитов Л.И. Метод суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у детей. *Росс вестн перинатол пед* 2000; 2: 6-12.
16. Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood Hypertension. An update on etiology, diagnosis and treatment. *Ped Clin North Am* 1999; 46: 235-52.
17. Styne DM. Childhood and adolescent obesity: prevalence and significance. *Pediatric Clin North Am* 2001; 48: 254-73.
18. Berenson GS. Cardiovascular risk factors in children (Bogalusa Heart Study). Oxford University Press 1980; 453.
19. Иоффина О.Б., Харченко В.И., Акопян А.С. Роль и значение табакокурения в заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в современной России. *Обзор. Тер архив* 1999; 1: 69-73.
20. Chassin L, Presson CC, Pitts SC, Sherman SJ. The natural history of cigarette smoking from adolescence to adulthood in a Midwestern community sample: Multiple trajectories and their psychosocial correlates. *Health Psychology* 2000; 19: 223-31.
21. Kavey RW, Stephen RD, Ronald ML, et al. American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *Circulation* 2003; 107: 1562-6.
22. Uiterwaal CS, Witterman JC, de Bruijn AM, et al. Families and natural history of lipids in childhood: a 18-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 777-85.
23. Fuentes RM, Notkola IL, Shemeikka S, et al. Familial aggregation of serum total cholesterol: a population-based family study in eastern Finland. *Prev Med* 2000; 3: 603-7.
24. Алиджанова Х.Г., Творогова М.Г., Рожкова Т.А. и др. Клинико-биохимические особенности основных факторов риска атеросклероза у детей пробандов с первичной гиперлипотеидемией. *Тер архив* 1998; 1: 19-23.

Поступила 15/02-2006
Принята к печати 16/06-2006

Возможности применения фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией при недостаточном контроле артериального давления

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Fixed-dose combination of perindopril and indapamide: perspectives in hypertensive patients with inadequately controlled blood pressure

I.E. Chazova, T.V. Martynyuk

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

Комбинированная терапия ингибитором ангиотензин-превращающего фермента и диуретиком относится к числу рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В фармакоэпидемиологическом, многоцентровом, открытом, проспективном исследовании СТРАТЕГИЯ (Сравнительная программа по оценке эффективности НОЛИПРЕЛА у пациентов с артериальной ГИпертензией с недостаточным контролем артериального давления) планируется изучить клиническую эффективность и переносимость комбинации периндоприл/индапамид у более чем 2000 больных мягкой и умеренной АГ в повседневной клинической практике в течение 4 месяцев. Цель исследования — сравнение темпов снижения артериального давления (АД) при назначении комбинации периндоприл/индапамид (Нолипрел® или Нолипрел® форте) пациентам в следующих клинических ситуациях: начало антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной АГ; продолжение терапии у больных АГ, не достигших целевого уровня АД или имеющих побочные эффекты других препаратов; присоединение к предшествующей терапии с целью усиления антигипертензивного эффекта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, диуретик, престариум, индапамид, нолипрел.

Combined ACE inhibitor / diuretic therapy is one of the rational antihypertensive combinations for treating arterial hypertension (AH) patients. In a pharmaco-epidemiological, multi-center, open prospective study STRATEGY (Comparative program assessing noliprel effectiveness in hypertensive patients with inadequately controlled blood pressure), it is planned to study clinical effectiveness and tolerability of perindopril / indapamide combination in more than 2000 patients with mild to moderate AH, in real-world clinical settings, during 4 months. The aim of the study is to compare rates of blood pressure (BP) reduction during combined perindopril / indapamide (Noliprel® or Noliprel® forte) therapy in the following clinical situations: initial antihypertensive therapy in newly diagnosed AH patients; continuous AH therapy in patients with BP above target levels, or with adverse effects of other agents; adding the combination to baseline therapy, in order to enhance antihypertensive effect.

Key words: Arterial hypertension, ACE inhibitor, diuretic, prestarium, indapamide, noliprel.

Во второй версии Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) 2004г определена основная цель лечения пациентов с АГ: снижение риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. В ряде исследований, в частности HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), доказано, что риск фатальных осложнений АГ близок к минимальному при снижении артериального давления (АД) у больных АГ < 140/90 мм рт.ст. У пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) или поражением почек, необходимо снижать АД до более низких цифр <130/80 мм рт.ст. [1,2].

Для достижения указанных уровней АД часто бывает недостаточным назначение одного антигипертензивного препарата. Известно, что у больных мягкой и умеренной АГ монотерапия будет эффективной только в 30-50% случаев [1,3]. У подавляющего числа больных тяжелой АГ, СД, наличием ССО, поражений органов-мишеней (ПОМ) назначение монотерапии заведомо будет малоэффективным. Особо важной задачей является достижение адекватного контроля систолического АД (САД). Известно, что более чем в 90% случаев невозможность достижения целевых уровней АД связана с недостаточным снижением САД [4]. Если САД увеличивается с возрастом, то диастолическое АД (ДАД) достигает максимума к ~ 55 годам; затем наблюдается постепенное его снижение. При исходно нормальном АД к 60-летнему возрасту человек имеет 80% вероятности развития АГ в течение последующих 10 лет жизни вследствие старения, снижения эластичности крупных артерий. Такие изменения сосудистой стенки вызывают изолированное повышение САД. Доказано, что изолированная систолическая АГ (ИСАГ) ассоциируется с худшим прогнозом, связанным с церебральной и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Однако специальные исследования в этой области достаточно немногочисленны. Большинство работ посвящено контролю ДАД, и эти данные экстраполированы на ИСАГ.

В соответствии с последней версией Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ на старте лечения АГ может быть с успехом назначена низкодозовая комбинированная терапия, позволяющая не только добиться достижения целевого уровня АД, но и свести к минимуму количество воз-

можных побочных эффектов [1,2]. Переносимость антигипертензивных препаратов и приверженность пациентов назначенной терапии – второй важнейший аспект лечения больных АГ.

Комбинированная терапия ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) + диуретиком (Д) относится к числу рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения больных. Обладая мочегонным и вазодилатирующим действием, Д способствуют активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Антигипертензивный эффект ИАПФ реализуется посредством снижения образования ангиотензина II. Следовательно, комбинация ИАПФ + Д вследствие потенцирования антигипертензивного действия позволяет существенно увеличить число пациентов, «отвечающих» на терапию, в т.ч. при нормо- и низкорениновой формах АГ.

Комбинированная терапия ИАПФ + Д позволяет предотвратить возможную гипокалиемию, развивающуюся на фоне монотерапии Д. ИАПФ нейтрально влияют на показатели липидного, углеводного, пуринового обменов, что ослабляет неблагоприятное влияние на них Д [2,5].

Бесспорны преимущества фиксированных комбинаций лекарственных препаратов по сравнению с произвольной комбинированной терапией двумя и более антигипертензивными препаратами:

- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению;

- потенцирование антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов, входящих в данную комбинированную таблетку;

- увеличение процента пациентов, «отвечающих» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов;

- уменьшение частоты побочных эффектов за счет небольшой дозы входящих в состав таблетки препаратов, их взаимной нейтрализации;

- уменьшение стоимости лечения, т.к. цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость отдельно взятых компонентов [1].

Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция) представляет собой комбинацию малых доз антигипертензивных препаратов: периндоприла в дозе 2 мг и индапамида в дозе 0,625 мг. В рутинной клинической практике такие

дозы препаратов в качестве монотерапии не используются в виду их неэффективности. Ряд крупных экспериментальных и клинических исследований подтвердили высокую эффективность фиксированной, низкодозовой комбинации периндоприл/индапамид, превосходящую по контролю АД согласно результатам ручного определения и измерения центрального АД (аорта, сонные артерии) другие препараты в качестве монотерапии [5,6]. Экспериментальные исследования выявили специфическое сосудистое действие комбинации периндоприл/индапамид на жесткость крупных артерий, способность уменьшать протеинурию и улучшать гломерулярную функцию [7]. Данные, полученные в эксперименте, были подтверждены результатами клинического исследования PREMIER (PREterax in albuMInuria rEgRession), в котором при назначении Нолипрела® достигалось снижение экскреции альбумина с мочой на 42% (в группе эналаприла на 27%; $p < 0,005$) [8]. У пациентов, лечившихся Нолипрелом®, на 60% уменьшалось число сердечно-сосудистых событий в течение одного года лечения. В исследовании STRATHE (STRAtegies of Treatment in Hypertension: Evaluation) сравнивалась эффективность низкодозовой комбинации периндоприл/индапамид с последовательной монотерапией и ступенчатым назначением препаратов из различных классов. При назначении комбинации периндоприл/индапамид нормализация АД достигнута у 61,7% больных, в то время как при последовательной монотерапии и ступенчатом назначении препаратов из различных классов только у 49% и 47% соответственно. Эффективность Нолипрела® и диабета MB оценивается у больных СД и сосудистыми заболеваниями в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation) [9].

Учитывая вышеизложенное, представляет определенный интерес применение препарата Нолипрел® у больных АГ при недостаточном контроле АГ. На этот вопрос призвано ответить проводимое в настоящее время исследование СТРАТЕГИЯ (Открытая многоцентровая Сравнительная программа по оценке эффективности НОЛИПРЕЛа у пациентов с артериальной ГИпертензией с недостаточным контролем артериального давления), которое спланирова-

но как фармакоэпидемиологическое, многоцентровое, открытое, проспективное.

Основной целью исследования СТРАТЕГИЯ являются определение и сравнение темпов снижения АД у пациентов трех групп в трех различных клинических ситуациях, в которых может назначаться комбинация малых доз периндоприл/индапамид (Нолипрел®) и при необходимости Нолипрел® форте: для начала антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной АГ; для продолжения лечения у больных АГ, «не отвечающих» на назначенную терапию или отмечающих побочные эффекты других препаратов; как присоединение к предшествующей терапии с целью усиления антигипертензивного эффекта.

Длительность наблюдения за пациентами с момента включения в условиях обычной клинической практики составит 4 месяца.

Длительность периода включения пациентов — 1-2 месяца, в течение которых врачи общей практики и кардиологи будут осуществлять отбор больных с распределением в одну из 3 групп:

— Группа 1: стартовая терапия комбинацией малых доз периндоприл/индапамид у пациентов с впервые выявленной АГ;

— Группа 2: оптимизация лечения у пациентов, «не отвечающих» на терапию, либо пациентов, имеющих побочные эффекты ранее назначенной терапии. Эти пациенты вместо предшествующей терапии начнут лечение комбинацией малых доз периндоприл/индапамид;

— Группа 3: оптимизация терапии у леченных больных АГ, но не достигших целевого уровня АД. У этих пациентов комбинация малых доз периндоприл/индапамид будет присоединена к предшествующему лечению.

Детальный медицинский опросник, содержащий вопросы, касающиеся стресс-индуцированной АГ, будет заполняться работающими пациентами при включении в исследование. Мониторинг и оценка лечения будут осуществляться по решению лечащего врача. Специальные визиты протоколом не предусмотрены.

Исследуемая популяция. В исследование будут включены ~ 2000 больных, наблюдающихся врачами общей практики и кардиологами, которые назначат больным АГ > 18 лет комбинацию малых доз периндоприл/индапамид. Из общей популяции пациентов ~ 300 пациентов в 14 клинических центрах будут включены в су-

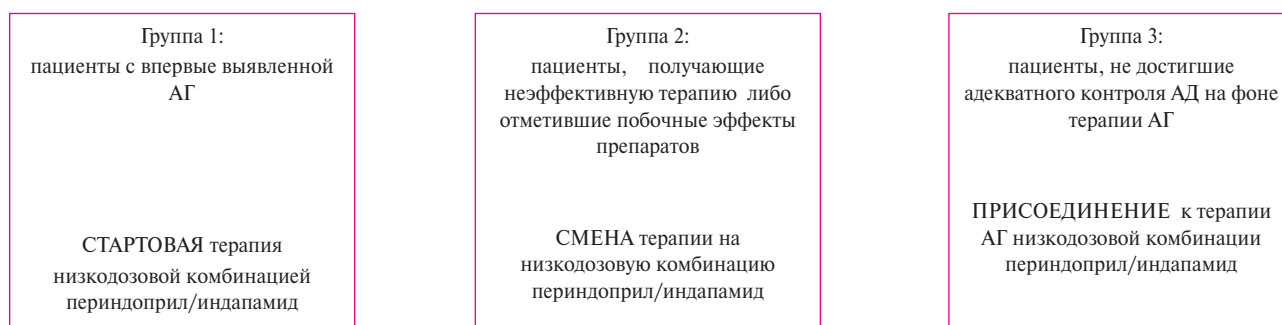


Рис. 1 Группы пациентов в исследовании СТРАТЕГИЯ.

бисследования, в рамках которого дополнительно на 1 и 3 визитах будет проводиться суточное мониторирование АД (СМАД), а также биохимический анализ крови.

Критериями включения предусмотрены: возраст пациентов > 18 лет и повышенное АД, определяемое при уровне 140 мм рт.ст. < САД < 180 мм рт.ст. и/или 90 мм рт.ст. < ДАД < 110 мм рт.ст.

При этом в зависимости от клинической ситуации больные будут разделены на 3 группы (рисунок 1):

— Группа 1: стартовая терапия комбинацией малых доз периндоприл/индапамид у пациентов с впервые выявленной АГ;

— Группа 2: смена антигипертензивного лечения — оптимизация терапии у леченных, но не отвечающих на лечение, либо имеющих побочные эффекты, больных АГ. Эти пациенты вместо предшествующей терапии начнут лечение комбинацией малых доз периндоприл/индапамид. Эту группу составят пациенты с АГ, ранее получавшие монотерапию одним из следующих классов препаратов: ИАПФ, Д, β-адреноблокатор, антагонист кальция, α-адреноблокатор либо препарат центрального действия. В эту группу будут также включены пациенты с АГ, получающие произвольные комбинации малых доз ИАПФ и Д гидрохлортиазида 12,5 мг/сут.

— Группа 3: усиление антигипертензивной терапии — оптимизация терапии у леченных, но не достигших целевого уровня АД, больных АГ. У этих пациентов с АГ комбинация малых доз периндоприл/индапамид будет присоединена к предшествующей терапии. В эту группу войдут пациенты с АГ, не достигшие целевого уровня АД при назначении монотерапии β-адреноблокатором, антагонистом кальция, α-адреноблокатором, либо препаратом центрального действия, либо на фоне комбинированного лечения, не включающего Д, ИАПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

Критериями исключения будут: возраст < 18 лет; беременность, кормление грудью, аллергические реакции, связанные с периндоприлом или ИАПФ; гиперчувствительность к сульфонидам; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания — стенокардия III-IV функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, СД 1 типа или декомпенсированный СД 2 типа, вторичные АГ (реноваскулярная, феохромоцитома, болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз и др.); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/час), потребность в ге-

Период активного лечения больных 16 недель

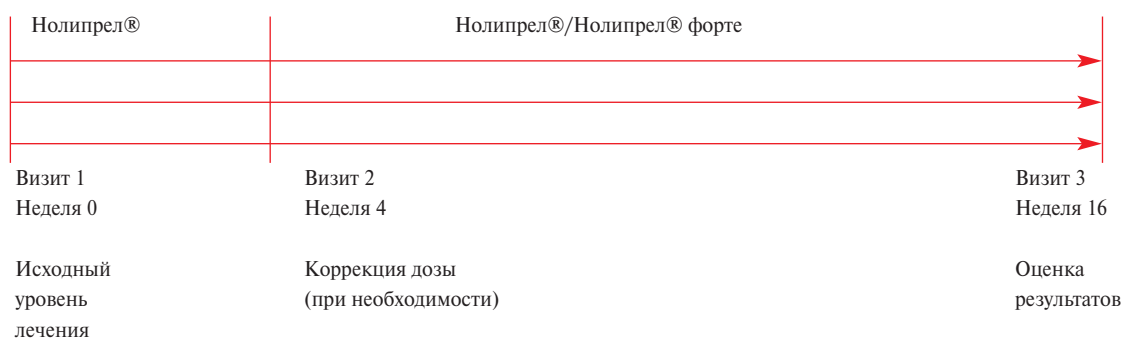


Рис. 2 Схема исследования СТРАТЕГИЯ.

модиализе; тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормальных значений); регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов (за исключением ингаляционных форм), транквилизаторов; онкологические заболевания.

Критериями оценки будут рассматриваться: нормализация АД, если в результате проводимого лечения получены целевые уровни АД: САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст.; оптимальный контроль АД будет достигнут, если в результате проводимого лечения САД снижается на > 10 мм рт.ст., ДАД > 5 мм рт.ст., побочные эффекты отсутствуют. Протоколом предусмотрено прекращение участия в исследовании при возникновении выраженных побочных эффектов.

Перед включением в программу у всех пациентов собирается полный анамнез, включая историю заболевания, факторы риска, отмечаются демографические особенности (возраст, пол), проводится физикальное обследование, трехкратное ручное измерение АД методом Короткова и определяется одна из 3 групп наблюдения. В клинических центрах, включенных в субисследование, больным выполняются СМАД и биохимический анализ крови с определением уровней креатинина, калия, натрия, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов. На визите включения обязательно указывается предшествующая антигипертензивная терапия, ее побочные эффекты.

Работающие пациенты на визите включения заполняют опросник на стресс-индуцированную АГ.

Период наблюдения для каждого больного составит 4 месяца. Через 1 месяц после включения в исследование планируется визит 2, во время которого трехкратно измеряется АД методом Короткова, отмечаются основные события (госпитализация, прекращение лечения, смерть) и побочные эффекты. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД, вместо Нолипрела® будет назначена терапия Нолипрелом® форте на период длительностью 3 месяца (рисунок 2).

На визите 3 (4 месяц наблюдения) для оценки эффективности проводимой терапии проводится ручное измерение АД, указываются основные события (госпитализация, прекращение лечения, смерть) и побочные эффекты (переносимость назначенной терапии). В рамках субисследования будет повторно выполняться СМАД и биохимический анализ крови. В заключении визита отмечается рекомендуемая терапия.

Таким образом, планируемое исследование СТРАТЕГИЯ призвано обогатить и дополнить представления о возможностях использования комбинации малых доз периндоприл/индапамид, а именно об эффективности и переносимости Нолипрела® в повседневной клинической практике у больных мягкой и умеренной АГ.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва 2004.
2. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Cons med 2001; Приложение (артериальная гипертензия): 22-6.
3. Townsend R, Holland O. Improved hypertension management and control. Arch Intern Med 1990; 150: 1175-83.
4. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, et al. Long-term efficacy of a new fixed very low dose angiotensin-converting enzyme inhibitor/diuretic combination as first line therapy in the elderly hypertensive patients. Am J Hypertens 2000; 18: 327-37.
5. Галеева З.М., Галявич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. Артер гипертенз 2003; 9(6): 221-4.
6. Mallion J, Chastang C, Unger P. Efficacy and safety of a fixed very low dose perindopril/ indapamide combination in essential hypertension: a randomized controlled study. Clin Exp Hypertens 2000; 22: 23-32.
7. Levy BI, Ambrusio G, Pries AR, et al. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? Circulation 2001; 104: 735-40.
8. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S. Effect of low-dose perindopril/ indapamide on albuminuria in diabetes. Hypertension 2003; 41: 1063-71.
9. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron MR controlled evaluation. Diabetologia 2001; 44: 1118-2.

Поступила 12/12-2006
Принята к печати 26/12-2006

О преобладающем влиянии средовых факторов на вариабельность и суточный ритм артериального давления у больных артериальной гипертонией

А.П. Шарандак, А.Л. Кириченко, Ж.Ю. Дворянчикова, О.С. Цека*, А.П. Королев*, М.В. Королева, Е. Т. Лильин*

Московский государственный медико-стоматологический университет; *Клиническая больница № 85 ФА «Медбиоэкстрем». Москва, Россия

Environmental factors' influence on blood pressure variability and circadian rhythm in arterial hypertension patients

A.P. Sharandak, L.L. Kirichenko, Zh.Yu. Dvoryanchikova, O.S. Tseka*, A.P. Korolev*, M.V. Koroleva, E.T. Lilyin*

Moscow State Medico-Stomatological University; *Clinical Hospital No 85, «Medbioextrem». Moscow, Russia.

Цель. Демонстрация с помощью близнецовой модели подавляющей роли факторов среды в формировании показателей, характеризующих вариабельность (Var) и суточный ритм (CR) артериального давления (АД).

Материал и методы. Обследовали близнецов: 74 пары с нормальным АД (средний возраст $42,4 \pm 2,3$ года) и 64 пары с артериальной гипертонией (АГ) (средний возраст $52,76 \pm 3,2$ года). Суточное мониторирование АД проводили попарно одновременно аппаратами АВРМ-02, «MEDITECH» (Венгрия). Исследовали Var среднего систолического (ВСАД), среднего диастолического, среднего гемодинамического (ВСрАД) и среднего пульсового АД (ВПАД), Var средней частоты сердечных сокращений, суточные индексы (СИ) систолического, диастолического и среднего гемодинамического АД в течение суток.

Результаты. У лиц с нормальным АД в формировании показателей Var АД принимают участие в основном средовые факторы. У больных АГ роль наследственности в формировании показателей ВПАД в период активного бодрствования составляет примерно 21%. Ночная ВСАД и ВСрАД на 22% и 36% соответственно, обусловлена генотипическими факторами. Случайные средовые факторы в большей степени оказывают влияние на СИ АД больных АГ. У лиц без АГ влияние этих факторов почти равнозначно.

Заключение. В формировании Var и CR АД у близнецов с АГ преобладающую роль играют случайные и систематические факторы среды. Роль наследственных факторов минимальна.

Ключевые слова: артериальная гипертония, вариабельность артериального давления, суточный индекс, близнецовый метод, наследственность, среда.

Aim. Using twin models, to demonstrate the leading role of environmental factors for blood pressure (BP) variability (Var) and circadian rhythm (CR) parameters.

Material and methods. In total, 74 twin pairs with normal BP (mean age $42,4 \pm 2,3$ years) and 64 twin pairs with arterial hypertension (AH) (mean age $52,76 \pm 3,2$ years) were examined. Simultaneous pair-wise 24-hour BP monitoring (BPM) was performed with ABPM-02 device («MEDITECH», Hungary). Var of mean systolic BP (VMSBP), mean diastolic BP (DBP), mean hemodynamic BP (VMBP) and mean pulse BP (VPBP) was investigated, as well as Var of mean heart rate (HR) and circadian indices (CI) for SBP, DPB and MBP.

Results. In participants with normal BP, environmental factors played the leading role in forming BP Var parameters. In AH patients, hereditary factors input in daytime VPBP was about 21%. Nighttime VSBP and VMBP were genotype-influenced by 22% and 36%, respectively. Random environmental factors were more influential for CI in AH patients; in AH-free individuals, environmental and hereditary factors were equally influential.

Conclusion. Random and systematic environmental factors play a leading role in forming BP Var and CR in AH twins, with minimal role of hereditary factors.

Key words: Arterial hypertension, blood pressure variability, circadian index, twin method, heredity, environment.

Результаты множества современных, клинических исследований свидетельствуют о том, что эффективная антигипертензивная терапия способствует снижению риска развития тяжелых сосудистых осложнений — мозгового инсульта (МИ), инфаркта миокарда (ИМ), уменьшению проявлений сердечной (СН) и почечной недостаточности (ПН). Но в целом, эпидемиологическая ситуация по этим заболеваниям остается достаточно неблагоприятной. Одна из причин — низкая приверженность проводимой терапии, другая — недоучет важности профилактических мероприятий и различных социальных факторов. Основа профилактики при артериальной гипертензии (АГ) это предотвращение поражения органов-мишеней (ПОМ). В рамках затронутой проблемы интерес представляют вариабельность (Var) и суточный ритм (СР) артериального давления (АД), т.к. эти показатели коррелируют с признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и поражением других органов-мишеней (ОМ) у больных АГ [5-7]. Разброс этих параметров у больных АГ и у лиц с нормальным АД имеет свои особенности, в формировании которых принимает участие множество факторов; это продукт сложнейших взаимодействий генотипа и среды. В опубликованной ранее работе было представлено соотношение влияний наследственности и среды на суточный профиль (СП) АД у больных АГ [4]. У лиц без АГ влияние средовых факторов на Var и суточный индекс (СИ) отличается. Сравнение роли этих факторов у выше указанных групп представляет определенный интерес, подтверждая исключительную важность профилактических мероприятий у больных АГ.

Цель настоящей работы — демонстрация с помощью близнецовой модели подавляющей роли факторов среды в формировании показателей, характеризующих Var и СР АД, а также особенностей этих влияний у больных, страдающих АГ, и лиц с нормальным АД.

Материал и методы

Был использован регистр близнецов, созданный на базе КБ № 85 ФА «Медбиоэкстрем». Обследовали 74 пары без АГ (n=148) и 64 пары с АГ (n=128). Все пары были конкордантны по полу. Средний возраст близнецов без АГ был $42,4 \pm 2,3$ года. Монозиготными была 31 пара (22 женских и 9 мужских пар), дизиготными — 43 пары (21 женская, 22 мужские пары). Средний возраст близнецов с АГ — $52,76 \pm 3,2$ года. Монозиготных было 24 пары (17 женских и 7 мужских), дизиготных — 40 пар (33 женских и 7 мужских). Зиготность определяли полисимптоматическим, дерматог-

лифическим, серологическим методами [2]. Единственное различие свидетельствовало о дизиготности близнецовой пары. Близнецовый анализ выполняли с выделением количественных признаков.

Расчеты производили с использованием прикладных генетических программ В.И. Трубникова. Варьирование количественных признаков изучали с помощью средних квадратов отклонений от средней арифметической — фенотипической вариации. Полная фенотипическая вариация — сумма компонент, отражающих влияние генетических и средовых факторов на количественное выражение признака. Доля влияния отдельных компонент определялась по формуле: $G_a + G_d + E_c + E_w = 1$, где G_a — показатель, оценивающий вклад аддитивной части генотипа, суммирующее действие многих генов в общее фенотипическое разнообразие признака (коэффициент наследуемости в «узком смысле»); G_d — доминантная часть генотипа, определяющая эффекты «главного гена»; E_c — систематическая средовая компонента дисперсии, оценивающая вклад систематических (межсемейных) средовых факторов: географические условия, климат и др.; E_w — случайная средовая компонента дисперсии, характеризующая вклад случайных (внутри-семейных) факторов среды: особенности диеты, проживания, условия труда и пр. Результаты близнецового анализа обобщались с учетом следующих положений:

- если конституциональные факторы для рассматриваемого параметра составляют > 70%, то признак детерминирован генетически;

- если роль конституциональных факторов определена в диапазоне 40-70%, то констатируется наследственно-средовая обусловленность признака;

- если влияние генотипических факторов составляет < 40%, то констатируется средовая детерминация признака [2,4].

66 пациентов с АГ регулярно антигипертензивные препараты не получали или терапия была не эффективной. Всем наблюдаемым за 2 недели до исследования при необходимости рекомендовали прием только короткодействующих антигипертензивных средств. Накануне и в день исследования медикаментозные препараты не применялись. Суточное мониторирование (СМ) АД проводили попарно одновременно аппаратами АВРМ-02, «MEDITECH» (Венгрия) по стандартной методике [1,3]. Анализировали показатели СМ в период дневного бодрствования и в период ночного отдыха. Исследовали систолическое (САД) и диастолическое (ДАД), среднее гемодинамическое (СрАД) АД, пульсовое АД (ПАД) в дневное и ночное время, Var среднего САД (ВСАД), Var среднего ДАД (ВДАД), Var среднего гемодинамического АД (ВСрАД), Var среднего ПАД (ВПАД), Var средней частоты сердечных сокращений (ВЧСС). Анализировали также суточные индексы (СИ) САД (СИСАД), ДАД (СИДАД) и СрАД (СИСрАД) в течение суток. В случае некачественной регистрации хотя бы у одного из партнеров близнецовой пары, пара из исследования исключалась, или исследование продлевали еще на 24 часа. С наличием АГ считали пару, если среднее дневное АД > 140/90 мм рт.ст., среднее ночное > 125/75 мм рт.ст. хотя бы у одного из партнеров близнецовой пары.

Результаты

Анализ соотносительной роли генетических и средовых факторов в формировании основных усредненных показателей СМАД в

Таблица 1

Оценки генетических и средовых компонент дисперсии основных показателей СМ АД у нормотоников и гипертоников в течение суток

Время суток	Параметры	R _{mz}	R _{dz}	Генетические факторы,	Средовые факторы	
				G _a + G _d	E _c	E _w
Нормотоники						
День	САД	0,63	0,57	24,71	40,41	34,88
	ДАД	0,65	0,52	26,18	40,12	33,70
	СрАД	0,66	0,50	34,74	32,51	32,76
	ПАД	0,70	0,66	6,06	64,55	29,39
	ЧСС	0,54	0,16	26,82	28,47	44,71
Ночь	САД	0,25	0,36	0,00	39,29	60,71
	ДАД	0,37	0,38	0,00	39,42	60,58
	СрАД	0,34	0,00	0,00	0,00	100
	ПАД	0,31	0,37	0,00	34,59	65,41
	ЧСС	0,06	0,07	0,00	43,78	56,22
Гипертоники						
День	САД	0,59	0,46	16,32	42,18	41,50
	ДАД	0,23	0,18	3,15	20,35	76,50
	СрАД	0,40	0,13	36,44	0,00	63,56
	ПАД	0,72	0,20	71,79	0,00	28,21
	ЧСС	0,66	0,18	65,69	0,00	34,31
Ночь	САД	0,61	0,32	0,00	22,15	77,853
	ДАД	0,25	0,00	0,00	4,57	95,43
	СрАД	0,39	0,00	0,00	6,72	93,28
	ПАД	0,82	0,17	43,34	47,98	17,68
	ЧСС	0,29	0,05	0,00	16,46	83,54

Примечание: R_{mz} — коэффициент внутриклассовой корреляции в группе монозиготных близнецов, R_{dz} — коэффициент внутриклассовой корреляции в группе дизиготных близнецов.

Таблица 2

Показатели Вар АД, ЧСС и СИ АД, полученные у лиц с АГ и без нее

Показатели	Лица без АГ	Лица с АГ
Период дневного бодрствования		
ВСАД	11,19±0,54**	15,09±0,63**
ВДАД	8,61±0,39**	10,91±0,42**
ВСрАД	8,36±0,37**	11,31±0,41**
ВПАД	9,56±0,41**	11,23±0,42**
ВЧСС	11,78±0,63	9,94±0,62
Период ночного отдыха		
ВСАД	8,12±0,59**	10,64±0,61**
ВДАД	7,12±0,56	8,23±0,53
ВСрАД	6,98±0,39*	8,17±0,42*
ВПАД	5,56±0,45**	7,92±0,47**
ВЧСС	6,68±0,42	5,04±0,46
СИ		
СИСАД	16,21±0,54*	11,69±0,43*
СИДАД	22,16±0,39*	14,02±0,49*
СИСрАД	19,34±0,37*	12,59±0,44*

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

дневное и ночное время у лиц с АГ и без нее представлен в таблице 1.

У лиц без АГ в период дневного бодрствования вклад наследственных факторов в формирование основных показателей составляет от 6% до 35%, роль средовых факторов (в сумме систематических и случайных) от 65% до 94%. В ночное время влияют в основном средовые факторы. У больных АГ в дневное время САД,

ДАД и СрАД также обусловлены преимущественно средовыми факторами, вклад которых составляет 60%-95%. При этом обращает на себя внимание, что величина ПАД и ЧСС обусловлены в основном генетическими факторами, вклад которых составляет 66%-72%. В ночное время у больных АГ преобладающее влияние оказывают средовые факторы, только ПАД имеет наследственно-средовую детерминацию.

Показатели Вар АД и ЧСС в дневное время и в период ночного отдыха у обследованного контингента представлены в таблице 2.

Показатели Вар АД у близнецов с АГ и без нее достоверно отличались по ряду параметров в дневное и ночное время. В целом для больных АГ характерны более высокие значения Вар в дневное и ночное время. Анализ влияния генетических и средовых факторов на, так называемые, специальные показатели, проведенный с помощью генетических программ, представлен в таблице 3.

У близнецов без АГ в формировании показателей Вар АД принимают участие в основном средовые факторы. Роль наследственности при анализе ВСАД близка к нулю. Анализ роли генотипических и паратипических факторов в формировании показателей Вар АД у больных гипертонической болезнью показал другие

Таблица 3

Оценки генетических и средовых компонент дисперсии показателей Вар АД (%) у близнецов с АГ и без нее в течение суток

Время суток	Параметры	R _{mz}	R _{dz}	Генетические факторы,	Средовые факторы	
				G _a + G _d	E _c	E _w
Нормотоники						
День	ВСАД	0,28	0,46	11,30	17,26	71,44
	ВДАД	0,00	0,00	0,00	0,00	100
	ВсрАД	0,00	0,00	0,00	0,00	100
	ВПАД	0,00	0,00	0,00	0,00	100
	ВЧСС	0,24	0,36	0,00	27,25	72,75
Ночь	ВСАД	0,25	0,36	0,00	39,29	60,71
	ВДАД	0,37	0,38	0,00	39,42	60,58
	ВсрАД	0,34	0,00	0,00	0,00	100
	ВПАД	0,31	0,37	0,00	34,59	65,41
	ВЧСС	0,06	0,07	0,00	43,78	56,22
Гипертоники						
День	ВСАД	0,19	0,00	0,00	9,46	90,54
	ВДАД	0,00	0,00	0,00	0,00	100
	ВсрАД	0,07	0,02	3,16	3,45	93,39
	ВПАД	0,46	0,10	21,13	24,72	54,15
	ВЧСС	0,05	0,00	0,00	0,47	99,53
Ночь	ВСАД	0,41	0,32	22,65	19,61	57,73
	ВДАД	0,41	0,02	3,20	39,14	57,66
	ВсрАД	0,42	0,18	36,32	0,00	63,68
	ВПАД	0,26	0,01	0,00	0,00	100
	ВЧСС	0,29	0,05	0,00	16,46	83,54

Примечание: R_{mz} — коэффициент внутриклассовой корреляции в группе монозиготных близнецов, R_{dz} — коэффициент внутриклассовой корреляции в группе дизиготных близнецов.

особенности. Роль наследственности в формировании показателей ВПАД в период активного бодрствования составляет ~ 21%. Ночные ВСАД и ВсрАД на 22% и 36% соответственно, обусловлены генотипическими факторами.

При анализе СИ АД были получены следующие результаты (таблица 4).

Обращает на себя внимание то, что в формировании исследуемых показателей принимают участие почти полностью средовые факторы, причем участие систематических и случайных факторов у лиц с АГ и без нее имеет свои особенности, отображенные на рисунках 1 и 2.

Таким образом, внутрисемейные (случайные) средовые факторы в большей степени оказывают влияние на СИ АД больных АГ. У лиц без АГ влияние этих факторов почти равнозначно.

Обсуждение

При анализе основной методической литературы, посвященной СМ АД, создается впечатление о некой генетической предрасположенности к тому или иному СР колебаний АД. Указывается даже, что детерминанта циркад-

ного ритма и центральной регуляции АД локализуется в 1 хромосоме рядом или в составе гена ангиотензиногена. [1,3]. С учетом необходимого акцента на профилактику АГ и ее осложнений необходимы пояснения.

Для того чтобы реализовался гипертензивный генотип в природе существует разнообразие сред и, естественно, определен тот диапазон, в котором он может проявить себя минимально и максимально. Вероятно, в русле этих рассуждений, можно даже использовать понятие «гипертензивная среда», т.е. для максимальных проявлений гипертензивного генотипа — высокие цифры АД, ПОМ, должна быть соответствующая гипертензивная среда. Основная задача профилактических мероприятий — поиск минимально гипертензивной среды для пациента с гипертензивным генотипом.

Выявленный факт доминирующего влияния среды на показатели Вар и СР АД подтверждает возможность эффективных профилактических мероприятий, направленных на нормализацию СП АД больных гипертензивной болезнью.

Таким образом, полученные результаты и их анализ показывают, что количественные

Таблица 4

Оценки генетических и средовых компонент дисперсии показателей СИ у близнецов с АГ и без нее

Показатели	R _{mz}	R _{dz}	Наследственные факторы		Средовые факторы	
			G _a	G _d	E _c	E _w
Нормотоники						
СИСАД	0,55	0,49	13,34	0,00	42,43	44,23
СИДАД	0,31	0,17	0,00	0,00	42,14	57,86
СИСрАД	0,28	0,19	0,00	0,00	43,14	56,86
Гипертоники						
СИСАД	0,46	0,42	0,00	0,00	19,56	80,44
СИДАД	0,19	0,16	0,00	0,00	6,80	93,20
СИСрАД	0,24	0,14	0,00	0,00	6,14	93,86

Примечание: R_{mz} — коэффициент внутриклассовой корреляции в группе монозиготных близнецов, R_{dz} — коэффициент внутриклассовой корреляции в группе дизиготных близнецов.

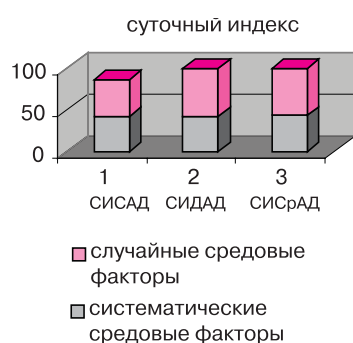


Рис. 1 Средовые систематические и случайные факторы в формировании СИ АД у лиц с нормальным АД.

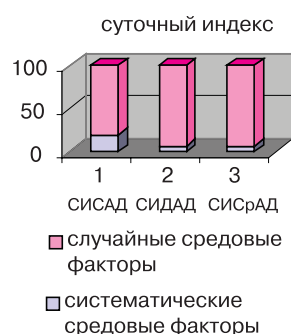


Рис. 2 Средовые систематические и случайные факторы в формировании СИ АД у больных АГ.

признаки, характеризующие СП АД, контролируются сложнейшей интегральной системой, включающей в себя, в определенной степени выраженные наследственные, но в основном средовые факторы как у лиц с нормальным АД, так и у больных АГ.

Выводы

Изучение влияния наследственности и факторов среды на результаты СМ АД у монозиготных и дизиготных близнецов с АГ пока-

зало, что в формировании Вар и СР АД преобладающую роль играют случайные и систематические факторы среды. Роль совокупности наследственных факторов минимальна или близка к нулю.

У лиц с нормальным АД влияние средовых случайных и систематических факторов на формирование СИ АД равнозначно. У больных АГ в формировании этого показателя преобладающее влияние имеют случайные средовые факторы.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. чл.-корр. РАМН В.С. Моисеева. Москва «Сервье» 1999; 97-8.
2. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врачей. Москва «Медицина» 1990; 9-56.
3. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. Русс врач 1998; 47-61.
4. Шарандак А.П., Королев А.П., Дворянчикова Ж.Ю. и др. Роль наследственности и среды в формировании суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией (близнецовое исследование). Кардиология 2002; 2: 34-8.
5. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood presser mean and variability. J Hypertens 1993; 11: 1133-7.
6. Pickering TG. The influence of daily activity on ambulatory blood pressure. Am Heart J 1988; 116: 1141-5.
7. Purcell HJ, Gibbs SR, Coats A.J.S. Ambulatory blood pressure monitoring and circadian variations of cardiovascular disease: clinical and research applications. Int J Cardiol 1992; 36: 135-49.

Поступила 29/11-2005
Принята к печати 14/01-2006

Особенности психосоциального статуса больных инфарктом миокарда и их влияние на течение заболевания в зависимости от пола

Н.Б.Лебедева², О.В. Лебедев³, Е.В. Шаф¹, А.В. Осокина¹, Е.Ю.Якушева¹, О.Л.Барбараш¹

¹Кемеровская государственная медицинская академия; ²Кемеровский кардиологический центр СО РАМН; ³Отделенческая больница ст. Кемерово. Кемерово, Россия

Gender-specific features of psychosocial status and their clinical effects in myocardial infarction patients

N.B. Lebedeva², O.V. Lebedev³, E.V. Shaf¹, A.V. Osokina¹, E.Yu. Yakusheva¹, O.L. Barbarash¹

¹Kemerovo State Medical Academy; ²Kemerovo Cardiology Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ³Kemerovo Railway Station Hospital. Kemerovo, Russia

Цель. Определить психосоциальные факторы, значимые для больных инфарктом миокарда (ИМ) в зависимости от пола, а также обосновать необходимость дифференцированного подхода к реабилитации больных ИМ с учетом полученных результатов.

Материал и методы. Обследованы 120 женщин и 100 мужчин с ИМ. Клинический статус оценивался традиционно. Для изучения психосоциального статуса и эмоционального состояния больных использовались: шкала депрессии Цунга, адаптированная Т.И. Балашовой; шкалы личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина; опросник Дженкина для определения типа коронарного поведения; анкета оценки качества жизни ВКНЦ.

Результаты. Подтверждено наличие у больных ИМ как мужчин, так и женщин выраженных психических изменений, определяющих необходимость специфического воздействия и, возможно, более длительного стационарного лечения или проведения наряду с кардиологической реабилитацией мероприятий по специальной программе психической реабилитации, модификации факторов риска с целью вторичной профилактики ИБС. Заключение. При разработке программ реабилитации больных ИМ необходимо учитывать психосоциальные аспекты и пол пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, психосоциальные факторы, пол, реабилитация.

Aim. To identify gender-specific psychosocial factors, important in myocardial infarction (MI) patients, and prove the need for gender-specific approach in MI patients rehabilitation.

Material and methods. The authors examined 120 women and 100 men with MI. Clinical status was assessed traditionally, psychosocial status and emotional status — with Zung depression scale, adapted by T.I. Balashova, personal and reactive anxiety scale by Spielberger and Khanin, Jenkins questionnaire on coronary behavior type, quality of life (QoL) assessment scale by Russian National Cardiology Center, Russian Academy of Medical Science.

Results. In male and female MI patients, substantial psychological abnormalities were identified, proving the need for specific intervention and possible longer in-patient treatment, or combined cardiological and psychological rehabilitation, together with risk factor modification for secondary prevention of coronary heart disease.

Conclusion. In development of MI rehabilitation programs, psychosocial and gender aspects should be taken into account.

Key words: Myocardial infarction, psychosocial factors, gender, rehabilitation.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) продолжают оставаться основными причинами смертности и инвалидности у лиц трудоспособного возраста как мужчин, так и женщин [6]. В связи с этим изучение факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания, а также вопросы реабилитации больных после ИМ и вторичной профилактики ИБС во всем мире входят в число наиболее важных проблем медицинского и социального значения. В настоящее время в России и за рубежом активно разрабатываются и внедряются в практику программы кардиологической реабилитации, в т.ч. ускоренной [18]. Большинство из этих программ содержат преимущественно медицинские и физические аспекты. Однако к настоящему времени накоплены многочисленные данные о значительном влиянии психосоциальных факторов на развитие и исходы ИМ [13,17], доказана связь психического статуса больных после острого ИМ с долгосрочным прогнозом [7,8]. Больные с симптомами психологического стресса имеют вдвое большую смертность в течение пяти лет; этот риск остается, даже если все другие факторы контролируются [8]. По данным разных авторов, у 35-80% больных ИМ развиваются психические нарушения, которые значительно утяжеляют картину основного заболевания и снижают эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий. Вместе с тем, если для мужчин значимость психосоциальных факторов рассматривается как определенная, то в отношении женщин этого нельзя сказать однозначно в связи с малым числом исследований в женской популяции.

В связи с вышеизложенным целью исследования явилось изучение психосоциальных факторов, значимых для больных ИМ, в зависимости от пола, а также обоснование необходимости дифференцированного подхода к реабилитации больных ИМ с учетом полученных результатов.

Материал и методы

Обследованы 120 женщин и 100 мужчин с ИМ, находившихся на лечении в инфарктном отделении Кемеровского кардиологического центра. Средний возраст женщин — $66,1 \pm 0,9$ года, мужчин — $64,9 \pm 0,8$ года ($p=0,3$). При анализе социального положения среди женщин: 92 (77,0%) — пенсионерки, 10 (8,0%) — рабочие, 9 (8,0%) — служащие, 5 (4,0%) не работали, 4 (3,0%) — руководители среднего звена; среди мужчин: 33% — рабочие, 28% — служащие, 9% — руководители среднего звена, 21% — пенси-

онеры, 9% — неработающие. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Все мужчины были женатыми, женщины — замужними.

Сроки пребывания больных в стационаре 14-37 дней; для женщин в среднем $16,2 \pm 0,4$ дня, для мужчин — $17,0 \pm 0,6$ дня ($p=0,26$).

Клиническое состояние определялось традиционно; наличие эпизодов ишемии миокарда и желудочковых нарушений ритма оценивалось при суточном мониторингировании (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ). Для изучения психосоциального статуса и эмоционального состояния больных использовали: шкалу депрессии Цунга, адаптированную Т.И. Балашовой [5,20,21], шкалы личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожности (Тр) Спилбергера-Ханина, опросник Дженкинса для определения типа коронарного поведения (ТКП), анкета оценки качества жизни (КЖ) ВКНЦ [5].

Оценка клинического и психологического статусов осуществлялась на 5-7 сутки от развития ИМ и через год. Согласно исследованиям [4] пациентов делили по классам тяжести ИМ. Через год от развития ИМ анализировались «конечные точки»: развитие смертельных исходов, повторных ИМ, госпитализации, прогрессирование сердечной недостаточности (СН).

При статистической обработке полученных данных были использованы методы медицинской статистики, компьютерная программа «Statistica 6.0». Рассчитывали групповые показатели суммарной статистики: среднюю арифметическую величину (М), ошибку средней (m) и среднее квадратичное отклонение (δ); для сравнения количественных показателей применяли критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

По результатам применения опросника Дженкинса среди мужчин преимущественно регистрировался ТКП А — 52% больных, остальные 48% относились к промежуточному ТКП АВ. Лица с ТКП Б среди обследованных мужчин отсутствовали. Среди женщин 49,2% были отнесены к ТКП А, столько же — к ТКП АВ, 2 (1,7%) пациентки — к ТКП Б. В литературе относительно ТКП существуют противоречивые мнения: наряду с указаниями на тесную связь ТКП А с развитием ИБС [9,12,14] есть и более осторожные мнения о том, что ТКП А не является надежным предиктором ИБС в группе повышенного риска [13], однако очевидно, что ТКП А определяет ряд острых провоцирующих факторов развития ИБС [12]. Практически полное отсутствие лиц с ТКП Б среди обследованных мужчин и женщин с ИМ в настоящем исследовании подтверждает эти данные.

При анализе взаимосвязи основных факторов риска (ФР) и ТКП установлено, что курящих женщин с ТКП А было больше, чем с ТКП

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных разного пола на 5-7 сутки развития ИМ

Показатели	Женщины, п, (%)	Мужчины, п, (%)
Крупноочаговый ИМ	74 (61,7)	68 (68,0)
Передний ИМ	73 (60,8)	61 (61,0)
Задний ИМ	37 (30,8)	34 (34,0)
Кольцевой ИМ	10 (8,3)	5 (5,0)
Неосложненный ИМ	18 (15,0)	20 (20,0)
Рецидивирующий ИМ	16 (13,3)	10 (10,0)
Класс тяжести* I	9 (7,5)	10 (10,0)
II	22 (18,3)	22 (22,0)
III	31 (25,8)	23 (23,0)
IV	58 (48,3)	45 (45,0)
ЖНР $\geq$ III гр. по Lowen B	4 (3,3)	16 (16,0), $p=0,001$
НК** I	73 (60,8)	59 (59,0)
НК II	41 (34,2)	35 (35,0)
НК III	6 (5,0)	6 (6,0)
Ранняя постинфарктная стенокардия	27 (22,5)	17 (17,0)

Примечание: * - по классификации Николаевой Л.Ф. и Аронова Д.М. (1988); ** - по классификации Killip (1967); ЖНР—желудочковые нарушения ритма.

АБ: 5 из 6 куривших относились к ТКП А. При этом средний балл ТКП для курящих больных оказался достоверно ниже, чем у некурящих как в подостром периоде ИМ ($p=0,02$), так и через год после него ($p<0,001$). Следует отметить, что чем дольше пациентки курили, тем более низкий регистрировался средний балл ТКП ($r=-0,33$; $p=0,002$). Обе пациентки с ТКП Б не курили. Это подтверждает ранее высказанное мнение о сходстве «конституции курильщика» с «коронарным типом личности» у женщин [14]. Среди курящих мужчин преобладали представители ТКП АБ — 62% ($p=0,001$). В ранее проведенных исследованиях здоровых юношей-студентов представители с ТКП А курили реже, чем юноши с ТКП Б [1]. Предшествующая артериальная гипертензия (АГ) среди мужчин ТКП А встречалась достоверно чаще (65%), чем среди лиц с ТКП АБ (35%) ($p=0,02$). У женщин подобных достоверных различий не выявлено.

В исследовании была проанализирована взаимосвязь между ТКП и тяжестью ИМ на 5-7 сутки. Достоверных различий по ТКП у женщин с разным классом тяжести ИМ выявлено не было. Однако у мужчин среди больных с ТКП А достоверно чаще отмечали ИМ IV класса тяжести: 12,5% vs 7,7% в группе ТКП АБ, соответственно ($p=0,05$). Средний балл ТКП в группе больных ИМ IV класса тяжести был самым низким: $29,2 \pm 1,4$ балла vs $32,5 \pm 1,5$ в группе больных с неосложненным ИМ ($p=0,05$).

В последующем оценивали наличие взаимосвязи среднего балла ТКП в подостром пе-

риоде и через год после развития ИМ с наличием осложнений ИМ в период госпитализации. Во все сроки обследования отсутствовали различия в среднем балле ТКП между пациентками, имевшими и не имевшими различные осложнения и «конечные точки». У мужчин болевая и безболевая ишемия миокарда достоверно чаще наблюдалась у больных с ТКП А во все сроки обследования (таблица 2). Соответственно в этих группах средний балл ТКП в подостром периоде был самым низким, иными словами, приближенным к параметрам ТКП А. Повышение средних баллов ТКП через год связано, очевидно, с феноменом модификации ТКП А в АБ, что имело место у части больных.

Таким образом, можно предположить, что ТКП не оказывает значительного влияния на течение ИМ и постинфарктного периода у женщин, в то время как у мужчин ТКП А является одним из факторов, утяжеляющих течение ИМ, что было показано и в других исследованиях [14].

В настоящее время широко обсуждается влияние Тр на течение ИБС [16,19]. Единственное исследование, в которое были включены женщины с ИБС, показало наличие прямой корреляционной связи между уровнем Тр и степенью выраженности коронарного атеросклероза [10]. Однако при этом не исследовались разновидности Тр — ЛТ и РТ.

При оценке ЛТ ее высокий уровень — балл ≥ 46 по шкале Спилберга-Ханина, обнаружен у 59% мужчин и 90% женщин; умеренно повышенный (31-45 баллов) — у 41% мужчин и 12%

Таблица 2

Зависимость течения ИМ от исходного ТКП у мужчин

	Тип А, n=48 (%)	Тип АВ, n=52 (%)
I класс тяжести ИМ	17 (35,4)	19 (36,5)
II класс тяжести ИМ	11 (22,9)	18 (34,6)
III класс тяжести ИМ	14 (29,2)	11 (21,2)
IV класс тяжести ИМ	6 (12,5)*	4 (7,7)*
ЖНР, 5-7 сут	8 (16,5)*	14 (26,9)*
ЖНР, год	7 (14,6)*	12 (23,1)*
НК и/или ФВ<40%, 5-7 сут	17 (35,4)	17 (32,7)
НК и/или ФВ<40%, год	7 (14,6)	8 (15,4)
ишемия, 5-7 сут	26 (54,2)*	19 (36,5)*
ишемия, год	42 (87,5)*	31 (59,6)*

Примечание: * $p < 0,05$ - различия между группами статистически достоверны; ФВ – фракция выброса; ЖНР – желудочковые нарушения ритма.

Таблица 3

Показатели ЛТ и РТ в группах больных с различной тяжестью ИМ на 5-7 сутки и через год

Тяжесть ИМ	I	II	III	IV
5-7 сутки ИМ				
	n=9	n=22	n=41	n=48
Средний балл ЛТ	50,0±2,6	54,4±2,2	58,2±1,4, $p_{1-3}=0,047$	58,8±1,1, $p_{1-4}=0,024$
Средний балл РТ	35,4±2,9	37,6±2,0	40,5±1,5	41,4±1,2
Через год после ИМ				
	n=7	n=20	n=39	n=38
Средний балл ЛТ	47,1±4,4, $p_{1-4}=0,023$	49,2±2,7, $p_{2-4}=0,027$	53,4±1,3	55,2±1,3
Средний балл РТ	34,1±4,4	34,4±2,7	37,3±1,6	39,6±1,6

Примечание: p – показатель достоверности различий.

женщин. Больные с низким уровнем ЛТ отсутствовали. Полученные результаты соответствуют данным о том, что повышенный уровень ЛТ (конституциональной) может служить предиктором развития ИБС и повторных коронарных событий [19].

Уровни РТ распределились несколько иначе: высокая РТ отмечена только у одного (1%) мужчины и у 28,3% женщин, умеренно повышенная – у 47% мужчин и 74% женщин, низкая – у 52% мужчин и 10% женщин. Таким образом, среди мужчин превалировала низкая РТ, а среди женщин – умеренно повышенная, при этом высокая РТ достоверно чаще наблюдалась у женщин ($p=0,02$), тогда как у мужчин практически не встречалась. Литературные данные о степени повышения РТ у больных ИМ малочисленны, но, возможно, отсутствие высоких уровней РТ при повышенной ЛТ у мужчин может свидетельствовать в пользу психосоматической природы ИМ – с разрешением внутренних личностных конфликтов через болезнь, реализацией психологического защитного механизма. У женщин диагностика в подостром периоде ИМ высокой ЛТ также, вероятно, связана с предрасполагающими внутренними факторами, на которые вряд ли представляется

возможным оказывать влияние. Вместе с тем, высокая РТ, возникшая в ответ на развитие «непонятного» для пациенток заболевания, требует коррекции. По-видимому, даже разъяснительные лекции-беседы могут уменьшить выраженность РТ у женщин с ИМ.

По литературным данным, признаки депрессии отмечаются у 15-45% больных ИМ [2,11,13,16]. В настоящем исследовании признаки депрессии были обнаружены у 30% мужчин и 24,2% женщин в подостром периоде и у 47,9% мужчин и 10,2% женщин через год после ИМ. Обращает на себя внимание тот факт, что среди мужчин, перенесших ИМ, в течение года количество больных с симптомами депрессии увеличивается, а среди женщин, уменьшается ($p=0,04$).

Среди мужчин выявлены статистически достоверные различия по уровням ЛТ и РТ, депрессии, ТКП в зависимости от тяжести ИМ; чем тяжелее протекает ИМ, тем выше уровни ЛТ и РТ в подостром периоде ИМ и через год (таблица 3). В женской группе достоверных различий по уровню РТ у пациентов с различным классом тяжести ИМ выявлено не было. Таким образом, можно предположить, что уровень РТ у женщин не зависит

от тяжести клинических проявлений ИМ. Вместе с тем по мере утяжеления ИМ как в подостром периоде, так и через год после него наблюдалось достоверное увеличение уровня ЛТ у женщин.

У мужчин обнаружено нарастание среднего балла депрессии в подостром периоде ИМ в зависимости от класса его тяжести: от $32,7 \pm 1,4$ балла у больных ИМ I класса тяжести до $38,2 \pm 1,5$ балла при ИМ IV класса тяжести ($p=0,05$). У женщин также наблюдалось увеличение среднего балла депрессии по мере увеличения класса тяжести ИМ: в подостром периоде ИМ от $39,9 \pm 2,1$ балла у больных I класса тяжести до $46,1 \pm 1,0$ балла у больных IV класса тяжести, но это увеличение было недостоверным. У мужчин средний балл ЛТ и РТ в подостром периоде был достоверно выше у пациентов с рецидивирующим течением ИМ, а наивысший балл депрессии регистрировался в группе с желудочковыми аритмиями и теми осложнениями ИМ, которые сопровождалась клинической симптоматикой, что может свидетельствовать о депрессии как реакции на болезнь.

У женщин депрессия, повышенные ЛТ и РТ в подостром периоде оказались связанными с эпизодами ишемии миокарда по данным СМ ЭКГ и повторными госпитализациями в течение года. Среди мужчин исходно повышенные средние баллы ЛТ, РТ и депрессии были связаны с развитием желудочковых аритмий, рецидивами и нарастанием недостаточности кровообращения (НК), что свидетельствует в пользу прогностической роли этих показателей. Вероятно, между развитием ИМ и повышением уровня Тр существует сложная взаимосвязь: с одной стороны, повышенная Тр выявляется до развития ИМ и утяжеляет его течение, с другой стороны — клинические проявления ИМ: ангинозная боль, перебои в работе сердца, признаки НК, сами по себе служат причиной повышенной Тр и развития депрессии. Зависимость уровня депрессии от возраста пациенток была слабой ($r=0,25$), тогда как у мужчин > 70 лет вероятность развития депрессии возрастает в 2 раза

по сравнению с мужчинами меньшего возраста [16].

При оценке КЖ больных обнаружено значительное его снижение: от -9 до -24 баллов, в среднем — $-12,3 \pm 4,8$ среди мужчин и женщин, при норме до -4. Структурный анализ причин снижения КЖ показал, что у этих больных на первом месте стоят необходимость ограничения трудовой деятельности, на втором — эмоциональные проблемы, изменение взаимоотношений с близкими, друзьями, затем — необходимость ограничивать ведение домашнего хозяйства, половую жизнь, физические усилия, проблемы питания; необходимость приема лекарств и их побочные действия находятся на последнем месте.

Предметом беспокойства и снижения КЖ больных ИМ в США являются продолжительность периода выздоровления, проблемы питания, незнание болезни и недостаток рекомендаций, необходимость постоянного приема лекарств и их побочное действие; эмоциональные проблемы и проблемы общения указываются в числе наименее значимых [15].

Настоящее исследование подтверждает наличие у больных ИМ как мужчин, так и женщин выраженных психических нарушений, определяющих необходимость более длительного стационарного лечения или проведения наряду с кардиологической реабилитацией мероприятий по специальной программе психической реабилитации, модификации ФР с целью вторичной профилактики ИБС. В США кардиологическую реабилитацию проходят 20% больных, и только 5% выполняют программу постоянно [13,15]. Самым большим препятствием на пути кардиологической реабилитации служит отсутствие стандартных программ. Вместе с тем в США в программе кардиологической реабилитации нуждаются 8-12 млн. больных [17].

Таким образом, разработка программ социально-психологической реабилитации больных ИМ в зависимости от половой принадлежности представляет собой актуальную задачу современной кардиологии и медицинской психологии во всем цивилизованном мире.

Литература

1. Барбараш Н.А., Тульчинский М.Я., Кувшинов Д.В. и др. Психофизиологические особенности студентов с различными типами «коронарного поведения». *Alma mater* 2000; 3: 32-3.
2. Гоштаутас А., Шинкарева Л. Связь между инфарктом миокарда и смертности от этого заболевания и депрессией. *Теория и практика медицины* 2002; 3: 182-7.
3. Зайцев В.П. Определение качества жизни у больных инфарктом миокарда. *Кардиология* 1986; 3: 42 -4.
4. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. Москва 1988.
5. Смулевич А.Б. Депрессии в общеймедицинской практике. Москва 2000.
6. Шпак Л.В. Нервно-психическое состояние и его роль в формировании адаптационно-компенсаторных реакций у больных инфарктом миокарда. *Кардиология* 1990; 4: 86-8.
7. Esteve LG, Valdes M, Riesco N. Denial mechanisms in myocardial infarction: their relations with psychological variables and short-term outcome. *J Psychol* 1993; 36(5): 491-6.
8. Frasure-Smith N, Lesperance F. Differential long-term impact of in-hospital symptoms of psychological stress after non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69(1): 1129-31.
9. Friedman M, Thoresen CE. Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post-myocardial infarction patients: summary results of the Recurrent Coronary Prevention Project. *Am Heart J* 1986; 112: 653-65.
10. Low KJ, Fleisher C, Colman R, et al. Psychological variables, age, and angiographically-determinanted coronary artery disease in women. *Ann Behav Med* 1998; 20(3): 221-6.
11. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, et al. 5-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and 1-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049-53.
12. Matthews K. Coronary Heart Disease and Type A behaviors: update on alternative to the Booth-Kewley and Friedman (1987) Quantitative Review. *Psychological Bull* 1988; 104(3): 373-80.
13. Terry DJ. Stress, coping, and coping recources as correlates of adaptation after myocardial infarction patients. *Brit J Clin Psychol* 1992; 31: 215-25.
14. Price V, Friedman M. Relation between insecurity and type A behavior. *Am Heart J* 1995; 129(3): 488-91.
15. Philipsen H, Jaarsma T. Problems of cardiac patients in early recovery. *J Adv Nurs* 1995; 21: 21-7.
16. Rooth P, Hyll M, Rossner S. High prevalence of anxiety and depressive symptoms in obese patients. *Abstr. 9th European Congress on Obesity, Milano, 3-6 June, 1999. Int J Obesity* 1999; 23(Suppl. 5): 159.
17. Roviato S, Holmes DS. Influece of a cardiac rehabilitaton program on the cardiovascular, psychological and social function of cardiac patients. *J Behav Med* 1984; 34: 1158-61.
18. Rozanski A. Remodeling cardiac rehabilitation in to secondary prevention programs. *Am Heart J* 1996; 13: 358-66.
19. Yarcheski A, Proctor TF. Moderators of the relationship between anxiety and information received by patients post-myocardial infarction. *Clin Nurs Res* 1998; 7(1): 29-46.
20. Zung WWK The depression status inventory: an adjunct to the self-rating depression scale. *J Clin Psychol* 1972; 28: 539-43.
21. Hedlund JL, Vieweg BW. Thwe Zung self-rating depression scale: a comprehensive review. *J Oper Psychiatry* 1979; 10(1): 51-64.

Поступила 21/12-2005
Принята к печати 13/03-2006

Влияние триметазида МВ на ремоделирование сердца у больных стабильными формами ишемической болезни сердца

Е.М. Хурс^{1,2}, Ю.А. Зиновьева¹, А.В. Поддубная^{1,2}, И.И. Коцюба^{1,2}, О.Г. Смоленская²

¹Медицинский центр «Шанс»; ²Уральская государственная медицинская академия. Екатеринбург, Россия

Trimetazidine MR effects on heart remodeling in stable coronary heart disease patients

Е.М. Khurs^{1,2}, Yu.A. Zinovyeva¹, A.V. Poddubnaya^{1,2}, I.I. Kotsuba^{1,2}, O.G. Smolenskaya²

¹Medical Center «Chance»; ²Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

Цель. Изучить влияние триметазида МВ на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ), получающих комбинированную терапию.

Материал и методы. Обследованы 114 пациентов: I группа – 65 здоровых лиц (средний возраст 31,38 лет), II – 49 больных ИБС + АГ (средний возраст 62,32 лет), не получавших лечения. Всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию с расчетом систолического и диастолического индексов сферичности, индекса ремоделирования (ИР), миокардиального стресса в систолу и диастолу (МСс и МСд), индекса массы миокарда ЛЖ, относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС).

Результаты. После 3-месячной, комбинированной, 4-компонентной терапии стабилизация клинического состояния пациентов не сопровождалась значимыми изменениями характера ремоделирования ЛЖ, достоверно снизился только МСс после подключения Предуктала МВ. При стабильном удовлетворительном состоянии больных и отсутствии очевидной клинической динамики, неизменной фракции выброса, значительно улучшились структурно-функциональные характеристики сердца: произошли достоверные снижения ($p < 0,00001$) МСс ($145,68 \pm 11,35$ и $124,51 \pm 7,89$); МСд ($160,72 \pm 16,78$ и $156,24 \pm 12,11$), конечно-диастолического давления ($14,81 \pm 3,16$ и $11,9 \pm 1,91$ мм рт.ст.) и конечно-диастолического напряжения стенки ЛЖ ($1967,33 \pm 337,27$ и $1519,99 \pm 224,74$ дин/см²), увеличился ИР ($93,72 \pm 8,48$ и $100,87 \pm 9,74$). Улучшились показатели диастолической функции ЛЖ. Снизился функциональный класс NYHA.

Заключение. Показаны позитивное влияние на жесткостную, сократительную активности миокарда и анти-ремоделирующий эффект триметазида МВ, согласно механизму его действия. Препарат может быть использован в качестве средства, улучшающего процессы ремоделирования в рамках комбинированной терапии ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, триметазидин.

Aim. To study trimetazidine MR effects on left ventricular (LV) remodeling in stable coronary heart disease (CHD) patients with completely controlled effort angina and arterial hypertension (AH), who received combined treatment.

Material and methods. In total, 114 individuals were examined: Group I – 65 healthy volunteers (mean age 31,38 years); Group II – 49 untreated CHD and AH patients (mean age 62,32 years). All participants underwent transthoracic echocardiography, with calculation of systolic and diastolic spherical index, remodeling index (RI), systolic and diastolic myocardial stress (MSs, MSd), LV myocardial mass index, LV relative wall thickness (RWT).

Results. After three months of combined, four-component treatment, clinical stabilization was not associated with significant changes in LV remodeling, only MSs reduced significantly after adding Preductal MV to the treatment. In stable good clinical status, no obvious clinical dynamics, and unchanged ejection fraction, structural and functional cardiac parameters improved substantially, with reduction ($p < 0,00001$) in MSs ($145,68 \pm 11,35$ and $124,51 \pm 7,89$); MSd ($160,72 \pm 16,78$ and $156,24 \pm 12,11$), end-diastolic pressure ($14,81 \pm 3,16$ and $11,9 \pm 1,91$ mm Hg), end-diastolic LV wall strain ($1967,33 \pm 337,27$ and $1519,99 \pm 224,74$ dyne/cm²), as well as with increase in RI ($93,72 \pm 8,48$ and $100,87 \pm 9,74$). LV diastolic function parameters improved, NYHA functional class reduced.

Conclusion. Trimetazidine MR beneficial effects on myocardial elasticity, contractility, and remodeling were demonstrated. The medication can be used as an anti-remodeling agent in combined CHD treatment.

Key words: Coronary heart disease, arterial hypertension, heart remodeling, trimetazidine.

Введение

В поисках обоснованных тактических подходов к лечению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в последние годы в научных и практических работах активно исследуется проблема ремоделирования сердца. Понятие ремоделирование включает изменение биохимических, электрофизиологических параметров, механических, жесткостных характеристик в связи с патологическими состояниями [1-3]. Ремоделирование сердца и изменение его функционального состояния — динамические процессы, отражающие как патологические аспекты [4,5], так и терапевтические воздействия [6,7].

Цитопротективная терапия занимает важное место в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Ингибитор 3-кетоацил-КоА — тиолазы триметазидин (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция) доказал свою клиническую эффективность за счет оптимизации энергетического метаболизма сердечной мышцы. Во множестве экспериментальных и клинических исследований показано, что Предуктал® МВ относится к антиангинальным препаратам нового класса, реализующим свое действие на клеточном уровне [8,9], повышает толерантность к физической нагрузке (ТФН) [10,11]. Продemonстрировано, что комбинация Предуктала® МВ с антиангинальными препаратами гемодинамического механизма действия приводит к достоверному снижению количества приступов стенокардии и дополнительного потребления короткодействующих нитратов при лечении стабильной стенокардии [12,13]. Выполнены работы по изучению положительного влияния препарата на постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) [14,15].

При удовлетворительном состоянии больного, скорректированной гемодинамике, отсутствии стенокардии обосновать целесообразность и режим назначения метаболических средств в конкретных клинических ситуациях достаточно сложно. Довольно затруднительно оценить эффективность цитопротективной терапии у стабильных больных при рутинном общеклиническом обследовании.

Влияние медикаментозных средств, используемых для лечения ИБС в сочетании с артериальной гипертонией (АГ), на характер структурно-функциональной перестройки ЛЖ сердца изучается различными методами [1,2]. Однако, точные и информативные методики не всегда

доступны в общеклинической практике. В настоящем исследовании использованы возможности трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).

Целью исследования было изучение влияния Предуктала® МВ на ремоделирование ЛЖ у пациентов со стабильными формами ИБС с полностью скорректированной стенокардией напряжения, получающих комбинированную терапию.

Материал и методы

Обследованы 114 пациентов: первая (I) группа включала 65 здоровых лиц (средний возраст $31,38 \pm 2,45$ лет), вторая (II) — 49 больных ИБС в сочетании с АГ (ИБС + АГ) (средний возраст $62,32 \pm 3,02$ лет), не получающих медикаментозной терапии. Характеристика выборки представлена в таблице 1.

Всем пациентам выполняли общеклиническое обследование. Проводили трансторакальную ЭхоКГ на аппарате Aloka-3500 по стандартному протоколу; дополнительно рассматривались следующие показатели:

- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ): $ИММЛЖ = ММЛЖ/BSA$

- систолический и диастолический индексы сферичности ЛЖ (ИСс и ИСд)

- $ИСс = КСР/Нс$, где КСР — конечный систолический размер; Нс — высота ЛЖ в систолу

- $ИСд = КДР/Нд$, где КДР — конечный диастолический размер; Нд — высота ЛЖ в диастолу

- ОТС — относительная толщина стенок: $ОТС = (МЖП + ТЗС ЛЖд)/КДР$, где ТЗС — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; МЖП — межжелудочковая перегородка в диастолу

- индекс ремоделирования (ИР): $ИР = ФВ/ИСд$, где ФВ — фракция выброса

- миокардиальный стресс систолический и диастолический (МСс и МСд):

- $МСс = 0,98 \times 0,334 \times КСР \times САД/ТЗС ЛЖс \times (1 + (ТЗС ЛЖс/КСР))$, где САД — систолическое АД

- $МСд = 0,98 \times 0,334 \times КДР \times АДд/ТЗС ЛЖд \times (1 + (ТЗС ЛЖд/КДР))$, где АДд — диастолическое АД

- конечно-диастолическое давление (КДД): $КДД = 1,06 + 15,15 \times ((A_i \times ET_A/E_i \times ET_E))$, где A_i и E_i — интегральные скорости пиков А и Е трансмитрального потока, соответственно; ET_A и ET_E — продолжительность фаз трансмитрального потока

- конечно-диастолическое напряжение стенки ЛЖ (КДНС): $КДНС = ET_A \times КДР/4 \times ТЗС ЛЖд$

Анализировали диастолическую функцию ЛЖ по параметрам трансмитрального потока: соотношение пиков трансмитрального потока/время изоволюмического диастолического наполнения ЛЖ (Е/А), время замедления потока раннего диастолического расслабления ЛЖ (DecT), время изоволюмической релаксации (IVRT).

На первом этапе (I) исследовали характер ремоделирования сердца у пациентов с ИБС + АГ. Следует отметить, что в большинстве работ, посвященных ремоделированию сердца при ИБС + АГ, отсутствуют указания на лечение, которое больной получает на момент обследования. Этот факт представляется весьма значительным, поскольку очевидно, что коронароактивные и антигипертензивные средства оказывают влияние на структурно-функ-

Таблица 1

Характеристика пациентов II группы	
Пол	Женщины 57% Мужчины 43%
Возраст	62,33±3,02 года
ИМТ, кг/м ²	27,1±1,75
ОТ/ОБ	0,88±0,05
Наличие ИМ в анамнезе	6
ФК ХСН по NYHA	1,95±0,23

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер; ИМ – инфаркт миокарда; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

циональные характеристики сердца. Для исключения данных влияний на результаты и последующее исследование воздействия Предуктала® МВ, сравнивали параметры ЭхоКГ группы здоровых лиц (группа I) и больных ИБС + АГ, не получавших лечения (группа II), т.е. обратившихся впервые, либо прекративших лечение самостоятельно в течение полугода.

На втором этапе (2) изучили влияние комбинированной антиангинальной, антигипертензивной, гиполипидемической, дезагрегантной терапии на структурно-функциональную перестройку сердца. Всем пациентам II группы назначалась стандартная четырех- или пятикомпонентная комбинированная терапия: статины, дезагреганты, ингибиторы ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретики (Д) (во всех случаях фиксированная комбинация периндоприла с индапамидом – Нолипрел®), либо антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), коронароактивные средства – β-адреноблокаторы либо антагонисты кальция в зависимости от гемодинамической картины, нитраты при наличии стенокардии напряжения II ФК и выше по классификации Канадской ассоциации кардиологов (таблица 2).

Вышеуказанную терапию пациенты получали на протяжении 3 месяцев, после чего они повторно обследовались, и проводился сравнительный анализ с исходными данными в рамках II группы.

На третьем этапе (3) исследовали влияние Предуктала® МВ на ремоделирование ЛЖ.

На момент включения больных в третий этап исследования (присоединение Предуктала® МВ) в группе больных ИБС+АГ, АД было стабилизировано в пределах нормы с помощью комбинированной терапии на втором этапе: САД в среднем составило 120,7±4,5 мм рт.ст., а ДАД в среднем 70,95±4,09 мм рт.ст. По окончании третьего этапа САД 120,55±4,7, ДАД 71,2±3,17 мм рт.ст., ангинозные приступы отсутствовали.

Из этических соображений, а также с целью увеличения однородности сравниваемых данных, пациентов не разделяли для подключения Предуктала® МВ. Всем больным группы II к исходной терапии добавляли Предуктал® МВ на 3 месяца с последующим обследованием по завершении работы и сравнением с исходными данными для II группы (без лечения) и результатами завершения 2 этапа (стандартная комбинированная терапия).

Для обработки полученных данных был использован пакет статистических программ Microsoft Excel 2003. Для анализа достоверности различий использовалась методика расчетов доверительных интервалов для усредненных показателей параметров выборки. Для анализа взаимосвязи параметров применяли корреляционный анализ.

Таблица 2

Характеристика медикаментозной терапии пациентов II группы	
Терапия	Частота применения препаратов (%)
β-адреноблокаторы	76
Антагонисты кальция	38
И АПФ	57
Д	57
Статины	100
Дезагреганты	100
АРА	14
Нитраты	9

Результаты

В группе II на первом этапе исследования были выявлены неблагоприятные параметры ремоделирования ЛЖ по сравнению с группой I. Достоверно увеличивался конечный диастолический объем (КДО) ($p=0,05$). ФВ оказалась достоверно снижена по отношению к норме ($p<0,05$). Обнаружено статистически высоко достоверное нарушение диастолической функции: DecT, IVRT увеличены ($p<0,005$ и $p<0,000001$ соответственно), Е/А снижено ($p<0,000001$) по отношению к норме (таблица 3).

При анализе параметров ремоделирования выявлено, что высоко достоверно увеличивались по отношению к норме ИММЛЖ, ОТС ($p<0,00001$ в обоих случаях), нарастали МСс, КДД, КДНС ($p<0,00001$ для всех перечисленных показателей), а ИР достоверно снижался ($p<0,005$). Увеличивались по отношению к норме ИСс, ИСд (таблица 4).

Представленные изменения структурно-функциональных характеристик ЛЖ и параметров внутрисердечной гемодинамики сопровождалось повышением ФК ХСН (от 0 до 1,95±0,23).

В группе II (больные ИБС + АГ) отмечена отрицательная корреляция ИММЛЖ с ИР (коэффициент корреляции – $KK = -0,67$) и ФВ ($KK = -0,525$) и положительная связь ИММЛЖ с КДНС (0,484). Связь КДНС с ФВ, в свою очередь, имела отрицательное значение ($KK = -0,204$). ИММЛЖ оказался положительно связан с МСс ($KK = 0,526$) и слабо положительно с МСд ($KK = 0,272$).

По завершении второго (2) этапа исследования обнаружили, что после 3-месячной комбинированной терапии отсутствовали статистически достоверные различия в отношении ФВ, объемных характеристиках ЛЖ, в параметрах диастолической функции ЛЖ (таблица 5).

При анализе характера влияния комбинированной терапии на ремоделирование ЛЖ сердца

выявлено достоверное снижение МСс ($p < 0,005$); обнаружена тенденция к снижению МСд ($171,01 \pm 9,19$ и $160,72 \pm 16,78$), ОТС ($0,45 \pm 0,04$ и $0,43 \pm 0,03$) и КДД ($15,36 \pm 2,38$ и $14,81 \pm 3,16$). ИР также недостоверно снижался ($96,6 \pm 5,92$ и $93,72 \pm 8,48$) (таблица 6).

После второго (2) этапа исследования, уменьшилась отрицательная взаимозависимость ИММЛЖ с ИР ($-0,487$), корреляция ИММЛЖ с ФВ оставалась слабо отрицательной ($-0,107$). Усилилась отрицательная связь КДНС с ФВ ($КК = -0,407$). Корреляционная зависимость ИММЛЖ с МСс и МСд изменила знак ($КК = -0,003$ и $-0,263$ соответственно).

На третьем (3) этапе, после дополнительной 3-месячной терапии Предукталом® МВ у пациентов исследованной группы по сравнению с результатами стандартной комбинированной терапии достоверно уменьшились МСс ($p < 0,05$), МСд ($160,72 \pm 16,78$ и $156,24 \pm 12,11$) и КДД ($14,81 \pm 3,16$ и $11,9 \pm 1,91$) (таблица 7).

Данные отличия более отчетливы по отношению к исходному состоянию группы больных, не получавших терапии. С высокой степенью достоверности различия от исходных значений ($p < 0,00001$) оказался снижен МСс ($152,12 \pm 9,29$ и $124,51 \pm 7,89$). С достоверностью $p < 0,05$ уменьшились значения МСд ($171,01 \pm 9,19$ и $156,24 \pm 12,11$), КДД ($15,36 \pm 2,38$ и $11,9 \pm 1,91$), КДНС ($1967,33 \pm 337,27$ и $1519,99 \pm 224,74$). ИР недостоверно увеличился ($93,72 \pm 8,48$ и $100,87 \pm 9,74$) (таблица 7).

Объемные характеристики ЛЖ и ФВ достоверно не менялись. В результате лечения выявлено достоверное улучшение соотношения Е/А транзитрального потока ($0,84 \pm 0,08$ и $1,01 \pm 0,14$; $p < 0,05$). Другие показатели диастолической функции ЛЖ снижались недостоверно: ДеcT – $230 \pm 15,72$ и $222,41 \pm 30,89$; IVRT – $89,18 \pm 4,44$ и $82,06 \pm 8,24$ (таблица 7).

Динамика ФК ХСН (по NYHA) по завершении 2 и 3 этапов исследования показала тенденцию к улучшению через прирост ТФН (рисунок 1).

Исходно высокая взаимозависимость ИММЛЖ с КДНС ($0,484$) стала отрицательной ($-0,168$). Корреляция ИММЛЖ и МСс утратила связь (от $0,526$ до $0,06$), тогда как его связь с МСд стала отрицательной (от $0,272$ до $-0,376$) (рисунок 2: А и Б). Корреляционная связь КДНС с ФВ поменяла знак ($-0,204$ и $0,01$).

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ в группах I и II

	Группа I (n=65)	Группа II (n=49)
ФВ, %	$69,02 \pm 24,08$	$65,9 \pm 2,06^*$
Е/А	$1,61 \pm 0,56$	$0,84 \pm 0,08^{**}$
ДеcT, мс	$197,94 \pm 69,06$	$230 \pm 15,72^*$
IVRT, мс	$68 \pm 23,73$	$89,18 \pm 4,44^{**}$
КДО, мл	$104,41 \pm 36,43$	$115,19 \pm 8,78^*$
КСО, мл	$33,71 \pm 11,76$	$40,38 \pm 6,1$
УО, мл	$71,82 \pm 25,06$	$75,06 \pm 3,88$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,00001$; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем.

Таблица 4

Индексы ремоделирования ЛЖ сердца в группах I и II

	Группа I (n=65)	Группа II (n=49)
ИММЛЖ, г/м ²	$94,45 \pm 32,95$	$131,25 \pm 13,69^{**}$
ИСс	$0,47 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,03$
ИСд	$0,67 \pm 0,23$	$0,7 \pm 0,03$
МСс	$123,81 \pm 43,2$	$152,12 \pm 9,29^{**}$
МСд	$166,31 \pm 58,03$	$171,01 \pm 9,19$
КДД, мм рт.ст.	$9,08 \pm 3,17$	$15,36 \pm 2,38^{**}$
КДНС, дин/см ²	$902,66 \pm 314,95$	$1967,33 \pm 337,27^{**}$
ИР	$103,96 \pm 36,28$	$96,6 \pm 5,92^*$
ОТС	$0,35 \pm 0,12$	$0,45 \pm 0,04^{**}$

Примечание: * – $p = 0,005$; ** – $p < 0,00001$.

Таблица 5

Динамика показателей ЭхоКГ в группе II по завершении второго этапа исследования

	Группа II (М $\pm$ м) (исходные данные)	Группа II (М $\pm$ м) (комбинированная терапия)
ФВ, %	$65,9 \pm 2,06$	$64,77 \pm 3,44$
Е/А	$0,84 \pm 0,08$	$0,94 \pm 0,12$
ДеcT, мс	$230 \pm 15,72$	$242,57 \pm 21,11$
IVRT, мс	$89,18 \pm 4,44$	$86,71 \pm 6,92$
КДО, мл	$115,19 \pm 8,78$	$116,74 \pm 13,24$
КСО, мл	$40,38 \pm 6,1$	$42,05 \pm 7,9$
УО, мл	$75,06 \pm 3,88$	$74,11 \pm 7,63$

Таблица 6

Сравнительная характеристика ИР и ИС в группе II по завершении второго этапа исследования

	Группа II (М $\pm$ м) (исходные данные)	Группа II (М $\pm$ м) (комбинированная терапия)
ИММЛЖ, г/м ²	$131,25 \pm 13,69$	$141,16 \pm 19,33$
ИСс	$0,48 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,04$
ИСд	$0,7 \pm 0,03$	$0,7 \pm 0,04$
МСс	$152,12 \pm 9,29$	$145,68 \pm 11,35^*$
МСд	$171,01 \pm 9,19$	$160,72 \pm 16,78$
КДД, мм рт.ст.	$15,36 \pm 2,38$	$14,81 \pm 3,16$
КДНС, дин/см ²	$1967,33 \pm 337,27$	$1984,86 \pm 534,84$
ИР	$96,6 \pm 5,92$	$93,72 \pm 8,48$
ОТС	$0,45 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,03$

Примечание: * – $p < 0,005$.

Таблица 7

Сравнительная характеристика параметров ремоделирования сердца и внутрисердечной гемодинамики у пациентов II группы на 3 этапах исследования

	Группа II (n=49)		
	1 этап (M±m)	2 этап (M±m)	3 этап (M±m)
ИММЛЖ, г/м ²	131,25±13,69	141,16±19,33	142,5±18,04
ИСс	0,48±0,03	0,52±0,04	0,48±0,04
ИСд	0,7±0,03	0,7±0,04	0,69±0,04
МСс	152,12±9,29	145,68±11,35	124,51±7,89 • *
МСд	171,01±9,19	160,72±16,78	156,24±12,11**
КДД, мм рт.ст.	15,36±2,38	14,81±3,16	11,9±1,91**
КДНС, дин/см ²	1967,33±337,27	1984,86±534,84	1519,99±224,74**
ИР	96,6±5,92	93,72±8,48	100,87±9,74
ОТС	0,45±0,04	0,43±0,03	0,42±0,03
ФВ, %	65,9±2,06	64,77±3,44	68,17±3,02
Е/А	0,84±0,08	0,94±0,12	1,01±0,14**
DecT, мс	230±15,72	242,57±21,11	222,41±30,89
IVRT, мс	89,18±4,44	86,71±6,92	82,06±8,24
КДО, мл	115,19±8,78	116,74±13,24	116,67±13,32
КСО, мл	40,38±6,1	42,05±7,9	42,56±8,78
УО, мл	75,06±3,88	74,11±7,63	75,72±8,34

Примечание: • - p<0,05 при анализе достоверности III группы от II; * - p<0,00001 при анализе достоверности III группы от I; ** - p<0,05 при анализе достоверности III группы от I.

Обсуждение

На первом (1) этапе исследования были сопоставлены характеристики ЭхоКГ здорового сердца и измененного в связи с ИБС + АГ. Важно, что на момент обследования пациенты не получали медикаментозной терапии, которая могла бы изменить процесс структурно-функциональной перестройки ЛЖ и повлиять на результаты исследования. Были изучены пациенты, ранее не принимавшие или самостоятельно прекратившие прием медикаментозных средств не менее чем за 3 месяца до включения. Не было ни одного случая целенаправленной отмены лечения.

Были выявлены закономерности ремоделирования сердца, свойственные ИБС + АГ. На фоне возросшего МС ставший более сферичным и в систолу, и в диастолу ЛЖ гипертрофируется. Эта гипертрофия и изменение формы непродуктивны: отмечена отрицательная корреляция ИММЛЖ с ИР и ФВ, положительная — с КДНС, МСс, МСд. Нарастающее напряжение стенки и КДД сопровождаются более значимыми нарушениями диастолической функции ЛЖ. Параметры систолической функции страдают еще в большей степени: ФВ, ИР достоверно (p<0,05) снижались; причем ИР становится сниженным и по отношению к норме. Эти изменения сопровождались увеличением ФК ХСН по NYHA. Полученные данные согласуются с изложенными ранее [16–18]. В настоящем исследовании были получе-

ны более высокие значения достоверностей тех же различий, что, вероятно, явилось следствием отсутствия исходного медикаментозного воздействия.

Назначенная пациентам терапия соответствовала современным требованиям Всемирной организации здравоохранения по лечению ИБС [19]. Все пациенты получали статины, дезагреганты, ИАПФ (либо АРА), Д. В зависимости от характера общей гемодинамики, сердечного ритма и проводимости в качестве коронароактивных средств назначались β-адреноблокаторы, либо антагонисты кальция, либо их комбинация, нитраты. На фоне проводимой и своевременной коррекции лечения во всех случаях была достигнута стабилизация гемодинамики, нивелирование ангинозных приступов; использование короткодействующих нитратов сократилось на 44%. У всех больных был отмечен прирост ТФН (рисунок 1). Такая положительная клиническая динамика сопровождалась тенденцией к улучшению параметров ремоделирования сердца, однако достоверно снизился лишь МСс после 3-месячной стандартной комбинированной терапии, т.е. очевидная клиническая положительная динамика не сопровождалась значительными изменениями в ремоделировании ЛЖ у больных ИБС + АГ.

Триметазидин МВ подключали к терапии во всех случаях на 3 месяца. По истечении 3 месяцев комбинированного лечения с участи-

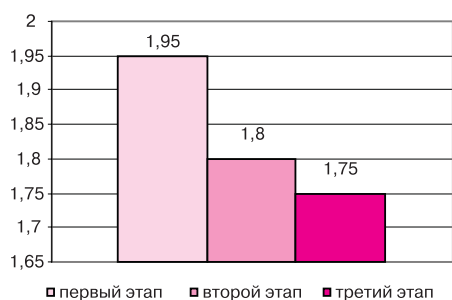


Рис. 1 Изменение ФК по NYHA у больных II группы на этапах лечения.

ем Предуктала® МВ при общеклиническом обследовании не было отмечено существенного изменения в состоянии пациентов: оставалась по-прежнему стабильной общая и внутрисердечная гемодинамика, отсутствовала стенокардия напряжения. Отмечался недостоверный прирост ТФН (рисунок 1). При рутинной ЭхоКГ не было обнаружено динамики ФВ, ММ и ТС ЛЖ. Эффективна ли была цитопротективная терапия?

Анализ характера ремоделирования ЛЖ показал высоко достоверные различия с исходным состоянием группы и даже с этапом результатов комбинированной терапии. Снижение КДД и КДНС ЛЖ, т.е. снижение жесткостных характеристик миокарда ЛЖ сопровождалось значимым улучшением его диастолической функции. Очевидно, что снижение МСс наряду с измененными корреляционными зависимостями ИММЛЖ, показателями геометрии и насосной функции сердца являются признаками позитивной составляющей сократительной активности сердечной мышцы.

Выявленные закономерности согласуются с механизмом действия триметазидина МВ. Ингибируя активность митохондриального фермента 3-кетоацил КоА тиолазы, он умень-

шает β -окисление длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) [20]. На фоне приема Предуктала® МВ основным источником энергии в кардиомиоцитах (КМЦ) в условиях ишемии становится окисление глюкозы — наименее затратный в плане расходования кислорода путь образования аденозинтрифосфата (АТФ). Усиление метаболизма глюкозы в КМЦ приводит к повышению продукции АТФ, снижению концентрации кальция в клетке и уменьшению внутриклеточного ацидоза, что способствует сохранению структурной целостности и сократительной функции КМЦ [21,22]; т.е. поддержание выброса происходит не за счет гипертрофии и сферификации желудочка, не за счет нарастания напряжения стенки, а за счет активизации сократительных резервов миокарда.

Таким образом, при отсутствии очевидной динамики в общеклиническом состоянии стабильных больных, после лечения Предукталом® МВ происходило значительное улучшение структурно-функциональных свойств ЛЖ сердца. Цитопротективная терапия продемонстрировала убедительный, высоко достоверный положительный эффект.

Обращает на себя внимание факт, что Предуктал® МВ воздействует именно на те параметры ремоделирования ЛЖ, изменение которых характерно для ИБС, как было показано на I этапе исследования и освещалось в литературе [23-26]. Это наводит на мысль о возможностях использования Предуктала® МВ в качестве патогенетического средства у больных ИБС вне зависимости от наличия стенокардии или отсутствия, а также рассматривать его не как альтернативу коронароактивным препаратам, а как необходимый компонент комбинированной терапии ИБС.

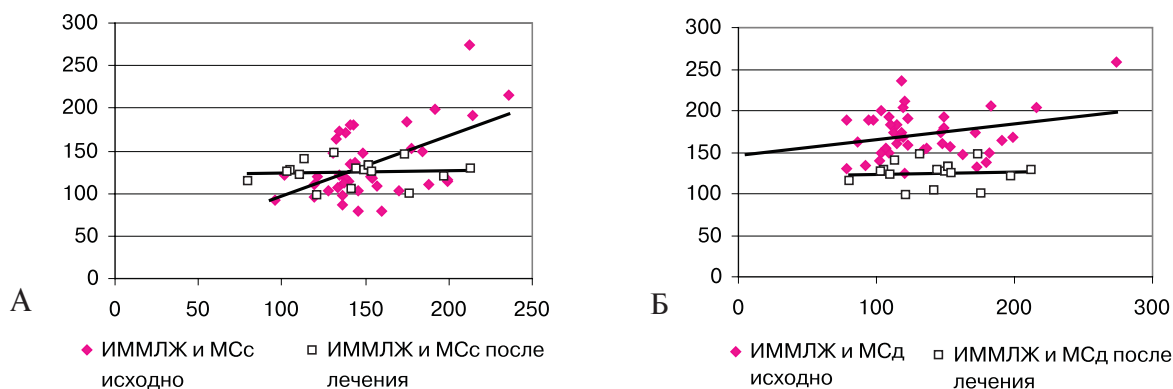


Рис. 2 (А и Б): А — Корреляционные связи ИММЛЖ и МСс до и после лечения; Б — Корреляционные связи ИММЛЖ и МСд до и после лечения.

Выводы

Исходя из закономерностей ремоделирования сердца при ИБС, одной из целей терапевтического воздействия у больных является влияние на геометрическое ремоделирование (сферификацию) ЛЖ, нарастание напряжения его стенки, диастолическую дисфункцию и снижение насосной функции сердца.

Триметазидин МВ действует на параметры ремоделирования ЛЖ, изменение которых характерно для ИБС, способствует сни-

жению жесткостных характеристик стенки, активизации сократительных резервов и улучшению диастолической функции ЛЖ.

Предуктал® МВ можно рассматривать как необходимый компонент комбинированной терапии ИБС, оказывающий патогенетический эффект, вне зависимости от наличия стенокардии напряжения.

Совокупность параметров, характеризующих ремоделирование ЛЖ, позволяет оценить эффективность лечения при рутинном ЭхоКГ обследовании.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Серд недостат 2002; 4(14): 161-4.
2. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications. Circulation 1990; 81: 1161-233.
3. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. Circulation 1986; 74: 693-702.
4. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. Кардиология 1997; 5: 63-7.
5. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда. Кардиология 1997; 2: 10-5.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. Москва «Инсайт» 1997; 77 с.
7. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine In GERiatric patients with stable angina pectoris: the TIGER study. Int J Clin Pract 2003; 57: 867-70.
8. Маколкин В.И., Бузиашвили Ю.И., Осадчий К.К. и др. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций «спящего» («гипернирующего») миокарда. Кардиология 2001; 5: 18-24.
9. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal Efficacy of the Combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patients with Stable Angina. Clin Drug Invest 1997; 13(1): 8-14.
10. Rosano GM, Wajngarten M, Sposato B, et al. Effects of Trimetazidine in elderly patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2003; 24(abstr suppl): 453.
11. Tunerir B, Colac O, Alatas O, et al. Measurement of Troponin T to Detect Cardioprotective Effect of Trimetazidine During Coronary Artery Bypass Grafting. Ann Thorac Surg 1999; 68: 2173-6.
12. Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца. Клин фармак тер 2001; 1: 1-4.
13. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W. TRIMPOL-II. European Heart J 2001; 22: 2267-74.
14. Коков А.Н., Тарасов Н.И., Барбараш Л.С. Влияние триметазидина на послеинфарктное ремоделирование левого желудочка. Тер архив 2005; 77(8): 10-4.
15. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, et al. Short- and long-term effects of Trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 2003; 146: e18-25.
16. Lu C, Dabrowski P, Fracasso G, et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Am J Cardiol 1998; 82: 898-901.
17. Manchanda SD. Treatment of stable angina with low dose diltiazem in combination with the metabolic agent trimetazidine. Int J Cardiol 2003; 88: 83-9.
18. Marzilli M, Klein W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Coron Artery Dis 2003; 14: 171-9.
19. Sellier P, Broustet JP. Assessment of Anti-Ischemic and Antianginal Effect at Trough Plasma Concentration and Safety of Trimetazidine MR 35 mg in Patients with Stable Angina Pectoris. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3: 361-9.
20. Европейское общество по артериальной гипертензии Европейское общество кардиологов 2003. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
21. Lopaschuk GD, Barr R, Panakkezhum DTh, Dyck JRB. Beneficial Effects of Trimetazidine in Ex Vivo Working Ischemic Hearts Are Due to a Stimulation of Glucose Oxidation Secondary to Inhibition of Long-Chain 3-Ketoacyl Coenzyme A Thiolase. Circ Res 2003; 93-126.
22. Brottier L, Barat L, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J 1990; 11: 207-19.
23. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580-6.
24. Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Новкина М.А. и др. Метаболические эффекты предуктала МВ. Материалы XIII конгресса «Человек и лекарство» 2006: 106.
25. Rosano GM, Vitale C, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. Cardiovasc Diabetol 2003; 2: 16.
26. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. Eur Heart J 2001; 22: 2164-70.

Поступила 12/12-2006

Принята к печати 18/12-2006

Гипергомоцистеинемия и процессы перекисного окисления липидов при стабильных формах ишемической болезни сердца

О.Л. Белая¹, Н.В. Федорова², И.Г. Фомина¹

¹Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова; ²НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета. Москва, Россия

Hyperhomocysteinemia and lipid peroxidation in stable coronary heart disease

O.L. Belaya¹, N.V. Fedorova², I.G. Fomina¹

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow State University. Moscow, Russia

Цель. Сравнительное изучение содержания гомоцистеина, липидов и продуктов их перекисного окисления (ПОЛ) в плазме крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС) – стабильной стенокардией с дислипидемией, и у практически здоровых лиц.

Материал и методы. В исследование включены 30 больных ИБС: стенокардией II-III функциональных классов (ФК) и 15 практически здоровых человека. Общепринятыми методами определяли содержание в плазме крови липидов, продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), коагуло-фибринолитические показатели; уровень гомоцистеина – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. У 86,7% больных ИБС – стенокардией II-III ФК, выявлен достоверно более высокий уровень гомоцистеина и МДА по сравнению со средней концентрацией таковых у здоровых людей, а у 30% – выше общепринятой нормы. Установлена корреляционная зависимость между содержанием гомоцистеина в плазме крови и процессами ПОЛ у больных ИБС ($r=0,59$). Нагрузка метионином позволяет выявить скрытую гипергомоцистеинемия.

Заключение. Больные ИБС – стабильной стенокардией II-III ФК, с гиперхолестеринемией и гиперлипидпероксидемией имеют достоверно более высокий уровень гомоцистеина по сравнению с практически здоровыми людьми ($p<0,001$).

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца, перекисное окисление липидов.

Aim. To compare homocysteine, lipids, and lipid peroxidation (LP) products' levels in plasma of coronary heart disease (CHD) patients with stable angina and dyslipidemia, and relatively healthy individuals.

Material and methods. The study included 30 CHD patients (Functional Class, FC, II-III angina) and 15 relatively healthy volunteers. Plasma levels of lipids, LP products (malone dialdehyde, MDA), homocysteine (by highly effective liquid chromatography method), as well as coagulation and fibrinolysis parameters were measured.

Results. In 86,7% of CHD patients with II-III FC angina, homocysteine and MDA levels were significantly higher than in healthy controls, and in 30% these levels were higher than standard norm. Plasma homocysteine levels correlated with LP activity in CHD patients ($r=0,59$). Methionine load test helped to diagnose latent hyperhomocysteinemia.

Conclusion. CHD patients with II-III FC angina, hypercholesterolemia and hyperlipoperoxidemia had significantly higher homocysteine levels, compared to relatively healthy individuals ($p<0,001$).

Key words: Homocysteine, hyperhomocysteinemia, coronary heart disease, lipid peroxidation.

В последние годы к числу факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) при атеросклерозе коронарных артерий (КА) стали относить гипергомоцистеинемию (ГГЦ), являющуюся следствием врожденных или приобретенных, эндогенных и экзогенных нарушений метаболизма аминокислоты метионина [1,12,13].

При редко встречающейся врожденной гомозиготной форме наблюдается ранний атеросклероз, инфаркты миокарда (ИМ) или мозга на фоне выраженной ГГЦ и гомоцистеинурии, развивающихся в связи с дефектом всех трех каналов метаболизма гомоцистеина: дефицита цистатионин- β -синтетазы (кофактора витамина В₆), метилентетрагидрофолатредуктазы (кофактора фолиевой кислоты) и метионинсинтетазы (дефект метаболизма витамина В₁₂) [14].

Наиболее часто к умеренному повышению гомоцистеина приводит ферментопатия, при которой происходит мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Наряду с умеренной ГГЦ у таких лиц имеются и другие (ФР) — сахарный диабет (СД), гиперлипидемия, и тяжелый коронарный атеросклероз.

Важное значение в развитии ГГЦ имеет питание: недостаточное употребление фолатов с пищей, перегрузка пищей, богатой метионином, уменьшение катаболизма гомоцистеина вследствие поражения почек [15-17]. ГГЦ можно обнаружить при псориазе, онкопроцессах, гипотиреозе, лекарственных воздействиях, при В₁₂ и фолиеводефицитных анемиях. Частота выявления ГГЦ составляет ~ 5% в общей популяции. Этот показатель достигает 13-47% у больных ИБС и цереброваскулярными заболеваниями. В исследовании [19] показана тесная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и острыми сосудистыми катастрофами.

Наиболее достоверные сведения связи между ГГЦ и развитием ИБС получены по данным мета-анализа 27 исследований с участием 4000 субъектов [2,8-10,12]. В широкомасштабном, проспективном исследовании [2] было показано, что риск развития ИБС у мужчин среднего возраста действительно зависит от степени повышения уровня гомоцистеина в крови, однако существенный риск смерти от ИБС отмечен лишь в подгруппе с самым высоким уровнем гомоцистеина (>15,17 мкмоль/л). Была продемонстрирована также линейная зависимость между концентрацией гомоцистеи-

на в плазме и риском развития ИБС: при повышении концентрации гомоцистеина на 5 мкмоль/л риск развития ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения увеличивается на 1/3 [18].

В отечественной литературе представлены результаты исследований по изучению содержания гомоцистеина при атеросклерозе КА и ИБС [20,21].

Роль ГГЦ в патогенезе атеросклероза и ИБС связывают со свойственной этим заболеваниям интенсификацией свободнорадикальных реакций с образованием активных форм кислорода, вызывающих дисфункцию эндотелия (ДЭ) [11,20]. Плазменный цистеин — гомоцистеиновый дисульфид подвержен аутоокислению и оказывает проокислительное действие. Перекисные радикалы, образующиеся в результате аутоокисления гомоцистеина, существенно влияют на метаболизм оксида азота (NO), участвующего в таких важнейших физиологических функциях организма как вазодилатация и снижение агрегационной способности тромбоцитов. Повышение уровня гомоцистеина плазмы существенно увеличивает вероятность развития тромбозов, а также способствует атеросклеротической трансформации сосудистой стенки [6,7].

При ГГЦ в мембранах клеток и межклеточном пространстве накапливаются липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП), уменьшается продукция серосодержащих гликоаминогликанов, что приводит к снижению эластичности стенки сосуда, активации процессов пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) [3].

Вопрос о сочетании ГГЦ с гиперпероксидемией и легко окисляющимися липидами у больных стенокардией представляет научный интерес, поэтому были изучены содержание гомоцистеина, интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), некоторые факторы гемостаза и их взаимосвязь при стабильных формах ИБС и у практически здоровых людей.

Цель исследования — сравнительное изучение уровня гомоцистеина, липидов и продуктов ПОЛ в плазме крови больных ИБС — стабильной стенокардией II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, с дислипидемией и у практически здоровых лиц.

Материалы и методы

В исследование включены 30 больных ИБС (основная группа): стабильной стенокардией II ФК (n=20) и III ФК (n=10) в возрасте 42-72 лет (средний возраст $54,9 \pm 4,2$), мужчин – 17, женщин – 13, и 15 практически здоровых людей (контрольная группа) в возрасте 18-45 лет (средний возраст $33,8 \pm 4,7$), мужчин – 9, женщин – 11.

Диагноз ИБС, включая ФК стенокардии, устанавливался в соответствии с критериями Канадской классификации 1987г и Рекомендациями ВНОК РФ 2005г на основании типичных клинических проявлений стенокардии, с учетом анамнестического указания на перенесенные ИМ, анализа жалоб, наличия ФР, исследования липидов крови, данных инструментального обследования: электрокардиограммы, доплер-эхокардиографии, холтеровского мониторирования (ХМ), тестов с физической нагрузкой (ФН).

Критериями исключения служили имевшиеся у больных:

- признаки недостаточности кровообращения – III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), II-III ФК по классификации Н.Д.Стражеско-В.Х.Василенко;
- онкологические заболевания, и, в частности, лейкозы;
- В₁₂-дефицитная анемия;
- прием метатрексата, поскольку он влияет на метаболизм гомоцистеина;
- острые и обострения хронических заболеваний в период наблюдения: бронхит, пневмония, пиелонефрит;
- ревматические заболевания;
- заболевания эндокринной системы: СД, гипотиреоз, метаболический синдром.

Клиническая характеристика больных ИБС представлена в таблице 1.

Всем больным проводилось исследование общего холестерина (ОХС), ХС ЛНП и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), малонового диальдегида (МДА), характеризующего процессы ПОЛ, а также коагуляционно-фибринолитических показателей крови общепринятыми методами.

Определение уровня гомоцистеина. Забор крови для анализов производился натощак после 10-12 часового голодания и через 4-8 часов после нагрузки метионином. Образцы крови с добавлением 3,8% цитрата натрия немедленно центрифугировались при частоте 3 тыс. оборотов в минуту в течение 3 минут. Это позволяло исключить выход гомоцистеина в плазму из клеток крови. Полученная плазма замораживалась в контейнерах при температуре -28°C и хранилась не более 2 месяцев после заморозки. В образцах плазмы определялся общий плазменный гомоцистеин, в состав которого входит свободная, протеин-связанная и дисульфидно-связанная фракции, методом жидкостной хроматографии высокого разрешения с фотометрической детекцией на компьютерной системе Милихром 01.

Нагрузка метионином. Пероральная нагрузка таблетированным метионином из расчета 0,1 г/кг массы тела выполнена 5 пациентам с ИБС и 2 лицам из контрольной группы. Взятие крови на анализ содержания гомоцистеина проводилось за 12 часов до приема метионина и через 2-4 часа после его приема.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на персональном компьютере с помощью

Таблица 1

Клиническая характеристика
обследованных больных ИБС

Показатели	Больные ИБС (n=30)
Средний возраст, годы	$52,9 \pm 5,6$
Давность заболевания ИБС	$3,5 \pm 0,9$
ИМ в анамнезе	6
АГ II-III ст.	18
Нарушение проводимости (неполная блокада левой ножки пучка Гиса)	1
Наджелуд.экстрасистолия	8
Желуд. экстрасистолия	2
Лечение нитратами	10
Лечение ИАПФ	18
Лечение β -адреноблокаторами	8

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

программы Statistica 6.0 с применением стандартных методов обработки информации. При статистическом анализе использовали критерий Стьюдента. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты и обсуждение

Уровень гомоцистеина у больных ИБС колебался от 1,6 до $49,3$ нмоль/мл, среднее значение $15,8 \pm 4,8$ нмоль/мл, что оказалось достоверно выше показателя у практически здоровых людей контрольной группы ($p < 0,001$). Колебания концентрации гомоцистеина у здоровых людей составили 1,83-6,7 нмоль/мл, средний уровень – $3,9 \pm 0,9$ нмоль/мл. Полученные результаты у больных ИБС распределились следующим образом: 1,6-3,9 у 4 (13,3%) больных; 3,91-15,0 (верхняя граница общепринятой нормы гомоцистеина) – у 17 (56,7%); $> 15,0$ – у 9 больных (30%).

Анализ полученных данных показывает, что уровень гомоцистеина у 86,7% больных стенокардией II-III ФК повышен по сравнению со средним уровнем такового у здоровых людей, а у 30% – выше общепринятой нормы.

Содержание гомоцистеина у обследованных больных ИБС и здоровых лиц, а также состав липидов, продуктов ПОЛ, коагуляционно-фибринолитические показатели представлены в таблице 2.

Больные ИБС имели достоверно более высокие уровни ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛНП, МДА по сравнению с таковыми у здоровых лиц. Коагуляционно-фибринолитические показатели больных ИБС и здоровых лиц отличались друг от друга недостоверно. Только фибринолитическая активность (ФА) у боль-

Таблица 2

Средние значения биохимических и коагуляционно-фибринолитических показателей крови и плазмы у обследуемых на содержание гомоцистеина больных ИБС (стенокардией II-III ФК) и контрольной группы

Показатель состава	Больные стабильной стенокардией II- III ФК (n=30)	Контрольная группа (n=15)
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,8 ± 4,8* *	3,9 ± 0,9
ОХС, ммоль/л	6,3 ± 0,5*	4,8 ± 0,5
ТГ, ммоль/л	2,1 ± 0,3*	1,4 ± 0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	4,3 ± 0,4*	3,1 ± 0,5
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 ± 0,09	1,1 ± 0,1
АЧТВ, сек	38,3 ± 1,0	39,5 ± 1,5
ТВ, мин	13,7 ± 0,8	13,7 ± 0,4
Фибриноген, г/л	4,2 ± 0,3	3,9 ± 0,3
ПТИ, %	94,9 ± 3,0	95,1 ± 3,5
ФА	201,5 ± 5,8*	192,7 ± 5,6
МДА, нмоль/мг белка	0,12 ± 0,03* *	0,02 ± 0,005

Примечание: различия между группами достоверны: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ – тромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс.

ных ИБС была достоверно выше таковой в контрольной группе ($p < 0,05$).

Проведенные исследования свидетельствуют о более интенсивных процессах ПОЛ у больных ИБС с ГГЦ. Известно, что аутоокисление гомоцистеина вызывает образование в плазме крови свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на мембраны клеток и усиливающих атерогенез. У всех обследованных больных ИБС с ГГЦ, особенно при стенокардии III ФК ($n=10$), уровень МДА оказался достоверно более высоким, чем у лиц с нормогомоцистеинемией.

При проведении множественного регрессивного корреляционного анализа полученных результатов у больных ИБС установлена прямая взаимосвязь между уровнем гомоцистеина в плазме крови и уровнем МДА ($r=0,6$), содержанием ТГ ($r=0,4$); между содержанием гомоцистеина и фибриногена ($r=0,48$); концентрацией ОХС и МДА ($r=0,3$), что представлено в таблице 3. Корреляционная зависимость между возрастом, содержанием ОХС, ХС ЛНП и гомоцистеина у больных ИБС в настоящем исследовании отсутствовала.

У обследованных здоровых лиц была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнями гомоцистеина и МДА ($r=0,6$), ОХС и МДА ($r=0,58$), ОХС и гомоцистеином ($r=0,56$), содержанием ХС ЛНП и гомоцистеина ($r=0,6$) (таблица 4). Обнаружена обратная взаимосвязь между концентрацией гомоцистеина и некоторыми коагуляционно-фибринолитическими показателями: ТВ ($r=-0,27$), ФА ($r=-0,44$), хотя эти корреляции не являются значимыми, что можно объяснить количеством клинических наблюдений.

Изменение уровня гомоцистеина после метиониновых нагрузок

В процессе исследования некоторых сторон обмена гомоцистеина был использован метод изучения влияния острых нагрузок метионином. Использование нагрузки метионином позволяет дополнительно выявить еще около четверти лиц, склонных к ГГЦ [3]. В некоторых случаях обнаруживают повышенное содержание гомоцистеина после нагрузки метионином при нормальном его содержании натощак [4,5]. Исследования показали, что у больных стабильной стенокардией в отличие от практически здоровых лиц нарушено усвоение метионина. Это сопровождалось ГГЦ на фоне стандартной нагрузки метионином, проведенной у 6 больных ИБС с нормальным уровнем гомоцистеина в крови. Через 4 часа после приема метионина в дозе 0,1 мг/на кг веса у больных стенокардией уровень гомоцистеина в среднем повысился с $7,1 \pm 3,0$ мкмоль/л до $62,7 \pm 18,6$

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и липидов, продуктов ПОЛ, коагуляционно-фибринолитических показателей в крови и плазме больных ИБС

Показатели	ОХС	ТГ	ХС ЛНП	ХС ЛВП	МДА	АЧТВ	Фибриноген
Гомоцистеин	$r=0,19$ $p>0,05$	0,4 $0,01 < p < 0,05$	0,1 $p>0,05$	-0,25 $p>0,05$	0,6 $p<0,001$	-0,29 $p>0,05$	0,48 $0,001 < p < 0,01$

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона.

мкмоль/л, т.е. в 13,7 раз (таблица 5). У 2 практически здоровых лиц, получивших нагрузку метионином, концентрация гомоцистеина повысилась незначительно.

Эти данные о нарушении утилизации и превращениях гомоцистеина в метионин свидетельствуют о слабости ферментативной системы: МТГФР, метионинсинтетазы, кофакторов витамина В₁₂ и донора метильной группы — 5-метилтетрагидрофолата и цистатионинсинтетазы в присутствии витамина В₆.

В нормальных условиях гомоцистеин метаболизируется в ходе двух основных реакций: реметилирования и сульфурирования. Метильная группа, образующаяся в результате реакции реметилирования гомоцистеина, участвует более чем в 100 реакциях, включая метилирование нуклеиновых кислот — дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот (ДНК, РНК), фосфолипидов, катехоламинов, полисахаридов, креатинина, миелина, холина и др. Реакция сульфурирования происходит при участии фермента цистатионинсинтетазы в присутствии витамина В₆. В результате сульфурирования гомоцистеин превращается в цистеин с образованием глутатиона и таурина. Глутатион — важнейший участник антиокислительных реакций и оказывает васкулопротективное действие [23]. ГГЦ сопровождается окислительным стрессом, что подтверждается настоящим исследованием. В работе показана прямая корреляционная зависимость между уровнем гомоцистеина и содержанием продуктов ПОЛ при ИБС — стабильной и нестабильной стенокардии [22].

Рядом авторов продемонстрировано прямое токсическое действие ГГЦ на эндотелий. Доказано усиление пролиферации ГМК и коллагена, адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, снижение содержания NO и аденозина [24,25]. Выявлено, что ГГЦ у пациентов с синдромом Х может служить основной причиной, приводящей к нарушению синтеза NO и ДЭ [20]. В условиях искусственной ГГЦ (нагрузка метионином) происходит достоверное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии у больных с синдромом Х, при этом эндотелий-независимая дилатация (ЭНЗВД) не изменяется [20]. В настоящее время получены весомые доказательства о влиянии гомоцистеин-снижающей терапии на уменьшение рестенозов после выполнения коронарной баллонной ангиопластики [23].

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи между содержанием гомоцистеина и липидов, продуктов ПОЛ, коагуляционно-фибринолитических показателей в крови и плазме практически здоровых лиц

Показатели	Гомоцистеин	Достоверность
ОХС	r=0,56	0,01<p<0,05
ТГ	0,13	p>0,05
ХС ЛНП	0,6	0,01<p<0,05
ХС ЛВП	-0,1	p>0,05
МДА	0,6	0,01<p<0,05
АЧТВ	0,39	p>0,05
ТВ	-0,27	p>0,05
Фибриноген	0,48	0,001<p<0,01
ПТИ	0,12	p>0,05
ФА	-0,44	p>0,05

Примечание: ТВ — тромбиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 5

Среднее содержание гомоцистеина плазмы крови у больных ИБС до и после нагрузки метионином

Показатель	До нагрузки	После нагрузки
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,1±3,0	62,7±18,6

Таким образом, у 30% обследованных больных ИБС содержание гомоцистеина в сыворотке крови превышает общепринятые нормы, а при нагрузке метионином выявляется скрытая ГГЦ. Повышенный уровень гомоцистеина у больных ИБС, стабильной стенокардией II-III ФК, сопровождается интенсификацией процессов ПОЛ. Поэтому контроль содержания гомоцистеина и продуктов ПОЛ необходим у данной категории больных.

Выводы

Больные ИБС — стабильной стенокардией II-III ФК с гиперхолестеринемией и гиперлипопероксидемией, имеют достоверно более высокий уровень гомоцистеина по сравнению с практически здоровыми людьми (p<0,001).

Содержание гомоцистеина у больных ИБС прямо коррелирует с содержанием ТГ (r=0,4), МДА (r=0,6) и фибриногена (r=0,48), а у здоровых лиц с уровнем ОХС (r=0,56) и ХС ЛНП (r=0,59).

У больных ИБС — стабильной стенокардией II-III ФК, с нормальным содержанием гомоцистеина в сыворотке крови применение нагрузки метионином в дозе 0,1 мг на 1 кг веса через 4 часа приводит к повышению среднего уровня гомоцистеина в 13,7 раз.

Литература

1. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
2. Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 867-70.
3. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. Гомоцистеин. Москва «Реафарм» 2002; 48 с.
4. Candito M. Total plasma homocysteine determination by liquid chromatography before and after methionine loading. Results in cerebrovascular disease. *J Chromat B* 1997; 692: 213-6.
5. Refsum H. Homocysteine and cardiovascular disease. *An Rev Med* 1998; 22: 4931-62.
6. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 65-76.
7. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Clin Lab Haem* 2000; 22: 133-23.
8. Puddu P. Homocysteine and risk for atherothrombotic events. *Cardiologia* 1999; 44: 627-31.
9. Uel PM, Refsum H. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function*. Ed.R.B. Francis Jr. New York; Dek Ker 1992; 183-236.
10. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-80.
11. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-9.
12. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Клин мед* 2001; 6: 7-14.
13. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г., Золотухина С.Ф. Роль гомоцистеина и тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции. *Кардиология* 2001; 3: 56-61.
14. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthetase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31.
15. Verhoef P, Meleady R, Daly LE, et al. Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease. *Eur Heart J* 1999; 20: 1234-44.
16. Norlund L, Grubb A, Fex G, et al. The increase of plasma homocysteine concentration with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 175-81.
17. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия — кардиоваскулярные проблемы нефрологических больных. *Кардиоваск тер профил* 2002; 3: 85-95.
18. Boushey CJ, Beresford SAA., Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intake. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
19. Nygard O, Nordrehaug LE, Refsum N, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
20. Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Гипергомоцистеинемия у больных с коронарным синдромом Х. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2: 75-7.
21. Ежов М.В., Афанасьева О.И., Чернина Г.В. и др. Гомоцистеин у больных ИБС молодого возраста. *Мат Рос нац конгр кардиол.* Москва 7-9 октября 2003; 115.
22. Белая О.Л., Федорова Н.В. Изучение содержания гомоцистеина, липидов и продуктов их перекисного окисления в сыворотке крови у больных стабильной и нестабильной стенокардией. *Клин мед* 2005; 11: 57-60.
23. Котельников М.В. Гипергомоцистеинемия — мост от теории к практике в лечении тромбофилий. *Кардиология* 2004; 44(10): 102-5.
24. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, et al. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an affect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999; 38: 1156-60.
25. Mudd SH, Levy HL, Kraus J. Disorders of Transsulfuration. In: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Eds. C.R.Scriber, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Vale. NY: McGraw-Hill 2001; 2007-56.

Поступила 25/11-2005

Принята к печати 17/02-2006

Уроки исследования ОСКАР – «ЭпидемиОлогия и оСобенности терапии пациентов высоКого риска в реАльной клинической пРактике 2005-2006 гг.»

С.А. Шальнова, А.Д. Деев

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

OSCAR Study lessons – «EpidemiOlogy and treatment of high-riSk patients in real-world ClinicAl pRactice, 2005-2006»

S.A. Shalnova, A.D. Deev

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

Цель. Представить результаты терапевтической части программы ОСКАР-2006, обсудить вопросы эффективности липид-снижающей терапии в реальной практике.

Материал и методы. Всего в исследование включены 7098 пациентов, из которых более половины имеют документированную (86,8%) ишемическую болезнь сердца (ИБС). Программа носила образовательный характер. Больные получали препараты симvastатин и аторvastатин в течение 8 недель не бесплатно; врачам удалось убедить пациентов последовать рекомендациям и принимать купленные ими самими лекарства.

Результаты. Через 8 недель лечения статинами (аторvastатином) у пациентов удалось на 22,7% снизить уровень общего холестерина (ХС), на 26,7% – уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и на 24,0% – триглицеридов. Эффективность лечения в исследовании (достижение целевых уровней ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л) возросла с 4,3% до 17,0%. Снижение уровня липидов и артериального давления уменьшило суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений, рассчитанный в 33%. Результаты исследования ОСКАР весьма обнадеживающие с точки зрения безопасности использования статинов. В ходе исследования были зарегистрированы 195 (2,7%) случаев нежелательных явлений.

Заключение. На большом клиническом материале в реальной практике продемонстрированы возможности коррекции уровня факторов риска с использованием препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз жизни.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, статины, ишемическая болезнь сердца, липиды.

Aim. To present the results of OSCAR-2006 therapeutic program; to discuss lipid-lowering therapy effectiveness in real-world clinical practice.

Material and methods. In total, the study included 7098 patients, with more than 50% suffering from verified (86,8%) coronary heart disease (CHD). The program was educational: patients did not receive free simvastatin or atorvastatin for 8 weeks, but were persuaded to take the medications purchased by themselves.

Results. After 8-week statin therapy (atorvastatin), the levels of total cholesterol (TCH) were reduced by 22,7%, low-density CH (LDL-CH) - by 26,7%, and triglycerides – by 24,0%. Treatment effectiveness (achieving target LDL-CH levels <2,6 mmol/l) increased from 4,3% to 17,0%. Lipid and blood pressure reduction resulted in total cardiovascular risk decrease by 33%. OSCAR Study results are also promising in regard to statin safety. During the study, only 195 (2,7%) adverse events were registered.

Conclusion. In a large-scale, real-world clinical practice study, the perspectives of risk factor control by using medications improving life prognosis were demonstrated.

Key words: Cardiovascular risk, statins, coronary heart disease, lipids.

© Коллектив авторов, 2007

Тел.: (495)628-57-52

e-mail: oganov@gnicpm.ru

В настоящее время не вызывает сомнений, что уровни общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в значительной степени определяют риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), т.е. являются независимыми факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них, что показано во множестве эпидемиологических проспективных исследований [1-6]. Атеросклероз лежит в основе большинства ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), заболевания периферических артерий. Следует отметить, что при сочетании повышенного уровня липидов и ССЗ риск осложнений существенно возрастает [7-9].

Крупные, рандомизированные исследования, завершившиеся в последние годы, продемонстрировали очевидный успех снижения содержания липидов в уменьшении заболеваемости и смертности от ССЗ [10,11]. Показано, что риск ССЗ под влиянием липид-снижающей терапии уменьшается на 20-60% [12].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов к пациентам высокого риска относятся больные с клиническими проявлениями ССЗ, независимо от профиля ФР, и пациенты без симптомов ССЗ, имеющие:

- сочетание ФР, при котором 10-летний риск достигает $\geq 5\%$ в настоящее время или при прогнозе на возраст 60 лет; или
- значительно повышенные уровни отдельных ФР: ХС ≥ 8 ммоль/л (320 мг/дл), или ХС ЛНП ≥ 6 ммоль/л (240 мг/дл), или артериальное давление (АД) $\geq 180/110$ мм рт.ст.; или
- сахарный диабет 2 типа и 1 типа (СД-2 и СД-1) с микроальбуминурией [13].

В настоящее время необходимость назначения статинов этой группе больных не вызывает сомнений. Статины относятся к классу препаратов, с доказанным положительным влиянием на прогноз. К сожалению, в России частота назначения статинов до сих пор невелика. Как было показано ранее в эпидемиологической части исследования ОСКАР-2006, пациентам высокого риска в общей поликлинической практике статины назначают чуть $> 5\%$, а целевых значений ХС ЛНП достигают только 4,3% больных [14].

Как можно достичь целевых уровней липидов? Это не менее актуальный вопрос, чем по-

вышение приверженности лечению у больных артериальной гипертензией (АГ). Добиться этого даже сложнее, т.к. определение липидного профиля (ЛП) не стало еще столь же рутинным как измерение АД. Более того, повышение АД иногда сопровождается симптомами, тогда как высокий уровень липидов совершенно не сказывается на самочувствии пациентов.

В представленной работе отражены результаты терапевтической части программы ОСКАР-2006, в которой сделана попытка ответить на некоторые вопросы.

Материал и методы

В исследовании ОСКАР-2006 приняли участие 235 врачей из 36 городов Российской Федерации. Каждый врач в течение 5 дней последовательно включал в исследование больных обоего пола в возрасте 35-75 лет, имеющих: ИМ, и/или операции реваскуляризации миокарда в анамнезе, и/или стабильную стенокардию, СД-2, заболевания сонных и периферических артерий, высокий риск сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE.

Не участвовали в исследовании пациенты, имеющие заболевания печени в активной стадии или повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза выше верхних границ нормы, заболевания почек (креатинин сыворотки > 300 мкмоль/л), острые состояния (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, операции), злоупотребление алкоголем, гиперчувствительность к статинам в анамнезе, беременность и лактация, порфирия, одновременное применение фибратов, циклоспоринов, эритромицина, кларитромицина, азитромицина, варфарина, кетокеназола или итрокеназола.

Всем пациентам рекомендовали прием статинов. Большинству больных (86,9%) назначали симvastатин (Вазилип®, КРКА, Словения) в дозе 20 мг/сут., если пациент не получал статины ранее или получал в дозе 5-10 мг/сут. без достижения целевых уровней; остальные пациенты получали аторvastатин (Аторис®, КРКА, Словения) в эквивалентной дозе 10 мг/сут. при тех же условиях. Согласно протоколу у больных собирали анамнез, регистрировали ФР, определяли концентрации ОХС, ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали диагноз и сопутствующую терапию. Через 8 недель проводили контроль эффективности и безопасности терапии с повторным определением ЛП и клинической оценкой состояния больного. Особенность исследования состояла в том, что пациенты не получали препарат от лечащего врача, а покупали его сами. Лечение статинами проводилось на фоне базовой терапии. При анализе учитывались наличие или отсутствие ИБС.

При статистической обработке данных использовали систему статистического анализа и извлечения информации – SAS (версия 6.12) [15]. Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квинтилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные крите-

Таблица 1

Исходные характеристики и динамика ФР в зависимости от препарата (M±m)

Переменные	Симвастатин 20 мг (n=6168)	Δ исходно – 8 недель	Аторвастатин 10 мг (n=930)	Δ исходно – 8 недель
САД (мм рт.ст.)	145,4±0,3	-13,2	146,2±0,7	-14,3
ДАД (мм рт.ст.)	88,6±0,1	-6,6	88,4±0,1	-6,7
ЧСС (уд/мин)	72,3±0,1	-3,3	72,9±0,3	-3,8
ОХС (ммоль/л)	6,6±0,02	-1,5 (22,7%)	6,6±0,04	-1,5 (22,7%)
ХС ЛНП (ммоль/л)	4,4±0,03	-1,1 (25,0%)	4,5±0,05	-1,2 (26,7%)
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,2±0,01	0,1 (8,3%)	1,2±0,01	0,1 (8,3%)
ТГ (ммоль/л)	2,2±0,01	-0,4 (18,2%)	2,5±0,01	-0,6 (24%)*

Примечание: Δ - изменение показателя; * - различия статистически значимы.

рии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ).

Результаты

Всего в исследование включены 7098 пациентов, из которых 3673 (51,8%) – мужчины и 3425 (48,2%) – женщины. Средний возраст составил 56,5±0,2 лет и 60,3±0,2 лет соответственно. Характеристика изучаемых показателей исходно и под влиянием терапии симвастатином и аторвастатином представлена в таблице 1.

Согласно протоколу исследование было открытым и не рандомизированным. Вместе с тем, оказалось, что группы пациентов, получавших различные препараты, были сбалансированы, незначительно отличаясь по ЧСС и уровню ТГ. Динамика показателей после 8 недель лечения статинами демонстрирует несколько большую эффективность аторвастатина по сравнению с симвастатином, однако различия статистически незначимы за исключением ТГ, уровень которых достоверно больше снизился под влиянием аторвастатина ($p<0,0001$). Полученные данные позволили провести последующий анализ эффективности терапии независимо от препарата.

Учитывая значимость наличия заболеваний, связанных с атеросклерозом, для прогноза, было изучено влияние статинов на основные показатели гемодинамики и липидного обмена в группах больных без ИБС (нетИБС), неосложненной ИБС (ИБС-) и документированной (тяжелой) ИБС (ИБС+), т.е. перенесших ИМ или МИ, либо процедуру реваскуляризации или операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) (таблица 2).

Оказалось, что лица без ИБС достоверно моложе и имеют более низкий уровень систолического АД (САД) и более высокое содержание ХС ЛВП по сравнению с больными ИБС независимо от степени выраженности последней. В то же время у них выше или аналогичный уровень диастолического АД (ДАД), ЧСС и более высокие значения ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Причем различия статистически значимы. Это объясняется тем, что больные ИБС и особенно тяжелой ИБС существенно чаще получали статины до вступления в исследование по сравнению с пациентами без ИБС: 4,6% и 6,9% vs 2,6% соответственно ($p<0,01$). Обращают на себя внимание относительно не слишком высокие в среднем величины АД и сравнительно высокие показатели ЛП. Через 8 недель лечения отмечается примерно одинаковое снижение САД и ЧСС и несколько меньшая динамика ДАД у больных с

Таблица 2

Исходная характеристика пациентов в зависимости от наличия и выраженности ИБС

Показатель	НетИБС	ИБС-	ИБС+
Возраст	52,6±0,2	58,4±0,2*	59,7±0,2*
САД (мм рт.ст.)	144,5±0,5	147,9±0,5*	145,8±0,3*
ДАД (мм рт.ст.)	89,2±0,3	89,2±0,3	88,4±0,2*
ЧСС (уд/мин)	73,9±0,2	72,5±0,2*	71,9±0,1*
ОХС (ммоль/л)	6,9±0,03	6,7±0,03*	6,5±0,02*
ХС ЛНП (ммоль/л)	4,54±0,06	4,57±0,04	4,35±0,06*
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,3±0,01	1,2±0,01*	1,2±0,01*
ТГ (ммоль/л)	2,5±0,03	2,1±0,03*	2,2±0,02*

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с группой без ИБС.

Таблица 3

Динамика эффективности терапии и снижения основных ФР в зависимости от наличия или отсутствия ИБС

	Δ Динамика эффективности		Δ Динамика основных ФР	
	Достижение целевых уровней АД (%)	Достижение целевых уровней ХС ЛНП (%)	САД (мм рт.ст.)	ХС ЛНП (ммоль/л)
Нет ИБС	29,6	8,6	-13,6	-1,9
ИБС-	28,4	10,5	-14,5	-1,4*
ИБС+	23,5	13,0	-13,2	-1,1*

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с группой без ИБС.

ИБС+ по сравнению с пациентами без ИБС ($p<0,005$) (рисунок 1). Одновременно регистрировали достоверно меньшее изменение показателей ЛП крови у лиц с ИБС+ по сравнению с пациентами без таковой (рисунок 2).

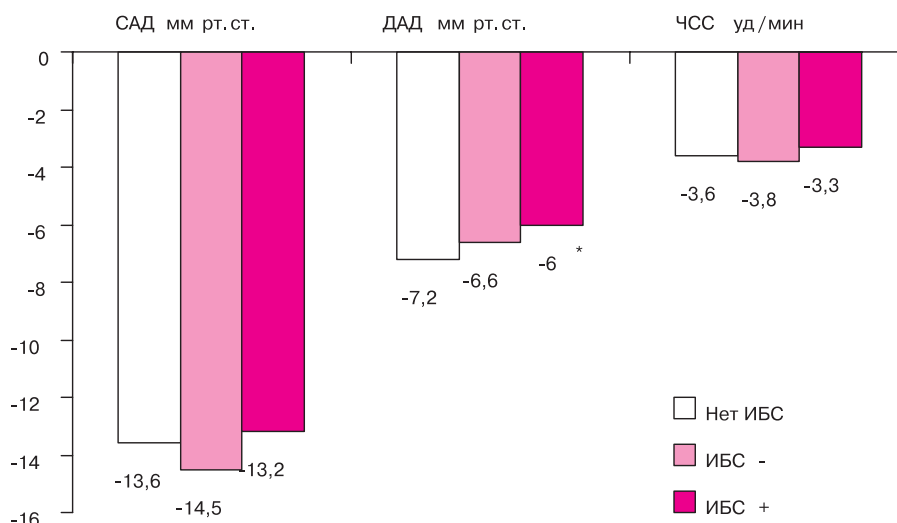
В таблице 3 представлены результаты эффективности терапии статинами у лиц с ИБС и без таковой.

Данные таблицы свидетельствуют о неоднозначности полученных результатов. Снижение средних характеристик САД было практически одинаково во всех группах (различия статистически незначимы). Достоверно меньшая антигипертензивная эффективность у больных ИБС вполне объяснима: во-первых, больные ИБС труднее поддаются антигипертензивному лечению, во-вторых, влияние на АД – не основной эффект статинов. Что же касается уровня ХС ЛНП, то снижение этого показателя у больных ИБС достоверно меньше, чем в группе у лиц без ИБС, особенно с ИБС+ ($p<0,01$), тогда как эффективность лечения (% достижения целевых значений) существенно выше ($p<0,001$). Более детальный анализ помог объяснить это кажущееся про-

тиворечие. Оказалось, большинство больных ИБС+ сразу получали более высокие дозы аторвастатина (60,1%) и симвастатина (67,6%), что, если учитывать более низкий исходный уровень ХС ЛНП, привело к увеличению процента достижения целевых значений. Одновременно менее выраженная динамика средних уровней ХС ЛНП у пациентов с ИБС свидетельствует о необходимости назначения более агрессивной терапии данному контингенту больных. Вместе с тем, даже те дозы, что использовались врачами в исследовании, были недостаточны.

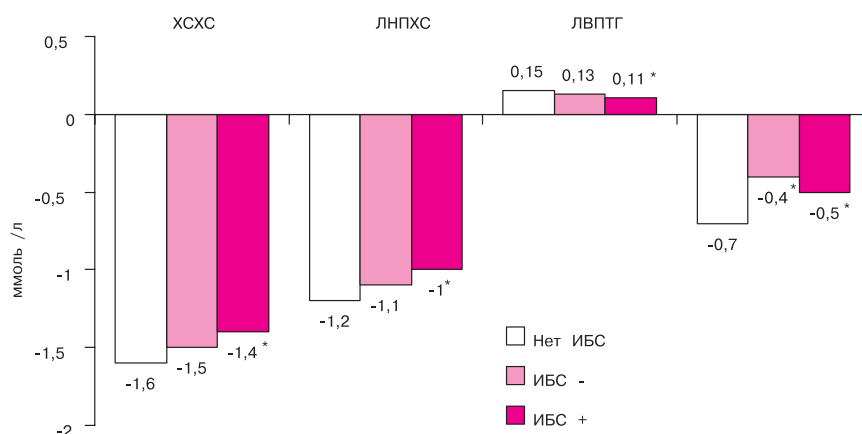
В результате лечения расчетный суммарный риск ССО снизился у пациентов на 33% независимо от пола и назначенного препарата. В группе больных ИБС, включая все случаи, этот показатель составил 34% ($p=0,05$).

В ходе исследования были зарегистрированы 195 (2,7%) случаев нежелательных явлений, 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 (рисунок 3).



Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой без ИБС.

Рис. 1 Динамика показателей гемодинамики под влиянием терапии статинами в зависимости от наличия или отсутствия ИБС.



Примечание: * —различия статистически значимы по сравнению с группой без ИБС.

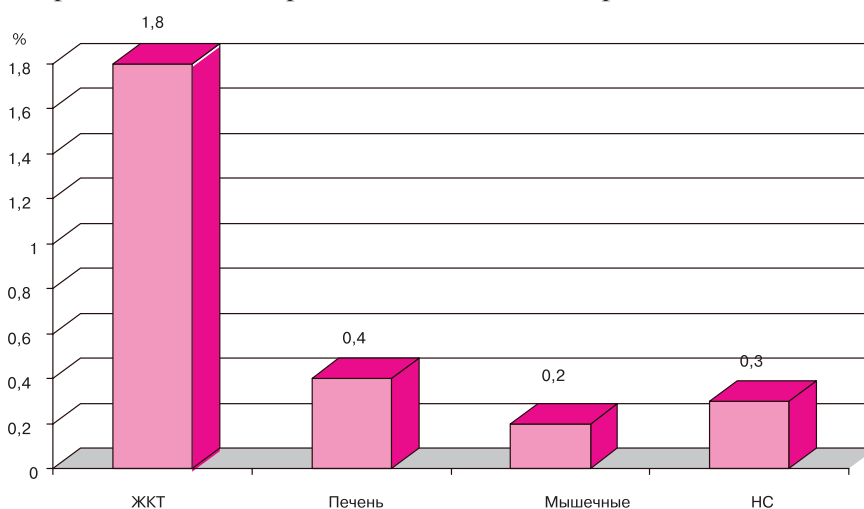
Рис. 2 Динамика показателей липидного обмена под влиянием терапии статинами в зависимости от наличия или отсутствия ИБС.

Обсуждение

Атеросклероз — прогрессирующее заболевание с участием множественных патофизиологических механизмов, поэтому предупреждение его возникновения и повторных случаев ССО у пациентов высокого риска является основной целью первичной и вторичной профилактики.

Сравнение эффективности терапии различными препаратами статинов не являлось непосредственной целью программы ОСКАР 2006. Важно было на большом клиническом материале в реальной практике продемонстрировать возможности коррекции уровня ФР, используя препараты с доказанным положительным эффектом на прогноз жизни. Не следует забывать, что речь идет о пациентах высокого риска, половина из которых (3765 человек) имели документированную коронарную болезнь и которым прямо показана терапия ста-

тинами, что подчеркивается в многочисленных публикациях и рекомендациях, включая Российские рекомендации ВНОК по коррекции нарушений липидного обмена [13,16,17]. В систематическом обзоре 23 проспективных исследований, завершенных до 1980г, представлены данные о 14211 выживших после острого ИМ. Результаты показали, что в среднем, при отсутствии превентивного лечения, пациент, который «выздоровел» после ИМ, имеет показатель смертности 10% в первый год после выписки из госпиталя и ~ 5% в каждый последующий год в течение, по крайней мере, 15 лет и вероятно до конца жизни [18]. При отсутствии современной терапии примерно 1/3 пациентов, перенесших первый ИМ и 1/2 с повторным ИМ, погибают на догоспитальном этапе или при поступлении в стационар. Эта статистика действительно впечатляет, поэтому было сделано справедливое заключение, что сущест-



Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; НС — нервная система.

Рис. 3 Нежелательные события, зарегистрированные в ходе исследования.

венным является использование эффективного профилактического лечения, включая аспирин, статины, β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента у всех, перенесших ИМ [18].

Следует подчеркнуть образовательную ценность программы. Больные не получали препарат бесплатно, тем не менее врачам удалось убедить пациентов последовать рекомендациям и принимать купленные ими самими лекарства. Уже через 8 недель лечения 10 мг/сут. аторвастатина у пациентов удалось на 22,7% снизить уровень ОХС, на 26,7% – ХС ЛНП и на 24,0% – ТГ.

Сравнимые результаты были показаны в рандомизированном исследовании ФАРВАТЕР (Эффективность действия Аторвастатина на сосудистую стенку и СРБ) через 6 недель лечения 10 мг/сут. аторвастатина [19]. Следует отметить, что характеристики пациентов, включенных в исследование ФАРВАТЕР, практически не отличались от таковых в исследовании ОСКАР. Эффективность лечения в исследовании (достижение целевых уровней ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л) увеличилась с 4,3% до 17,0%. Снижение уровней липидов и некоторое снижение АД привели к уменьшению суммарного риска ССО, рассчитанного по результатам российских проспективных исследований на 33% [20]. При этом необхо-

димо иметь в виду, что длительные клинические исследования, в которых было доказано уменьшение риска при использовании статинов, показали, что расхождение кривых выживаемости наступает по меньшей мере через 2 года. Это свидетельствует о том, что не достаточно просто снизить уровни ФР. Для того чтобы это снижение привело к улучшению прогноза, необходимо постоянно поддерживать такое состояние (коррекции ФР). Следует отметить, что врачи, участвовавшие в исследовании, недостаточно активно использовали высокие дозы статинов у больных ИБС, что собственно и привело к незначительному снижению ХС ЛНП. Результаты исследования ОСКАР весьма обнадеживающие с точки зрения безопасности применения статинов. Крупные, рандомизированные исследования не поддерживают ранее выражаемую озабоченность по поводу онкологических осложнений и смерти от внешних причин; такие серьезные побочные эффекты как рабдомиолиз (<0,01%) и гепатит (<0,01%) чрезвычайно редки даже при назначении высоких доз современных статинов [21].

Программу ОСКАР можно считать первым шагом на пути внедрения в реальную практику профилактических технологий по снижению риска ССО, увеличения продолжительности и качества жизни пациентов высокого риска.

Литература

- Low MR, Wald NJ, Thomson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-72.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in Multiple risk factor intervention trial research group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-500.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pederson TR, Olsson AG, Feagelman 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Baigent C, Keech A, Kearny PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment in prospective meta-analyses of individual data from 90,056 participants in randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, alovastatin,ans fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
- Шальнова СА, Деев АД. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-

- образовательной программы ОСКАР. Кардиоваск тер профил 2006; 5: 58-63.
15. SAS/STAT User's Guide, Version 6.12, Fourth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
 16. Российские рекомендации по диагностике и лечению нарушений липидного обмена. Москва 2004.
 17. 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.
 18. Low MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. Arch Intern med 2002; 25: 162, 2405-10.
 19. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР. Аторвастатин в дозе 10 и 20 мг/сут. при лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией: влияние на липиды, уровни С-реактивного белка и фибриногена. Кардиоваск тер профил 2006; 6: 37-45.
 20. 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.
 21. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Marz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. JACC 2002; 40: 567-72.

Авторы и исследователи программы ОСКАР выражают благодарность фармацевтической компании КРКА (Словения) за поддержку в осуществлении этого проекта.

Поступила 10/01-2007

Выбор липид-снижающего статина для реализации стратегии риска в профилактике сердечно-сосудистых осложнений

А.Я. Ивлева¹, Л.А. Алексеева², Н.М. Полубоярова²

¹Поликлиника №3 и ²Поликлиника №1 Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Choosing lipid-lowering statin in risk strategy of cardiovascular event prevention

A.Ya. Yvleva¹, L.A. Alekseeva², N.M. Poluboyarova²

¹Out-Patient Department №3 and ²Out-Patient Department № 1, Russian Federation President's Administration. Moscow, Russia

Цель. Исследовать эффективность аторвастатина (Торвакарда) в дозе 20 мг/сут. по снижению холестерина на липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у больных с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС) через 4 и 12 недель терапии на фоне соблюдения стандартной гипохолестериновой диеты; оценить (в %) достижение целевого уровня ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (1 категория риска) при использовании аторвастатина в дозе 20 мг/сут. в течение 12 недель.

Материал и методы. В клиническое исследование были включены 32 пациента (20 мужчин в возрасте 40-68 лет и 12 женщин в возрасте 54-67 лет). Исходно у всех пациентов группы наблюдения уровень ХС ЛНП > 3,4 ммоль/л (130 мг/дл) на фоне соблюдения стандартной гиполлипидемической диеты. У пациентов, включенных в исследование, максимальный показатель ХС ЛНП = 4,5 ммоль/л (175 мг/дл).

Результаты. Липид-снижающий эффект Торвакарда практически полностью был реализован через 4 недели приема; препарат достоверно снижал уровень общего ХС на 32%, на 12 неделе – на 33%. Средний показатель ХС ЛНП достоверно снизился на 44% и 46% соответственно. Уровень ХС липопротеидов высокой плотности повысился по сравнению с исходным к концу 12 недели на 6,3%. Содержание триглицеридов плазмы снизилось достоверно на 14% на 4 неделе; на 12 неделе – на 24%.

Заключение. Торвакард в дозе 20 мг/сут. обладает высокой липид-снижающей эффективностью. Это служит основанием для рекомендации включения генерика аторвастатина – Торвакарда в формулярные списки лечебно-профилактических учреждений амбулаторно-поликлинического типа в качестве эффективного статина, не требующего титрования дозы, с оптимальным соотношением стоимости и эффективности.

Ключевые слова: умеренная гиперлипидемия, статины, аторвастатин (Торвакард).

Aim. To investigate low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) lowering effectiveness of atorvastatin (Torvacard; 20 mg/d) in patients with moderate hypercholesterolemia (HCH) after 4 and 12 weeks of treatment, together with standard hypolipidemic diet; to assess (%) target LDL-CH level achievement (<2,5 mmol/l, or 100 mg/dl) in patients of very high cardiovascular risk (risk category 1), receiving atorvastatin (Torvacard; 20 mg/d) for 12 weeks.

Material and methods. The trial included 32 patients (20 men aged 40-68 years, 12 women aged 54-67 years). At baseline, all participants had LDL-CH level >3,4 mmol/l (130 mg/d) despite previous standard hypolipidemic diet for at least 4 weeks. Maximal LDL-CH level was as high as 4,5 mmol/l (175 mg/dl).

Results. Torvacard lipid-lowering effect was completely manifested after 4 weeks: total CH level decreased by 32%, and at week 12 - by 33%. LDL-CH levels reduced by 44% and 46%, respectively. High-density lipoprotein CH level increased by 6,3% at week 12. Plasma triglyceride levels decreased by 14% and 24% at weeks 4 and 12, respectively.

Conclusion. Torvacard (20 mg/d) demonstrated high lipid-lowering effectiveness. Atorvastatin generic, Torvacard, could be included into out-patient clinic medicine lists as an effective statin with optimal cost-effectiveness and no need for dose titration.

Key words: Moderate hyperlipidemia, statins, atorvastatin (Torvacard).

В широкомасштабных, плацебо-контролируемых, рандомизированных, клинических исследованиях установлено, что при коронарной болезни сердца снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) более чем на 28% при использовании ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (статинов) обеспечивает уменьшение риска повторных коронарных осложнений в среднем на 31%. Эффективность статинов доказана, и показания клинически определены также при первичной профилактике у лиц с несколькими факторами риска (ФР), определяющими высокий «суммарный» риск потенциально летальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), и клинически обоснована у пациентов с суммарным риском > 5% в течение 10 лет по шкале SCORE (1-5). По мнению экспертов необходимо снижение ХС ЛНП до более низких целевых уровней в соответствии с категориями риска, установленными в Европейских рекомендациях 2003 и Российских рекомендациях ВНОК 2004 [4,5]. Для реализации задач, поставленных в экспертных рекомендациях, разработанных на основе документированных данных контролируемых, клинических исследований, для большинства пациентов средствами выбора становятся статины нового поколения, обеспечивающие уже в стартовой дозе снижение уровня ХС ЛНП на 31%, что позволяет достичь их целевого уровня у большинства больных без титрования дозы. В настоящее время таким требованиям в полной мере отвечает синтетический препарат аторвастатин, для которого полностью доказаны клиническая эффективность по снижению риска коронарных и других атеротромботических осложнений, способность замедлять процесс прогрессирования коронарного атеросклероза, а также безопасность при длительном применении [3,6,7].

Численность пациентов, подлежащих лечению с применением липид-снижающих средств огромна. Пациенты с широко распространенными и агрессивными ФР, такими как артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (ДЛП), наиболее многочисленны. Их лечение предусматривает назначение «коктейля» из двух-трех лекарственных препаратов для контроля АД, липидного профиля (ЛП) и других медикаментозно корригируемых ФР. Без активного участия врачей-терапевтов амбулаторно-поликлинического звена невозможно

широкомасштабное осуществление комплекса мер превентивной кардиологии, предусматривающих выявление лиц, подлежащих лечению, и назначение терапии, обеспечивающей достижение целевых уровней АД, ХС ЛНП в соответствии с категорией риска у пациента. Терапевтам первичного звена здравоохранения предстоит назначать лекарственные средства на доклинической стадии атеросклероза при отсутствии мотивации, которую имеют пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ) и другие ССО. Группа таких пациентов наиболее перспективна для первичной профилактики, но пожизненное применение дорогостоящих лекарственных препаратов, естественно, не может вызывать у них энтузиазма и в значительной степени негативно сказывается на исполнении предписаний врача. При этом на участкового врача возлагается также задача пропаганды среди населения основополагающих принципов немедикаментозной профилактики заболеваний, атеросклеротического генеза, чтобы избежать избыточной «медиализации» населения.

Как показал опрос, проведенный среди 58 участковых врачей-терапевтов, большинство из них до сего времени ориентированы лишь на применение липид-снижающих средств, назначенных кардиологом для коррекции гиперлипидемий (ГЛП) у лиц, перенесших ОИМ, аортокоронарное шунтирование, стентирование артериальных сосудов или страдающих стенокардией.

Применение липид-снижающих средств при содержании ХС = 5,2 ммоль/л у больных с сахарным диабетом типа 2 (СД-2) и другими эквивалентами высокого сердечно-сосудистого риска считают обоснованным лишь 62% участковых терапевтов. При этом большинство из них аргументировали воздержание от широкого применения липид-снижающих средств их ограниченной доступностью, как для социально незащищенных групп, так и для большинства пациентов, полностью оплачивающих лекарственные средства. В большинстве случаев при лечении пациентов, не имеющих льгот на медикаментозное лечение, врач вынужден обсуждать уровень приемлемых для пациента затрат. Высокие цены на оригинальные препараты с доказанной клинической эффективностью делают их недоступными для многих больных в России.

Появление более доступных по стоимости статинов-генериков позволяет решать проблемы превентивной терапии с расширением показаний для первичной профилактики и с постановкой задач по достижению целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с современными экспертными рекомендациями. Однако липид-снижающая эффективность таких препаратов-копий требует подтверждения, а, следовательно, тщательного контроля при внедрении их в клиническую практику. Не исключено, что более доступный по стоимости препарат окажется менее эффективным. В этом случае оправданность его назначения сомнительна. Для статинов первого поколения требуется не менее 3 месяцев терапии с повторными лабораторными исследованиями для анализа динамики ЛП и принятия решения об адекватности выбора. Для оценки холестерин-снижающей эффективности препарата, не требующего титрования стартовой дозы, требуется меньше времени.

В соответствии с новой стратегией превентивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, были поставлены задачи:

- Исследовать холестерин-снижающую эффективность аторвастатина («Торвакард», ЗЕНТИВА, Чешская республика) в дозе 20 мг/сут. по уменьшению концентрации ХС ЛНП в группе больных с умеренной ГХС и в группе со смешанной ДЛП через 4 и 12 недель терапии на фоне соблюдения стандартной гипохолестеринемической диеты.

- Оценить достижение (%) целевого уровня ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл) у больных с высоким риском ССО (1 категория риска) при использовании Торвакарда в дозе 20 мг/сут. в течение 12 недель.

Материал и методы

В клиническое исследование были включены 32 пациента, 20 мужчин в возрасте 40–68 лет и 12 женщин в возрасте 54–67 лет. Средний показатель индекса массы тела соответствовал $28,4 \pm 4,3$ кг/м² в группе мужчин и $29,6 \pm 3,2$ кг/м² в группе женщин.

Исходно у всех пациентов группы наблюдения уровень ХС ЛНП был $> 3,4$ ммоль/л (130 мг/дл) на фоне соблюдения стандартной гиполипидемической диеты в течение не менее 4-недельного периода до определения ЛП крови. Максимальный показатель ХС ЛНП у пациентов, включенных в исследование, зарегистрирован на уровне 4,5 ммоль/л (175 мг/дл).

В исследовании использовали коммерческий препарат Торвакард (аторвастатин) из аптечной сети в дозе 20

мг/сут. При выборе дозы препарата исходили из ожидаемого липид-снижающего эффекта аторвастатина, способного обеспечить рекомендуемый ВНОК целевой уровень ХС ЛНП без титрования дозы у большинства пациентов с учетом исходного умеренно повышенного уровня ХС ЛНП.

Основным показателем эффективности Торвакарда считали уровень снижения (%) ХС ЛНП через 12 недель лечения по отношению к исходному. Специфическую липид-снижающую эффективность Торвакарда также оценивали в динамике по степени снижения общего ХС (ОХС), ХС ЛНП и триглицеридов (ТГ), а также по изменению содержания ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) через 4 недели и через 12 недель применения препарата. Результаты оценивали по частоте достижения целевого уровня ХС ЛНП в соответствии с категориями риска: $< 2,5$ ммоль/л в 1-ой категории риска [5].

В группу высокого риска были включены 17 пациентов: 5 больных ОИМ в анамнезе; 9 пациентов со стабильной стенокардией напряжения с типичными изменениями на электрокардиограмме при выполнении пробы с физической нагрузкой по протоколу Брюса; 3 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе; 6 больных СД-2; 9 больных с метаболическим синдромом (МС) и риском ССО $> 5\%$ по шкале SCORE. Показателями ЛП, соответствовавшими критериям МС, считали уровень ТГ $> 2,3$ ммоль/л и ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л с умеренной ГХС (ХС ЛНП $< 6,5$ ммоль/л). Пациенты с МС имели не менее двух других сердечно-сосудистых ФР (ожирение и АГ).

В исследование не включали больных с заболеваниями печени, почек, вторичными ДЛП.

Для исследования ЛП образцы крови брали утром после 12-часового периода воздержания от приема пищи. В сыворотке крови определяли ОХС и ТГ ферментативным методом, а ХС ЛВП после осаждения других липидов фосфовольфрамом натрия с $MgCl_2$, на автоанализаторе «Airone-200». Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedwald W 1972.

Безопасность терапии контролировали по активности печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамата, щелочной фосфатазы крови, а также определяли креатинфосфокиназу (КФК), креатинин и концентрацию глюкозы. Переносимость препарата оценивали с учетом жалоб пациента и физикального обследования на каждом из 3 запланированных визитов: 1 визит — после 4 недель соблюдения гипохолестеринемической диеты и затем поэтапно через 4 и 12 недель на фоне приема Торвакарда в дозе 20 мг/сут.

Полученные результаты обработаны с помощью пакетов статистических программ Statistics ver.5.5. и SPSS ver. 10.0. Достоверность изменений по отношению к исходному показателю оценивали по критерию Стьюдента. Средние показатели представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

Все пациенты группы наблюдения соблюдали режим приема Торвакарда в течение 12 недель и придерживались гипохолестеринемической диеты. Выбывших из исследования, не закончивших 12-недельный курс липид-снижающей терапии Торвакардом, не было.

Таблица 1

Исходные показатели ($M \pm SD$) ($n=32$) ЛП и его изменение к концу 4 и 12 недели применения Торвакарда в дозе 20 мг/сут. для коррекции умеренной ГХС

Показатель	Значение среднего показателя			Изменения по сравнению с исходным через 12 недель		
	Исходно ммоль/л	Через 4 недели ммоль/л (%)	Через 12 недель ммоль/л	(%)	ммоль/л	
ОХ	7,3 $\pm$ 1,4	5,0 $\pm$ 0,6**	-32		4,9 $\pm$ 0,5**	- 33
ХС ЛНП	5,1 $\pm$ 1,2	2,9 $\pm$ 0,9**	-44		2,8 $\pm$ 0,7**	- 46
ХС ЛВП	1,20 $\pm$ 0,04	1,20 $\pm$ 0,02	0		1,26 $\pm$ 0,03	+6,3
ТГ	2,1 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,2*	-14		1,6 $\pm$ 0,2*	-24

Примечание: достоверность различий с исходными показателями: * - при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$.

Эффективность. Изменения показателей ЛП в группе из 32 пациентов с умеренной ГХС при приеме Торвакарда в дозе 20 мг/сут. представлены в таблице 1 в динамике через 4 и 12 недель терапии. Уровни ОХС и ХС ЛНП соответствовали 7,3 $\pm$ 1,4 ммоль/л и 5,1 $\pm$ 1,2 ммоль/л исходно. Через 4 недели показатели ОХС и ХС ЛНП снизились на 2,3 ммоль/л и на 2,2 ммоль/л соответственно, и составили 5,0 $\pm$ 0,6 ммоль/л и 2,9 $\pm$ 0,9 ммоль/л. Уже на 4 неделе средние показатели ОХС и ХС ЛНП в группе наблюдения не превышали нормальных значений. ОХС к концу 12-недельного периода лечения достоверно снизился на 2,4 ммоль/л, ХС ЛНП – на 2,3 ммоль/л по сравнению с исходными. Содержание ОХС и ХС ЛНП в конце 12-недельного курса терапии составило 4,9 $\pm$ 0,5 ммоль/л и 2,8 $\pm$ 0,7 ммоль/л соответственно, и не имело достоверных отличий от аналогичных параметров после 4-недельного периода приема Торвакарда. Таким образом, при умеренной ГХС липид-снижающий эффект Торвакарда практически полностью реализовался через 4 недели приема препарата в дозе 20 мг/сут. При этом к концу 12 недель терапии наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания ТГ с 2,1 $\pm$ 0,3 ммоль/л до 1,6 $\pm$ 0,2 ммоль/л и повышение ХС ЛВП с 1,20 $\pm$ 0,04 ммоль/л до 1,26 $\pm$ 0,03 ммоль/л.

В группе пациентов со смешанной ДЛП ($n=15$), с исходным средним уровнем ТГ = 2,7 $\pm$ 0,6 ммоль/л, ОХС = 6,9 $\pm$ 1,1 ммоль/л и ХС ЛНП = 4,6 $\pm$ 0,7 ммоль/л различия средних показателей ЛП, характеризующих гиполипидемическую эффективность Торвакарда, представлены в таблице 2. Достоверно понизились (на 1,6 ммоль/л и 2,0 ммоль/л соответственно) уровни ХС ЛНП, которые через 4 недели достигли 3,0 $\pm$ 0,6 ммоль/л и через 12 недель – 2,6 $\pm$ 1,1 ммоль/л. Существенное падение уровня было зарегистрировано также для ОХС через 4 недели на 1,5 ммоль/л до 5,4 $\pm$ 0,5 ммоль/л и через 12 недель на 2,1 ммоль/л до 4,8 $\pm$ 0,9 ммоль/л. На 12 неделе показатель ТГ достоверно снизился с 2,7 $\pm$ 0,3 ммоль/л до 2,2 $\pm$ 0,2 ммоль/л ($p < 0,05$) и достиг нормальных значений.

Таким образом, изменения ЛП у пациентов со смешанной ДЛП, у которых исходно было зарегистрировано умеренное повышение ОХС, ХС ЛНП и ТГ плазмы крови, гиполипидемический эффект Торвакарда, как и по группе в целом, сопровождался достоверными изменениями липидов через 4 недели терапии, которые несколько усиливались к концу 12-недельного курса лечения.

Анализ липид-снижающего действия Торвакарда через 4 и 12 недель терапии в процентном отношении к исходному в группе в

Таблица 2

Исходные показатели ($M \pm SD$) ЛП крови и их изменение к концу 4 и 12 недели применения Торвакарда в дозе 20 мг/сут. для коррекции ДЛП у пациентов ($n=15$) с исходным показателем ТГ > 2,3 ммоль/л

Показатель	Значение среднего показателя			Изменения по сравнению с исходным через 12 недель (ммоль/л)	
	Исходно (ммоль/л)	4 недели (ммоль/л) (%)	12 нед (ммоль/л)	(%)	(ммоль/л)
ОХС	6,9 $\pm$ 1,1	5,4 $\pm$ 0,5*	-22		4,8 $\pm$ 0,9**
ХС ЛНП	4,6 $\pm$ 0,7	3,0 $\pm$ 0,6*	-35		2,6 $\pm$ 1,1**
ХС ЛВП	1,01 $\pm$ 0,04	1,02 $\pm$ 0,07	0		1,07 $\pm$ 0,05*
ТГ	2,7 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,4	-11		2,2 $\pm$ 0,2*

Примечание: достоверность различий с исходным значением показателя: * - при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$.

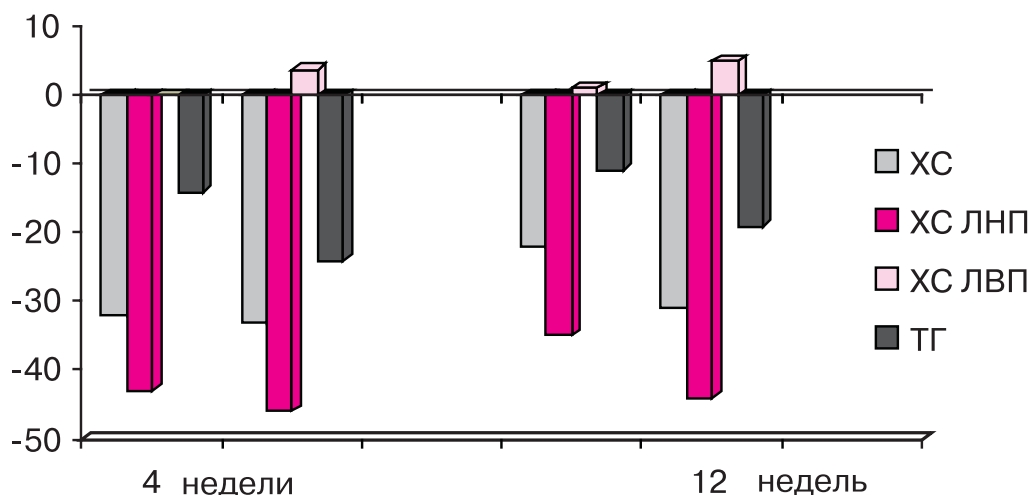


Рис. 1 Изменение липидов (в % по отношению к исходному) при лечении Торвакардом через 4 и 12 недель в группах пациентов с умеренной ГХС и при ГТГ.

целом и у пациентов с ДЛП и повышенными ТГ плазмы представлен на рисунке 1.

В группе в целом на 4 неделе Торвакард в дозе 20 мг/сут. достоверно снижал уровень ОХС на 32% и на 12 неделе на 33%. При этом средний показатель ХС ЛНП достоверно уменьшился на 44% и 46% соответственно. Торвакард оказывал положительное действие на другие показатели ЛП в группе наблюдения. Содержание ХС ЛВП повысилось по сравнению с исходным к концу 12 недели на 6,3%. Уровень ТГ плазмы снизился достоверно на 14% на 4 неделе лечения и 24% на 12 неделе.

У пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ) по завершении 12 недель терапии Торвакардом в дозе 20 мг/сут. наблюдалось статистически достоверное снижение уровня ОХС на 31% и ХС ЛНП на 44% по сравнению с исходными средними показателями; при этом средний показатель ТГ достоверно снизился на 19%, а уровень ХС ЛВП вырос на 5,5%. Как и в группе в целом, у пациентов с ГТГ липид-снижающая эффективность Торвакарда проявлялась уже к концу 4 недели лечения.

Оценка эффективности терапии Торвакардом по достижению целевых уровней ХС ЛНП через 12 недель в группе пациентов с очень высоким риском ССО (1 категория риска). В таблице 3 представлены результаты оценки эффективности Торвакарда в дозе 20

мг/сут. по достижению целевого уровня ХС ЛНП.

К концу 12-недельного периода терапии целевой уровень ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л в группе высокого риска (1 категория риска) был достигнут у 84% пациентов.

Таким образом, Торвакард в дозе 20 мг/сут. обеспечивал коррекцию ХС ЛНП до целевого уровня в соответствии с категориями риска, установленными в Объединенных Европейских Рекомендациях и Рекомендациях экспертов ВНОК 2004, у большинства пациентов с умеренной ГХС, в т.ч. и при повышении ТГ > 2,3 ммоль/л.

Переносимость. Торвакард в дозе 20 мг/сут. не вызывал клинически значимых негативных явлений у пациентов группы наблюдения в течение 12-недельного курса терапии. При целенаправленном опросе пациенты не жаловались на мышечную слабость или повышенную утомляемость. Изменения в лабораторных данных с повышением АСТ или АЛТ более чем в 2 раза по сравнению с исходным, или нарастанием КФК более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы отсутствовали.

Обсуждение

Липид-снижающую эффективность Торвакарда — генерика аторвастатина, изучали в оп-

Таблица 3

Динамика достижения целевых уровней ХС ЛНП

Целевой уровень в соответствии с рекомендациями ВНОК 2004	Целевой уровень ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л	
	4 неделя	12 неделя
Достижение целевого уровня ХС ЛНП (%)	79	84

тимальной дозе 20 мг/сут., которая по данным рандомизированных, клинических исследований с использованием оригинального аторвастатина корректирует ЛП у большинства пациентов с умеренной ГХС и является безопасной при длительном применении [6]. При назначении аторвастатина в такой дозе резерв ее повышения остается очень большим (до 80 мг/сут.). В соответствии с поставленными задачами было установлено, что Торвакард в дозе 20 мг/сут. обеспечивает достижение целевого уровня ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл) у 79% пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (1 категория риска) через 4 недели терапии и у 84% к концу 12-недельного курса лечения. При этом средний показатель ХС ЛНП достоверно снизился в среднем на 44-46%. Полученные данные свидетельствуют о высокой липид-снижающей эффективности Торвакарда в дозе 20 мг/сут. На основе данных контролируемых, клинических исследований установлено, что у пациентов с очень высоким и высоким риском ССО и умеренной ГХС, подобной группе наблюдения в настоящем исследовании, уменьшение содержания ХС ЛНП на 35-40% сопровождается достоверным снижением риска летальных ССО. Однако большинство липид-снижающих статинов первого поколения в начальной дозе такую степень снижения ХС ЛНП обеспечить не способны. У подавляющего числа пациентов холестерин-снижающий эффект, необходимый для достижения целевого уровня ХС ЛНП, обеспечивается путем титрования дозы до индивидуально эффективной.

Все оригинальные статины являются дорогостоящими лекарственными средствами, при этом они предназначены для длительного превентивного применения. При ограниченном государственном финансировании затрат для компенсации за лекарства экспертами ВОЗ рекомендуется произвести выбор из альтернативных лекарственных средств со сходной фармакодинамикой на основе сравнения их коэффициентов затратной эффективности (КЗЭ). При оценке липид-снижающих статинов за единицу эффективности принимают процент снижения ХС ЛНП. Валидность показателя ХС ЛНП позволяет выбрать препарат для длительного превентивного использования, обладающий приемлемой стоимостью в расчете на единицу эффективности, т.е. экономически доступный. По данным настоящей работы эффективность

Торвакарда сравнима с эффективностью оригинального аторвастатина, зарегистрированной в рандомизированных, контролируемых, многоцентровых исследованиях [6,7]. При сопоставимости липид-снижающей эффективности — стоимость полученных результатов, т.е. КЗЭ Торвакарда существенно ниже, чем у оригинального препарата аторвастатина. В идеале КЗЭ рассчитывается исходя из стоимости всех медицинских затрат при лечении. Однако при амбулаторном применении статинов клинико-экономический анализ правомерно базировать на стоимости лекарственных средств, использованных для достижения единицы эффективности.

Таким образом, с учетом данных о величине терапевтической дозы статина и его потенциала в снижении уровня ХС ЛНП можно произвести расчет потребности препарата для снижения ХС ЛНП на 1% в течение года, а затем на любой процент от исходного содержания, который необходим для достижения целевого уровня у конкретного больного [8,9]. Для расчета средней годовой стоимости превентивной терапии используются текущие сведения об оптовых закупочных ценах и аптечных наценках на препараты. Общие затраты на превентивное лечение будут соответствовать стоимости липид-снижающих средств, обеспечивающих планируемое снижение уровня ХС ЛНП в течение года.

При длительном использовании лекарственных средств для превентивной терапии экономическая выгода возрастает. Применение статинов сопровождается снижением частоты госпитализаций, а также уменьшением сосудистых катастроф, что прослеживается при лечении аторвастатином уже в первые три года терапии [3,6,7]. Эффективность (полезность) затрат на проведение липид-снижающей терапии находится в тесной прямой зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска. Он очень высок не только у лиц с клинической симптоматикой ИБС, но и у больных с заболеваниями периферических или церебральных сосудов, СД.

Безопасность лекарственных средств, предназначенных для длительного превентивного лечения, не менее важна, чем эффективность. При внедрении широкомасштабных программ превентивной терапии в амбулаторно-поликлиническую практику, в т.ч. для пер-

вичной профилактики, требуется обеспечить медицинских работников и пациентов информацией о ФР развития редкого, но наиболее тяжелого негативного явления — рабдомиолиза или миопатии. К таким ФР относятся: пожилой возраст, хроническая почечная недостаточность, гипотиреоз, СД, лихорадка не ясного генеза, инфекционные заболевания, применение очень высоких доз статинов, лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа, других вирусных инфекций, вакцинации, сочетания статинов с фибратами, с дилтиаземом, макролидными антибиотиками, циклоспорином А, амиодароном, противогрибковыми препаратами (азолами), даназолом. Важно информировать весь медицинский персонал и

больного о начальных проявлениях миопатии и ориентировать на периодический контроль с биохимическим анализом не только уровня АЛТ и АСТ, но и КФК.

Заключение

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о высокой липид-снижающей эффективности Торвакарда в дозе 20 мг/сут., что является основанием для рекомендации включения Торвакарда в формулярные списки лечебно-профилактических учреждений амбулаторно-поликлинического типа в качестве эффективного статина, не требующего титрования дозы, с оптимальным соотношением стоимости и эффективности.

Литература

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
3. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
4. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва 2004.
6. Connie B, Palmer G, Silbershatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 15: 670-6.
7. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 3: 1071-80.
8. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
9. Smith DG, Leslie SJ, Szucs TD, et al. Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL-C target. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 185-93.

Поступила 17/01-2007

Рациональная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности с повышенной активностью эндотелина-1: место β -адреноблокатора небиволола

Л.И. Ольбинская, Ю.И. Найманн

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

Rational pharmacotherapy of chronic heart failure with increased endothelin-1 activity: beta-adrenoblocker nebivolol place

L.I. Olbinskaya, Yu.I. Naymann

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

Цель. Оптимизировать фармакотерапию хронической сердечной недостаточности (ХСН) на основе изучения активности системы эндотелина (ЭТ), функциональных и кардиогемодинамических параметров и их изменения под влиянием β -адреноблокатора небиволола.

Материал и методы. В исследование были включены 52 пациента с систолической ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA, осложнившей течение ишемической болезни сердца. У 27 больных была выявлена легочная гипертензия (ЛГ). 10 здоровых человек сопоставимого возраста составили группу контроля. Больные с ХСН распределялись в 2 группы: 1 (n=28) получала дополнительно к проводимой терапии небиволол (5 мг/сут.), 2 (n=24) продолжала прием стандартной терапии. До начала лечения и через 10 недель наблюдения проводили: тест 6-минутной ходьбы (6МХ), анкетирование качества жизни (КЖ), эхокардиографию. У 40 больных в динамике определяли концентрацию ЭТ-1 в плазме крови.

Результаты. Через 10 недель в группе небиволола снизился ФК ХСН, увеличилась дистанция при 6МХ ($p=0,0046$), достоверно улучшилось КЖ и увеличилась фракция выброса левого желудочка. Во 2 группе достоверные изменения отсутствовали. Наиболее высокий уровень ЭТ-1 наблюдался у больных с IV ФК ХСН и у пациентов с ЛГ. Концентрация ЭТ-1 достоверно коррелировала со средним и систолическим давлением в легочной артерии (ДЛА), диаметром и толщиной миокарда правого желудочка. Через 10 недель выявлено достоверное снижение ЭТ-1 у больных с ХСН и ЛГ на фоне терапии небивололом ($p=0,0096$). Изменение концентрации ЭТ-1 в группе небиволола коррелировало с динамикой ДЛА и увеличением толерантности к физическим нагрузкам (ТФН).

Заключение. Концентрация ЭТ-1 нарастает с увеличением ФК ХСН и ДЛА. Небиволол достоверно улучшает сократительную функцию и легочную гемодинамику, препятствует дальнейшему ремоделированию миокарда за счет чего растет ТФН и КЖ. У больных с ЛГ небиволол достоверно снижает плазменную концентрацию ЭТ-1.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия, эндотелин, небиволол.

Aim. To optimize chronic heart failure (CHF) pharmacotherapy, basing on endothelin (ET) system activity, functional and cardio-hemodynamic parameters, and their dynamics in beta-adrenoblocker nebivolol therapy.

Material and methods. The study included 52 patients with coronary heart disease and systolic CHF, Functional Class (FC) II-IV by NYHA. Pulmonary hypertension (PH) was registered in 27 participants. The control group included 10 age-matched healthy individuals. CHF patients were divided into two groups: Group 1 (n=28) additionally received nebivolol (5 mg/d); Group 2 (n=24) continued standard treatment. At baseline and 10 weeks later, 6-minute walk test (6MWT), quality of life (QoL) questionnaire survey, and echocardiography were performed. In 40 patients, plasma ET-1 level dynamics was assessed.

Results. Ten weeks later, in nebivolol group, CHF FC decreased, 5MWT distance increased ($p=0,0046$) as well as left ventricular ejection fraction, QoL significantly improved. No significant changes were observed in Group 2. Maximal ET-1 level was registered in FC IV CHF or PH patients. ET-1 concentration significantly correlated with

©Коллектив авторов, 2006
Тел./факс: (495) 248-77-06
Тел./факс: (495) 248-75-44
Email julia28041978@mtu-net.ru

mean and systolic pulmonary artery pressure (PAP), right ventricular myocardial diameter and wall thickness. After 10 weeks of nebivolol therapy, ET-1 level significantly decreased in CHF and PH participants ($p=0,0096$). ET-1 concentration dynamics in nebivolol group correlated with PAP dynamics and increased physical stress tolerance (PST).

Conclusion. ET-1 concentration increased in parallel with CHF FC and PAP increase. Nebivolol significantly improved myocardial contractility, prevented further myocardial remodeling, improved pulmonary hemodynamics, therefore enhancing PST and QoL. In PH patients nebivolol significantly decreased plasma ET-1 levels.

Key words: Chronic heart failure, pulmonary hypertension, endothelin, nebivolol.

Введение

В настоящее время в распоряжении врачей имеется широкий спектр лекарственных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако в конкретных клинических ситуациях возникает проблема выбора и комбинации оптимальных лекарственных средств, воздействующих на различные патогенетические механизмы заболевания, прогноз и качество жизни (КЖ) больного.

В последние годы огромное значение в патогенезе ХСН придается дисфункции эндотелия (ДЭ), который лежит в основе всех регуляторных процессов в сердечно-сосудистой системе. Одним из ключевых компонентов ДЭ рассматривают активацию системы эндотелина-1 (ЭТ-1), концентрация которого повышается при прогрессировании заболевания, что является предиктором неблагоприятного прогноза [17,22]. ЭТ-1 — олигопептид, синтезируемый преимущественно в эндотелии, оказывает мощное вазоконстрикторное действие, тормозит образование оксида азота (NO) в сосудах, опосредует митогенный эффект, усиливает пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирует продукцию ряда цитокинов, факторов роста и ангиотензина II [2]. Фармакологическое воздействие на это звено патогенеза представляется перспективным направлением в лечении ХСН.

Небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ, Германия, Группа Менарини) обладает особыми фармакологическими свойствами, поскольку представляет собой рацемическую смесь 2 энантиомеров, один из которых обуславливает β_1 -адреноблокирующее действие, другой — вазодилатацию за счет влияния на систему L-аргинин-NO и усиления синтеза эндотелиального NO [14]. Помимо влияния на ДЭ для небиволола *in vitro* продемонстрированы антиоксидательные, антипролиферативные свойства и снижение секреции ЭТ в клетках эндотелия коронарных сосудов за счет уменьшения уров-

ня матричной рибонуклеиновой кислоты (м-РНК) препроЭТ-1, что может лежать в основе антипролиферативного действия [6].

Европейскими и российскими рекомендациями последнего пересмотра небиволол включен в число рекомендованных для лечения больных с ХСН β -адреноблокаторов (β -АБ), по крайней мере, в старшей возрастной группе, в соответствии с результатами исследования SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure), которое продемонстрировало достоверное снижение суммарного риска смерти по всем причинам и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам на 14% при лечении небивололом [4,19]. Особенности этого исследования явились включение только пожилых больных > 70 лет, в т.ч. с сохраненной фракцией выброса (ФВ), а также длительный период наблюдения — 40 месяцев. Возможно, эти факторы обусловили меньшее и недостоверное влияние на общую смертность, поскольку при последующем анализе сопоставимой подгруппы больных с низкой ФВ ($\leq 35\%$) и в возрасте < 75,2 лет ($n=684$) отношение рисков составило 0,62, что сравнимо с результатами, полученными при изучении других β -АБ [12].

Цель исследования — оптимизировать фармакотерапию ХСН на основе изучения активности системы ЭТ, функциональных и кардиогемодинамических параметров и их изменения под влиянием β -АБ с модулирующим эндотелиальную функцию действием небиволола.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 62 человека. 52 пациента страдали ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), осложнившей течение ишемической болезни сердца (ИБС). Возраст больных составил 40-85 лет (средний возраст $62,17 \pm 3,23$). 10 здоровых мужчин и женщин в возрасте 40-65 лет без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и с неизменной электрокардиограммой составили группу контроля для определения средней концентрации ЭТ-1 в сопоставимой по полу и возрасту популяции.

Таблица 1

Общая характеристика больных

	n	%
Общее количество мужчины	39	75
женщины	13	25
Стадия ХСН IIА	30	58
IIБ	22	42
ФК ХСН (NYHA) II	19	36,5
III	19	36,5
IV	14	27
ИБС - типичная стенокардия напряжения	42	81
- безболевого ишемия миокарда	6	12
ИМ в анамнезе	47	90
Повторный ИМ в анамнезе	24	46
Постинфарктная аневризма ЛЖ	11	21
Внутрисердечный тромбоз	3	6
Постоянная форма мерцания предсердий	13	25
АГ	47	90
СД (в состоянии компенсации)	12	23

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; стадии ХСН даны по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко.

90% больных (n=47) ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), из них более половины – повторный, у 6 отмечалось распространение инфарктной зоны на область правого желудочка (ПЖ). У 2 пациентов было выполнено аортокоронарное шунтирование. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Все больные имели дилатационный морфометрический тип поражения миокарда с расширением левых камер сердца и снижением систолической функции – средняя ФВ левого желудочка (ЛЖ)=36,4±0,77%. У 18 больных (35%) отмечалась также дилатация ПЖ. 40% больных (n=21) имели рентгенологические признаки вторичной легочной гипертензии (ЛГ), выразившиеся в расширении диаметра легочной артерии (ЛА) и деформации сосудистого рисунка. При эхокардиографии (ЭхоКГ) у 27 больных отмечалось повышение среднего давления в ЛА (ДЛА) ≥ 20 мм рт.ст., у 16 – зарегистрировано повышение систолического ДЛА ≥ 30 мм рт.ст., что соответствует критериям ЛГ.

По дизайну – исследование открытое, контролируемое. Все больные до начала исследования получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), петлевыми или тиазидными диуретиками; нитратами, 72% использовали спиронолактон, 28% больных – дигоксин. После первичного обследования больные были распределены в 2 группы: пациенты 1 группы (n=28) получали дополнительно к проводимой терапии небиволол; начальная доза препарата составляла 1,25 мг/сут., далее в течение 2 недель доза титровалась до 5 мг/сут. с шагом титрования 1,25 мг. Больные 2 группы (n=24) продолжали подобранную стандартную терапию. Общая длительность наблюдения и лечения составила 10 недель.

Для оценки эффективности и безопасности терапии в начале и конце исследования всем больным проводились: клиническая оценка симптомов заболевания и основных гемодинамических параметров, изучалась переносимость субмаксимальной физической нагрузки (ФН) по результатам теста 6-минутной ходьбы (6МХ) с определением индекса одышки (ИО) по Боргу (Borg dyspnea index), анкетирование КЖ с использованием Миннесотского опросника (MHFQ), ЭхоКГ и Допплер-ЭхоКГ. У 40

больных в динамике определяли концентрации ЭТ-1 в венозной крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) методом ИФА (Biomedica group).

Статистический анализ выполняли с использованием непараметрических методов: корреляционный анализ по Спирмену, критерий Уилкоксона для парных сравнений, критерий χ^2 и Манна-Уитни для сравнений независимых групп. Обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ «Statistica-6». Данные представлены в виде средней (М), стандартной ошибки средней (m) в 95%-доверительном интервале (ДИ); для некоторых показателей с негауссовским типом распределения указана медиана (Me). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Переносимость ФН и КЖ. Основными факторами, ограничивающими объем ФН, являлись одышка и общая слабость. Через 10 недель приема небиволола 86% больных отмечали улучшение переносимости бытовых ФН, уменьшение усталости в течение дня, расширение двигательного режима. Объективные тесты достоверно подтвердили увеличение толерантности к ФН (ТФН) и улучшение КЖ в 1 группе. Средний ФК ХСН у больных снизился с $2,89 \pm 0,15$ до $2,25 \pm 0,17$, у 82% больных увеличилось расстояние, проходимое ими за 6 минут. Прирост показателя 6МХ в среднем достиг $46,8 \pm 3,5$ м, что составляет 26% от исходного, с достоверным уровнем различий до и после лечения ($p = 0,0046$). ИО по Боргу после выполнения теста снизился в среднем на 1,45 балла ($p = 0,008$). Уменьшение общего балла КЖ по MHFQ в среднем достигло 8,1 ($p = 0,045$). Наиболее значимые сдвиги наблюдались среди ха-

рактических физической активности, в то время как показатели эмоционального статуса оставались практически без изменения.

В 2 группе более половины больных (53%) на фоне регулярного приема подобранной терапии также отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение слабости и одышки через 10 недель наблюдения. Однако прирост показателя 6МХ составил 16,0 м и не достиг уровня достоверности ($p=0,26$). Общий балл КЖ достоверно снизился на 3,4% (в среднем 2,07 балла), не отмечалось заметных различий при дифференцированном анализе эмоциональной и физической компонент.

Влияние небиволола на ремоделирование миокарда и систолическую функцию ЛЖ. Через 10 недель наблюдения отмечалось достоверное повышение ФВ в группе небиволола с $36,8 \pm 0,97\%$ до $42,1 \pm 1,4\%$ ($p=0,0004$). Улучшение систолической функции отмечено у 82% больных. При анализе подгрупп различных ФК ХСН наиболее выраженное увеличение ФВ наблюдалось у больных с IV ФК (+6,1%). Во 2 группе выявлено недостоверное увеличение ФВ, в среднем на 1,2%. Увеличение ФВ отмечалось у 37% больных, у 33% наблюдалось дальнейшее снижение ФВ; у 30% этот показатель остался практически неизменным.

Достоверное изменение размеров камер сердца, толщины стенок миокарда через 10 недель терапии во всех группах отсутствовало. Однако на фоне терапии небивололом наметилась тенденция к снижению размеров всех камер сердца, в наибольшей степени конечного систолического размера (КСР) ЛЖ и РПЖ: КСР ЛЖ — на 5,4%, КДР ЛЖ — на 1,8%, левого предсердия (ЛП) — на 1,3%, РПЖ на 5,9%, правого предсердия (ПП) — на 3,9%. В контрольной группе наоборот имела место недостоверная тенденция к дальнейшей дилатации ЛЖ. Показатели толщины миокарда как ПЖ, так и ЛЖ в обеих группах через 10 недель наблюдения существенно не изменялись, хотя и наблюдалась тенденция к уменьшению толщины стенок ПЖ и толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ, а также массы миокарда (ММ) ЛЖ на 5,3% в группе небиволола ($p=0,09$).

Система ЭТ и состояние малого круга кровообращения (МКК). Нормальные концентрации ЭТ-1 в плазме крови с ЭДТА, определенные методом ИФА, в популяции варьируют от 0,2 до 0,7 фмоль/мл (по данным лаборатории-про-

изводителя). Концентрация ЭТ-1 в плазме крови в группе контроля колебалась от 0,1 до 1 фмоль/л. У 63% ($n=40$) больных обследованной группы концентрация ЭТ-1 в крови > 1 фмоль/мл, у 81% превышала верхнюю границу популяционной нормы и в среднем составила $2,36 \pm 0,47$ фмоль/мл (Ме — 1,22 фмоль/мл). Наиболее высокие концентрации ЭТ-1 наблюдались у больных с IV ФК ХСН и у больных с повышенным ДЛА.

Отмечены достоверные различия в концентрации ЭТ-1 у больных с ХСН и здоровых лиц ($p=0,037$), у больных с различными ФК ХСН ($p=0,032$), а также у больных с повышенным и нормальным ДЛА ($p=0,008$) (рисунок 1). Обращало на себя внимание, что достоверных различий между здоровыми лицами и больными со II ФК не наблюдалось ($p=0,99$). Концентрация ЭТ-1 достоверно коррелировала с состоянием гемодинамики МКК: средним ДЛА, систолическим ДЛА — $r=0,63$ и $0,57$ соответственно, а также показателями ремоделирования ПЖ: диаметром и толщиной миокарда ПЖ — $r=0,44$ и $0,32$ ($p<0,05$).

Через 10 недель произошло недостоверное снижение концентрации ЭТ-1 в плазме крови в обеих группах, в т.ч. при анализе подгрупп с различными ФК ХСН. Однако в 1 группе снижение концентрации ЭТ-1 зарегистрировано у 61% больных, в контрольной группе — у 33%. Достоверные различия в концентрации ЭТ-1 выявлены лишь у больных с признаками ЛГ на фоне терапии небивололом, у которых отмечено уменьшение этого показателя с $2,80 \pm 0,77$ до $1,82 \pm 0,52$ фмоль/мл ($p=0,0096$). Больные со сверхвысокими концентрациями ЭТ-1 ($> 11,4$ фмоль/мл) не были включены в анализ.

Снижение среднего уровня ЭТ-1 в группе небиволола сопровождалось уменьшением ДЛА: среднего с $22,31 \pm 1,51$ мм рт.ст. до $15,78 \pm 1,087$ мм рт.ст. ($p=0,0024$); систолического с $39,5 \pm 2,95$ мм рт.ст. до $29,50 \pm 3,45$ мм рт.ст. ($p=0,043$); увеличением ТФН. Взаимозависимость этих показателей подтверждается наличием достоверной корреляционной связи между изменением концентрации ЭТ-1 (Δ ЭТ-1) и динамикой среднего ДЛА (Δ ДЛА) на фоне терапии — $r=0,56$ ($p=0,008$), а также приростом показателя 6МХ — $r=0,59$ ($p=0,025$). Наиболее выраженные изменения показателей ДЛА отмечены в группе больных с относительно недавним анамнезом и быстрым прогрессирова-

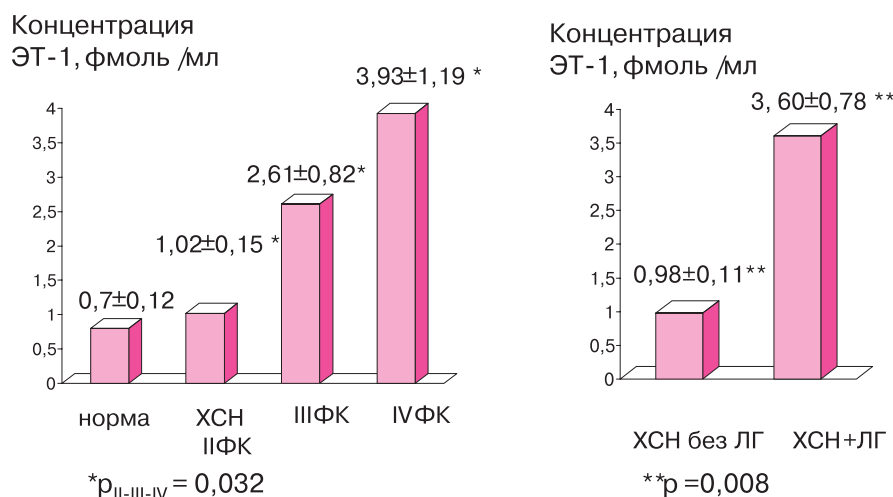


Рис. 1 Активность системы ЭТ у больных с ХСН в зависимости от ФК NYHA и ДЛА.

нием ХСН в течение последнего года. У больных с длительным анамнезом ХСН и ЛГ существенного снижения среднего или систолического ДЛА не отмечалось.

Обсуждение

При длительной терапии β-АБ препятствуют реализации кардиотоксических эффектов катехоламинов, предотвращают некроз кардиомиоцитов вследствие перегрузки их кальцием, снижают потребность миокарда в O₂, улучшают миокардиальный энергетический статус, а также увеличивают время диастолического наполнения и диастолической коронарной перфузии. В результате восстанавливается сократимость гипертрофированных кардиомиоцитов, замедляется дальнейшее ремоделирование миокарда, постепенно увеличивается сердечный выброс [5].

Учитывая особенности механизма действия, кардиодепрессивные явления на начальных этапах назначения небиволола больным с ХСН должны быть наименьшими в сравнении с другими β-АБ, поскольку периферическая вазодилатация снижает пред- и постнагрузку и увеличивает коронарный кровоток. Помимо этого экспериментально показано, что в изолированном миокарде отрицательный инотропный эффект небиволола по сравнению с метопрололом и карведилолом минимален [7]. По данным инвазивного исследования даже однократное введение смеси энантиомеров небиволола больным после ИМ, в отличие от атенолола, сопровождается увеличением ФВ ЛЖ, ударного объема и улучшением диастолических свойств ЛЖ [18].

В настоящем исследовании у больных назначение небиволола уже через 10 недель лече-

ния достоверно увеличивало ФВ ЛЖ, в отличие от контрольной группы; причем значительный прирост ФВ наблюдался у наиболее тяжелых больных. Достоверная способность небиволола улучшать систолическую функцию у больных со стабильной ХСН и сниженной ФВ продемонстрирована в нескольких небольших, плацебо-контролируемых исследованиях, причем в гораздо более короткие сроки, нежели в большинстве исследований других β-АБ [1,8,23]. Небиволол также достоверно снижал через 4 месяца лечения индекс асинергии миокарда за счет сокращения зон гипокинеза [3]. Достоверное влияние длительной терапии небивололом на сократительную функцию ЛЖ подтверждено в плацебо-контролируемом исследовании ENECA-study (Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure) с участием 260 больных с ХСН II-IV ФК и в наблюдении 104 больных из исследования SENIORS с ФВ≤35% – прирост ФВ в среднем на 6,5% и 4,6% соответственно [11,13].

Полученные данные подтверждают теоретические и экспериментальные предпосылки наличия антиэндотелиновых свойств небиволола [6]. Одними из механизмов подобного действия можно рассматривать антиокислительные возможности небиволола и усиление активности NO, который служит мощным ингибитором синтеза ЭТ-1 [2]. У больных с тяжелой вторичной ЛГ концентрации ЭТ-1 и его предшественника достоверно снижались во время ингаляционной терапии NO. Существуют предпосылки считать, что эффект NO, обусловлен не только непосредственной вазодилатацией сосудов МКК, но и модуляцией синтеза ЭТ-1 [21].

С другой стороны, не исключено, что снижение уровня ЭТ-1 является следствием улучшения легочной гемодинамики, а не его непосредственной причиной. Влияние β -АБ на состояние МКК у больных с ХСН изучено мало, хотя ремоделирование МКК происходит в программе системной нейрогуморальной активации, и с этой позиции β -АБ могут быть весьма перспективными лекарственными средствами. Небиволол мало влияет на бронхиальную проходимость и оказывает прямой вазодилатирующий эффект на сосуды МКК в эксперименте [14]. Опубликованы единичные клинические наблюдения о снижении ДЛА под влиянием небиволола у больных с систолическим и диастолическим вариантами ХСН [1,16]. Однако в двух небольших исследованиях больных с систолической ХСН при инвазивном контроле гемодинамики легочное капиллярное давление заклинивания и ДЛА через 3 месяца лечения снижались в сравнении с плацебо недостоверно [23] и не изменялись через 2 недели лечения при исследовании в покое и на фоне ФН [8]. В настоящем исследовании подтверждено улучшение легочной гемодинамики на фоне терапии небивололом, однако нельзя исключить, что это объясняется улучшением сократительной способности миокарда.

Предполагается, что ТФН у больных с ХСН зависит в большей степени от состояния гемодинамики МКК, в частности легочного сосудистого сопротивления, нежели от показателей функции ЛЖ. Обнаружена достоверная обратная корреляция между максимальным минутным потреблением O_2 при нагрузке и легочным сосудистым сопротивлением [9]. Продemonстрировано также, что повышенный уровень ЭТ-1 обратно коррелирует с максималь-

ной выполняемой ФН у больных с ХСН [15]. Известно, что метаболизм ЭТ-1 происходит преимущественно в МКК; концентрация ЭТ-1 и его предшественников тесно коррелирует с состоянием гемодинамики МКК [10,20]. Вероятно, ЭТ-1 играет важную роль в нарушении ТФН у больных с ХСН за счет легочной вазоконстрикции. В этом случае объяснимо, с чем связано достоверное различие между концентрацией ЭТ-1 и ФК ХСН, а ЭТ-1 может рассматриваться как критерий декомпенсации и нарастания застойных явлений по МКК и его перегрузки, а также отражать степень ремоделирования сосудов МКК. Выявленная достоверная взаимосвязь между динамическим изменением этих показателей свидетельствует о существующей зависимости ТФН от степени активации системы ЭТ-1.

Заключение

Концентрация ЭТ-1 отражает тяжесть ХСН; она нарастает с увеличением ФК ХСН и ухудшением гемодинамики МКК. Концентрация ЭТ-1 достоверно выше у больных с вторичной ЛГ и достоверно коррелирует со средним и систолическим ДЛА, а также показателями ремоделирования правых камер сердца: размером ПЖ и толщиной миокарда стенок ПЖ.

Небиволол у больных с ХСН II-IV ФК ишемического генеза достоверно улучшает сократительную функцию, препятствует дальнейшему ремоделированию миокарда и улучшает легочную гемодинамику, за счет чего увеличивается ТФН и улучшает КЖ. В подгруппе больных с повышенным ДЛА небиволол снижает степень активации системы эндотелина, достоверно снижая концентрацию ЭТ-1 в плазме крови.

Литература

1. Гуревич М.А., Санина Н.П., Хохлова Т.Ф., Бувальцев В.И. Оценка клинико-гемодинамического действия небиволола у больных с хронической сердечной недостаточностью. РКЖ 2001; 2: 38-41.
2. Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардиоваскулярных патологий. Вop мед химии 1999; 45(4):10-7.
3. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И. и др. Применение небиволола в комплексной терапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью. РКЖ 2004; 48(4): 45-8.
4. Лопатин Ю.М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2005 г.: новые позиции β -адреноблокаторов. CONS-MED 2005; 7(11): 926-9.
5. Российские рекомендации по лечению и диагностике ХСН. Общество специалистов по СН и секция по СН ВНОК, 2006г.
6. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. Cardiovasc Res 2001; 49(2): 430-9.
7. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. Br J Pharmac 2001; 133: 1330-8.
8. Brune S, Schmidt T, Tebbe U, Kreuzer H. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. Angiology 1990; 41(9 Pt 1): 696-701.
9. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. JACC 1999; 34: 1802-6.

10. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hyperension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504-9.
11. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(4): 631-9.
12. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. on behalf of the SENIORS Investigators Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215-25.
13. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. on behalf of the SENIORS investigators Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27(5): 562-8.
14. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, et al. Nebivolol: a selective beta(1)-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms. *Nitric Oxide* 2002; 7(2): 75-82.
15. Krum H, Goldsmith R, Wilshire-Clement M, et al. Role of endothelin in the exercise intolerance of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1282-3.
16. Nodari S, Metra M, Livio Dei Cas. β -Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(5): 621-7.
17. Pousset F, Isnard R, Lechat P, et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18(2): 254-8.
18. Stoleru I, Wijns W, Van Eyck C, et al. Effects of d-nebivolol and l-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with d-l-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(2): 183-90.
19. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
20. Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, et al. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *JACC* 1994; 23: 1427-33.
21. Wagner FD, Buz S, Knosalla C, et al. Modulation of Circulating Endothelin-1 and Big Endothelin by Nitric Oxide Inhalation Following Left Ventricular Assist Device Implantation. *Circulation* 2003; 108(II): 278-84.
22. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1580-6.
23. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *JACC* 1993; 21(5): 1094-100.

Поступила 27/12-2006
Принята к печати 29/12-2006

Обратимость проявлений хронической сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек

В.В. Белов, О.Е. Ильичева

Челябинская государственная медицинская академия. г. Челябинск, Россия

Reversibility of chronic heart failure symptoms in chronic kidney disease patients

V.V. Belov, O.E. Ilyicheva

Chelyabinsk State Medical Academy. Chelyabinsk, Russia

Цель. Изучить обратимость клинических проявлений и структурно-функциональных изменений миокарда при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с терминальной стадией хронических болезней почек (ХБП) на додиализном этапе и в первый год проведения программного гемодиализа.

Материал и методы. У 65 больных ХБП IV-V стадии (NKF, 2002) 29 мужчин и 36 женщин, средний возраст $43,1 \pm 11,1$ лет, оценивались результаты клинического и эхокардиологических исследований, согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН 2003.

Результаты. По клинко-функциональным данным ХСН на додиализном этапе ХБП установлена у 56 (86,2%) больных: I стадия – у 19 (33, 9%), IIA – у 28 (50,0%). IIB – у 9 (16,1%). В первый год программного гемодиализа у 14 (25%) больных диагноз ХСН был снят; у 42 (75%) больных – подтвержден: I стадия – у 22 (52,4%), IIA стадия – у 17 (40,5%), IIB стадия – у 3 (7,1%). У всех больных ХСН проявлялась диастолической дисфункцией миокарда, в ряде случаев – сочетанием с систолической – 16,1% и 7,1% на додиализном этапе и в первый год гемодиализа, соответственно. В первый год почечно-заместительной терапии снизилась частота развития ХСН на 21,6% и составила 64,6% случаев. В структуре ХСН стала преобладать I стадия, доли IIA и IIB стадий уменьшились в 1,2 и 2,3 раза.

Заключение. Обратимость основных признаков ХСН у больных с почечной кардиопатией подчеркивает необходимость своевременной диагностики и адекватной коррекции факторов риска кардиальных осложнений. Использование критериев тяжести почечной кардиопатии целесообразно в оценке адекватности лечения ХБП и в решении вопроса о своевременности назначения программного гемодиализа.

Ключевые слова: хронические болезни почек, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, гемодиализ.

Aim. To investigate reversibility of clinical symptoms, plus structural and functional myocardial changes in chronic heart failure (CHF) and terminal chronic kidney disease (CKD) patients, before dialysis and in the first year of programmed hemodialysis.

Material and methods. In total, 65 patients with Stage IV-V CKD (NKF, 2002) – 29 men, 36 women, mean age $43,1 \pm 11,1$ years – underwent clinical and echocardiography examination, according to the national guidelines on CHF diagnostics and management (2003).

Results. According to clinical and functional data, CHF at pre-dialysis CKD stage was diagnosed in 56 patients (86,2%): Stage I – in 19 (33, 9%), IIA in 28 (50,0%), and IIB – in 9 (16,1%). During the first year of programmed hemodialysis, CHF diagnosis was rejected in 14 individuals (25%), and confirmed in 42 (75%): Stage I – in 22 (52,4%), Stage IIA – in 17 (40,5%), and stage IIB – in 3 (7,1%). In all patients, CHF manifested in diastolic myocardial dysfunction, in some – in its combination with systolic dysfunction (16,1% and 7,1% – before dialysis and during its first year, respectively). During the first year of hemodialysis, CHF incidence reduced by 21,6%, reaching 64,6%. Stage I CHF became prevalent, with IIA and IIB Stage prevalence reduction by 1,2 and 2,3 times, respectively.

Conclusion. Reversibility of main CHF symptoms in CKD patients points to the need for timely diagnostics and adequate control of cardiac complication risk factors. Kidney cardiopathy severity criteria should be used for assessing CKD treatment adequacy and choosing the optimal time for starting programmed hemodialysis.

Key words: Chronic kidney disease, chronic heart failure, echocardiography, hemodialysis.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (3512) 63-46-08.

E-mail: pochka@netman.ru

Многочисленными исследованиями показано, что хроническая болезнь почек (ХБП), понятие предложено Национальным Почечным фондом США и определено как «наличие повреждения почек или снижение уровня функции почек в течение трех месяцев и более, независимо от диагноза», является экстракардиальным фактором повреждения миокарда под влиянием классических гемодинамических и нейрогуморальных факторов, а также кардиодепрессивных воздействий уремических токсинов [1,2]. При прогрессировании ХБП усугубляется степень выраженности гипертрофии миокарда, развитие систолической и диастолической дисфункций сердца [3], но последовательность патогенетических механизмов почечной кардиопатии до конца не ясна. Независимо от причин, исходом поражения миокарда у больных ХБП, согласно современным представлениям непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний, являются формирование и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4]. По данным различных авторов частота ХСН у больных с ХБП высока и варьирует от 15% до 56% и по мере прогрессирования увеличивается [5,6], однако насколько поражения миокарда обратимы при снижении экстракардиальных факторов остается неясным.

Целью настоящего исследования стало изучение обратимости клинических проявлений и структурно-функциональных изменений миокарда при ХСН у больных с терминальной стадией ХБП на додиализном этапе и в первый год проведения программного гемодиализа.

Материалы и методы

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе обследованы 65 больных ХБП в додиализной стадии. На втором этапе эта группа больных была обследована в течение первого года проведения программного гемодиализа (средняя длительность диализного лечения $6,6 \pm 1,8$ мес.). Возраст пациентов 18–63 года (средний возраст $43,1 \pm 11,1$); 29 мужчин и 36 женщин. У 35 больных (53,8%) величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенная по формуле Cockcroft–Gault, составила от 15–29 мл/мин, что соответствует IV стадии ХБП по классификации Национального Почечного Фонда США [7]; у 30 больных ($46,1\% < 15$ мл/мин (ХБП V стадии). Причинами поражения почек у 32 больных (49,2%) были гломерулонефрит, у 16 (24,6%) — пиелонефрит, у 13 (20,1%) — кистозная болезнь, у 4 (6,1%) — врожденные аномалии почек. Из исследования были исключены больные ИБС, сахарным диабетом, пороками клапанов сердца, системными заболеваниями соединительной ткани.

Гемодиализ проводили по стандартной методике три раза в неделю сеансами по 210 ± 30 мин на аппарате А 4008 Е (Frezenius, Германия).

Все больные обследованы согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН 2003. Обследование, прежде всего, включало выявление основных симптомов ХСН: одышку, быструю утомляемость, сердцебиение, кашель, ортопноэ. Клиническими симптомами рассматривали застой в легких, периферические отеки, тахикардию, набухшие яремные вены, гепатомегалию, ритм галопа.

Признаки систолической и диастолической дисфункций миокарда определяли при эхокардиографии (ЭхоКГ), которую выполняли на аппарате «HP Sonos 100 CF» (Германия) в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц, согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества [8]. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), конечный систолический (КСР) и конечный диастолический размеры (КДР) ЛЖ. По формуле Teichholz LE оценивали объем ЛЖ в систолу (КСО) и в диастолу (КДО). Массу миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux RB [9]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ ≥ 134 г/м² у мужчин, ≥ 110 г/м² у женщин [10]. Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС) рассчитывали по формуле: $ОТС = 2 \cdot ЗСЛЖ / КДР$; геометрию ЛЖ рассматривали неизмененной при $ОТС < 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование — при $ОТС \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую ГЛЖ — при $ОТС \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ — при $ОТС < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [11]. Систолическую функцию ЛЖ оценивали, определяя фракцию выброса (ФВ), фракцию укорочения (ФУ). Систолическую дисфункцию диагностировали при $ФВ < 45\%$ [12]. Диастолическую функцию ЛЖ определяли с помощью доплер-ЭхоКГ: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е, см/с), максимальную скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А, см/с), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс), время замедления раннего диастолического потока (DT, мс).

Артериальное давление (АД) оценивали согласно Российским рекомендациям ВНОК 2004 [13]. Всем больным на додиализном этапе и во время лечения гемодиализом выполняли стандартный диагностический набор лабораторных исследований, включавший определение гемоглобина, концентрации электролитов плазмы, креатинина, глюкозы, печеночных ферментов, С-реактивного белка, альбуминов.

При статистической обработке результатов использовалась компьютерная программа «Statistica for Windows 6.0». В зависимости от вида распределения применяли t-критерий Стьюдента. Результаты исследования представлены как выборочное среднее $M \pm SD$, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные жалобы и клинические признаки ХСН, обнаруженные у обследуемой группы больных на додиализном этапе и в первый год гемодиализа, представлены в таблице 1.

Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 59 больных (90,7%). Средний уровень систолического АД (САД) на додиализном этапе составлял $163,5 \pm 20,4$ мм рт.ст., диастолического АД

Таблица 1

Симптомы и клинические признаки ХСН у больных ХБП на додиализном этапе и в первый год гемодиализа				
Клинические симптомы	Додиализный этап (n=65)		Этап гемодиализа (n=65)	
	абс.	%	абс.	%
Одышка	45	62,9	17	26,1
Быстрая утомляемость	47	72,3	37	56,9
Сердцебиение	38	58,4	18	27,6
Ортопноэ	12	18,4	—	—
Ночное удушье	6	9,2	—	—
Периферические отеки	34	52,3	3	4,6
Тахикардия	21	32,3	2	3,0
Пульсация яремных вен	4	6,1	—	—
Ритм галопа	3	4,6	1	1,5
Хрипы в легких	3	4,6	—	—

(ДАД) — $95,4 \pm 12,1$ мм рт.ст. Уже в первые месяцы проведения программного гемодиализа показатели достоверно снизились: САД — $142,1 \pm 12,3$ мм рт.ст. и ДАД — $89,5 \pm 7,5$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$). Средние уровни Hb на додиализном этапе лечения и при проведении гемодиализа также различались, и составили $100,1 \pm 8,7$ г/л и $118,5 \pm 13,2$ г/л, соответственно ($p < 0,05$).

Результаты исследования функционального и структурного состояния миокарда представлены в таблице 2.

Нормальная структура ЛЖ обнаружена у 10 больных (15,3%). ГЛЖ концентрического типа выявлена у 32 больных (61,5%), эксцентрического типа — у 17 (13,4%), концентрическое ремоделирование — у 3 (5,7%) больных.

У большинства пациентов как на додиализном (86%), так и в первый год программного гемодиализа (64,6%) преобладала диастолическая дисфункция ЛЖ: тип замедленной релаксации — у 19 и 22, псевдонормальный — у 28 и 22, рестриктивный — у 9 и 3 больных, соответственно. Признаки изолированной систолической дисфункции ЛЖ у обследованной груп-

пы больных отсутствовали. Систолическая дисфункция ЛЖ ($ФВ < 45\%$, $КДО > 5,5$) в сочетании с диастолической наблюдалась у 9 больных на додиализном этапе и у 3 — в первый год гемодиализа.

По данным клинического и ЭхоКГ исследований на додиализном этапе ХСН была диагностирована у 56 больных (86,1%). Обследование той же группы пациентов в первый год программного гемодиализа подтвердило наличие клинико-инструментальных критериев ХСН у 42 пациентов (64,6%). Распределение больных с ХСН в зависимости от характера дисфункции миокарда на разных этапах лечения представлено в таблице 3.

На додиализном этапе ХБП бессимптомная дисфункция миокарда (I стадия ХСН), характеризующаяся отсутствием клинических симптомов ХСН в покое и наличием диастолической дисфункции с нарушенной релаксацией ($VE/VA = 0,92 \pm 0,01$), имела место у 19 (33,9%) больных. В течение первого года лечения гемодиализом у 14 (25%) пациентов этой группы структурно-функциональные параметры миокарда ЛЖ претерпели изменения, и признаков

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ у больных ХБП на додиализном этапе лечения и в первый год гемодиализа			
Показатели	Додиализный этап (M $\pm$ SD)	Этап гемодиализа (M $\pm$ SD)	p
Количество больных	65	63	
КДР, см	$5,5 \pm 1,6$	$5,2 \pm 0,6$	0,083
МЖП, см	$1,5 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$< 0,001$
ЗСЛЖ, см	$1,5 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,6$	0,056
ФВ, %	$61,0 \pm 7,7$	$68,7 \pm 6,9$	$< 0,001$
ФУ, %	$47,8 \pm 6,9$	$45,3 \pm 12,5$	0,081
ИММЛЖ, г/м ²	$194,4 \pm 21,6$	$183,8 \pm 11,9$	$< 0,001$
ОТС, см	$0,55 \pm 0,11$	$0,54 \pm 0,10$	0,296
E, см/с	$103,1 \pm 19,3$	$77,4 \pm 12,6$	$< 0,001$
A, см/с	$75,3 \pm 7,4$	$67,2 \pm 9,5$	$< 0,001$
E/A	$1,46 \pm 0,46$	$1,2 \pm 0,34$	0,002
IVRT, см/с	$110,4 \pm 22,0$	$98,6 \pm 15,3$	0,003

Таблица 3

Структура ХСН у больных ХБП по степени дисфункции и характеру ремоделирования миокарда ЛЖ

Характер дисфункции и ремоделирования ЛЖ	Додиализный этап (n=56)		Этап гемодиализа (n=42)	
	абс.	%	абс.	%
Бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадия ХСН)	19	33,9	22	52,4
Адаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует IIa стадии ХСН)	28	50,0	17	40,5
Дезадаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует IIb стадии ХСН)	9	16,1	3	7,1

нарушения релаксации не обнаружено; диагноз ХСН был снят.

У 28 (50,0%) больных на додиализном этапе обнаружена адаптивная дисфункция миокарда (IIa стадия ХСН) — умеренная клиническая симптоматика в сочетании с диастолической дисфункцией псевдонормального типа: $VE/VA=1,45\pm0,12$; $IVRT=124,7\pm15,6$. При лечении гемодиализом у 11 больных этой группы существенных изменений в показателях дисфункции миокарда не произошло, тогда, как у 17 — параметры диастолической дисфункции миокарда изменились, и стали соответствовать типу нарушенной релаксации — $VE/VA=0,97\pm0,05$, что соответствовало I стадии ХСН.

Больных с дезадаптивной дисфункцией ЛЖ (IIb стадия), т.е. с выраженными клиническими проявлениями и наличием сочетания систолической — $ФВ = 42,1\pm3,2$, $КДО = 5,8\pm0,8$, и диастолической дисфункции преимущественно рестриктивного типа — $VE/VA=1,65\pm0,7$, $IVRT=64,7\pm5,6$, на первом этапе обследования было 9 (16,1%). В первый год гемодиализа — у 6 пациентов этой группы достоверно снизились VE/VA и продолжительность $IVRT$ — $1,15\pm12,0$ и $94,9\pm11,3$ ($p < 0,05$), что соответствовало IIa стадии ХСН, у 3 больных сохранилась прежняя степень выраженности структурно-функциональных изменений миокарда.

Диагностика ХСН у больных на разных этапах ХБП в значительной степени затруднена из-за сходства симптомов этих состояний [14]. Известно, что наиболее частые клинические признаки ХСН — одышка, отеки, тахикардия, быстрая утомляемость, рекомендованные для диагностики, обладают низкой специфичностью и чувствительностью у больных ХБП [12]. Наиболее частыми жалобами у пациентов на додиализном этапе были одышка (62,9%), быстрая утомляемость (72,3%), сердцебиение (58,4%). При обследовании той же группы больных в первый год лечения гемодиализом частота этих жалоб значительно снизилась — 26,1%, 56%, 27,6% соответственно. Среди объективных клинических признаков ХСН на додиализном этапе чаще

всего отмечали периферические отеки (52,3%) и тахикардию в покое (32,3%); пульсацию яремных вен, ритм галопа, хрипы в легких наблюдали лишь у 9 больных (16%), которые на этапе лечения программным гемодиализом подверглись обратному развитию.

Известно, что у больных ХБП клинические симптомы обусловлены, прежде всего, ГЛЖ и дилатацией ЛЖ, наличием АГ, анемии, увеличением внеклеточного объема жидкости, диастолической и систолической дисфункциями миокарда [15]. При обследовании на додиализном этапе повышенное АД отмечено у 90,7% больных, ГЛЖ — у 74,7%, концентрический тип ГЛЖ — у 61,5% пациентов.

Как на додиализном, так и в первый год гемодиализа преобладала диастолическая дисфункция ЛЖ — 86% и 64,6% соответственно, которой в последнее время придают определяющее значение в развитии ХСН [16]. У большинства больных наблюдались незначительные диастолические изменения — нарушение релаксации и псевдонормальный трансмитральный кровоток; только у 9 больных был обнаружен рестриктивный тип диастолической дисфункции. Систолическая дисфункция (снижение $ФВ < 45\%$) в сочетании с признаками диастолической дисфункции обнаружена у 9 больных на додиализном этапе: она сохранилась у 3 больных в первый год проведения программного гемодиализа. Преобладание у обследованных больных ХБП диастолической дисфункции ЛЖ, вероятно, связано с наличием у них ГЛЖ, анемии, гипергидратации, ассоциированных с развитием диастолической дисфункции миокарда.

Полученные данные свидетельствуют о том, что структура функциональных признаков тяжести ХСН у больных ХБП за период проведения гемодиализа существенно изменилась по сравнению с додиализным этапом. Наиболее существенные перемены со снижением тяжести структурно-функциональных показателей обнаружены при бессимптомной дисфункции и адаптивном ремоделировании миокарда ЛЖ, т.е. при потенциально обратимых стадиях почечной кардиопатии. Начало проведения программного

гемодиализа в обследованной группе больных сопровождалось уменьшением клинических проявлений и структурной перестройкой миокарда ЛЖ в сторону снижения функционального класса и стадии ХСН. Исследования подтверждают, что процедура гемодиализа существенно влияет на трансмитральный кровоток, изменяя тип диастолической дисфункции ЛЖ, а также снижает выраженность систолической дисфункции. Чаще всего это связано с коррекцией гипергидратации, АГ и анемии, достигнутой процедурой гемодиализа [17]. В первый год выполнения программного гемодиализа у больных существенно уменьшилось влияние факторов, повреждающих миокард: величина АД, степень выраженности анемии и гипергидратации, улучшились параметры водно-электролитного баланса.

Изменения в миокарде при ХБП возникают довольно рано и проявляются не столько в морфологических, сколько в гистохимических нарушениях, свидетельствующих об изменении энергетического баланса и развитии дистрофических изменений [18]. Обратимость клинических и структурных признаков почечной кардиопатии очевидно связана с поэтапным ремоделированием структуры и функции миокарда, нарастаю-

щим по мере прогрессирования ХБП [17]. Можно предположить, что у большинства обследованных отсутствовали необратимые структурные изменения кардиомиоцитов; больные имели некоронарогенные факторы развития почечной кардиопатии, морфологически проявляющейся на данных стадиях ХБП диффузным реактивным интермиокардиальным фиброзом [19].

Заключение

В первый год применения почечнозаместительной терапии произошло снижение частоты развития ХСН на 21,6% и составило 64,6% случаев. В структуре ХСН стала преобладать I стадия; доли ХСН IIА и IIБ стадий уменьшились в 1,2 и 2,3 раза; в значительной части случаев клинические и структурно-функциональные признаки ХСН полностью редуцировались. Обратимость основных проявлений ХСН у больных с почечной кардиопатией подчеркивает необходимость своевременной диагностики и адекватной коррекции факторов риска кардиальных осложнений. Использование критериев тяжести почечной кардиопатии целесообразно в оценке адекватности лечения ХБП и в решении вопроса о своевременности назначения почечнозаместительной терапии.

Литература

1. Tyralla K, Amann K. Cardiovascular changes in renal failure. *Blood Purif* 2002; 20(5): 462-5.
2. Смирнов АВ, Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7: 30-5.
3. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2005; 67(1): 217-26.
4. Беленков ЮН, Мареев ВЮ. Сердечно-сосудистый континуум. *Серд недостат* 2002; 3: 7-13.
5. Багрий АЭ. Сердечно-сосудистые нарушения при хронической почечной недостаточности. *Тер архив* 1998; 11: 83-6.
6. Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-33.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl.1): S17-31.
8. Scibiller NB, Sbab PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
9. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
10. Abergel E, Tase M, Bohlader J. Which definition echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol* 1995; 75: 489-503.
11. Canau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *JACC* 1992; 19: 1550-8.
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утвержденные съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.). *Серд недостат* 2003; 6: 276-97.
13. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция артериальной гипертензии ВНОК. Москва «MEDIA MEDICA» 2005.
14. Шутов А.М., Мардер Н.Я., Хамидулина Г.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрол диализ* 2005; 2: 140-4.
15. Partbenakis FI, Kanopakis EM, Kocbidakis GR, et al. Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary deterioration of functional capacity in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 338-44.
16. Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Ивашкина Т.Н. и др. Диастолическая дисфункция и клинические проявления сердечной недостаточности у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2001; 4: 30-4.
17. Amann K, Tyralla K. Cardiovascular changes in chronic renal failure? pathogenesis and therapy. *Clin Nephrol* 2002; 7: 62-72.
18. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. *Серд недостат* 2002; 4: 190-5.
19. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. *Серд недостат* 2002; 4: 161-3.

Поступила 06/12-2005

Принята к печати 30/08-2006

Особенности сна при ожирении

О.В. Любшина¹, А.А. Верткин¹, Я.И. Левин²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет; ²ГКБ № 81. Москва, Россия

Sleep characteristics in obesity

O.V. Lubshina¹, A.L. Vertkin¹, Ya.I. Levin²

¹Moscow State Medico-Stomatological University; ²City Clinical Hospital № 81. Moscow, Russia

Цель. Изучить роль нарушения сна в формировании клинических проявлений ожирения у больных без коморбидной патологии.

Материал и методы. В исследование были включены 66 больных ожирением без коморбидной патологии и 24 здоровых добровольцев. Все больные проходили подробное клиническое обследование. Использовались психометрические шкалы субъективной самооценки: анкета субъективной оценки нарушений сна; госпитальная шкала тревоги и депрессии; анкета определения вегетативных расстройств. Сомнологическая функция оценивалась полиграфическим методом.

Результаты. Патология сна при ожирении наблюдалась у 86% больных. 59% составили больные с дыхательными расстройствами (ДР) во время сна и типичными для подобных нарушений жалобами: плохое качество утреннего пробуждения, утренние головные боли, дневная сонливость. Функция засыпания, непрерывность сна и общая длительность сна у таких больных не страдали, однако отмечался дефицит глубоких стадий медленноволнового сна (стадии 3 и 4) и фазы быстрого сна (ФБС). У 27% больных ДР во сне отсутствовали, наиболее распространенной была жалоба на раннее пробуждение. Объективно отмечались снижение общего времени сна, увеличение времени засыпания и бодрствования внутри сна, нарушение всей структуры сна в основном за счет частых пробуждений, снижение представленности глубоких стадий медленноволнового сна и ФБС. 14% больных не имели выраженных субъективных и объективных изменений качества сна.

Заключение. В комплексном лечении ожирения значительное внимание следует уделять дифференцированной коррекции патологии сна, включающей при необходимости лечение ДР и адекватную терапию психопатологических состояний.

Ключевые слова: ожирение, нарушение сна, фазы сна, полисомнография.

Aim. To study sleep disturbance role in obesity pathogenesis among co-morbidity-free patients.

Material and methods. The study included 66 co-morbidity-free obese patients and 24 healthy volunteers. All participants underwent detailed clinical examination. Psychometrical scales for subjective self-assessment were used: subjective sleep disturbance assessment scale, hospital anxiety and depression scale; vegetative disturbance scale. Somnological function was assessed by polysomnography method.

Results. Sleep pathology in obesity was registered in 86% of the patients, including 59% with sleep respiratory disturbances (RD) and typical complaints: poor quality of morning wake-up, morning headache, daytime somnolence. Falling asleep process, sleep continuity, and total sleep length were unchanged, but deep stages of slow-wave sleep (stages 3 and 4) and fast sleep phase (FSP) were deficient. In 27% of the patients, sleep RD were absent, with premature wake-ups as a typical complaint. Objectively, total sleep time reduction, falling asleep and intra-sleep vigilance time increase, sleep structure disturbance, mostly due to frequent wake-ups, decrease of deep stage slow-wave sleep and FSP were observed. No subjective or objective sleep quality disturbances were registered in 14% of the patients.

Conclusion. In complex obesity treatment, differential sleep pathology correction is important, including RD management and adequate psycho-pathology therapy.

Key words: Obesity, sleep disturbance, sleep phases, polysomnography.

Введение

В настоящее время ожирение относят к числу наиболее распространенных заболеваний [14], которые значительно снижают качество жизни (КЖ) и являются фактором риска (ФР) многих тяжелых и даже жизнеугрожающих состояний [7]. Ожирение и все, связанные с ним проблемы, становятся все более тяжелым экономическим бременем для общества. В развитых странах мира на лечение ожирения приходится 8-10% от всех годовых затрат на здравоохранение [1].

Широко известны нарушения, обусловленные расстройством дыхания (ДР) во сне при ожирении и их роль в развитии этого заболевания [1]. Показано, что ожирение, выраженное через индекс массы тела (ИМТ), является самым сильным предиктором величины индекса дыхательных расстройств (ИДР) — в два раза сильнее, чем пол, и в четыре, чем возраст [5].

Основными звеньями патогенеза синдрома обструктивных апноэ во сне (СОАС) являются ночная гипоксемия и депривация жизненно важных стадий сна. Воздействие этих факторов влияет на обмен веществ и отягощает течение ожирения [1]. Ночные остановки дыхания, изменяя структуру сна, приводят к нарушению выработки соматотропного гормона, недостаток которого способствует формированию абдоминального ожирения, формируя «порочный круг» [6,8]. При устранении фактора апноэ во сне под влиянием лечения происходит нормализация выработки соматотропного гормона. Достоверного снижения ИМТ под влиянием лечения зафиксировано не было, однако большинство исследователей отмечает, что нормализация гормонального фона и повышение дневной активности в результате успешного лечения СОАС создают благоприятные предпосылки для снижения ИМТ [9,13].

Изменение структуры сна, так же как и ДР во время сна, могут приводить к нарушениям метаболизма, в т.ч. жирового обмена. Результаты современных исследований позволяют говорить о связи нарушений сна и бодрствования с ожирением. В результате стимулирующего влияния дефицита и нарушения структуры сна отмечается снижение секреции соматотропного гормона; повышение гипоталамической активности на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и симпатoadреналовую ось и увеличение секреции кортизола и катехолами-

нов [1,4,11,12,15,16]. Увеличение симпатoadреналовой активности, являясь стрессогенным фактором, может стать причиной повышения аппетита и ожирения, что в свою очередь ведет к нарушению толерантности к глюкозе [4]. Таким образом, диссомнические нарушения играют немаловажную роль в развитии ожирения. Особенностью ожирения является то, что оно часто сочетается с другими заболеваниями, в свою очередь также влияющими на гипногенную функцию организма.

Целью данной работы явилось изучение роли нарушения сна в формировании клинической симптоматики ожирения у больных без коморбидной патологии.

Материал и методы

Для выявления распространенности нарушения сна среди больных ожирением были обследованы 66 пациентов (основная группа), с ИМТ > 25 кг/м². В исследование были включены пациенты с зависимостью от психоактивных веществ, с психическими расстройствами психотического уровня, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, тяжелыми неврологическими и соматическими заболеваниями. Возраст пациентов составил 15-85 лет (средний возраст — 46,3±14,3). Из обследованных больных 47 (71,2%) женщин, 19 (28,8%) мужчин. Средний ИМТ составлял 31,5±6,6 кг/м²; 18 человек имели ИМТ 25-29,9 кг/м² (избыточный вес), у 48 — 30-34,9 кг/м² (I степень ожирения). Одновременно были обследованы 24 здоровых добровольцев — группа сравнения, состоящая из 14 женщин и 10 мужчин аналогичного возраста (средний возраст 49,3±8,2).

В связи с поставленной целью были использованы следующие методы:

— клинический метод. Все больные прошли подробное клиническое обследование с определением содержания общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) иммуноферментным методом на биохимическом анализаторе фирмы «Backman» (США) с помощью колометрического набора «Human» (Германия), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) — иммуноферментным методом с последующим центрифугированием приципитирующего реактива на основе фосфорно-вольфрамовой кислоты «Cholesterol Liquicolor Test kit — Human» (Германия). Содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Friedewald W, et al.

— анкетный метод с использованием психометрических шкал субъективной самооценки:

- для исследования частоты и выраженности диссомнических симптомов у больных была использована анкета субъективной оценки нарушений сна, разработанная в сомнологическом центре МЗ РФ. В этой анкете больным предложено оценить следующие параметры сна: длительность засыпания (ДЗ), длительность сна (ВС), количество пробуждений (КП), качество сна (КС), количество сновидений (КСН), качество утреннего пробуждения (КУП). Оценку производили по 5-балльной шкале, где минимальные показатели соответствовали наихудшему значению параметра, максимальные — наилучшему. После заполнения анкеты подсчитывался суммарный балл анкеты (СУМ). Значение

СУМ<18 свидетельствует о субъективно плохом качестве сна, СУМ>22 — о хорошем сне, СУМ=18-21 — о пограничном качестве сна;

- для оценки уровней депрессии и тревоги использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS): значения 7 баллов свидетельствовали о норме, 8-10 баллов — о субклинических тревоге или депрессии и ≥ 11 баллов — о клинически выраженных тревоге и депрессии;

- вегетативные расстройства анализировали с помощью анкеты, разработанной в отделе патологии вегетативной нервной системы ММА им. И.М.Сеченова, которая определяет степень выраженности вегетативных расстройств. Значения баллов анкеты > 15 свидетельствуют о клинически значимых вегетативных нарушениях;

— полиграфический метод. Исследование ночного сна (ссылка) проводилось путем параллельной регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ), электрокардиограммы (ЭКГ), сатурации кислорода, двигательной активности во сне, оро-назального потока, дыхательных движений грудной стенки, дыхательных движений брюшной стенки, выраженности храпа. Идентификация фаз и стадий сна осуществлялись согласно Международной классификации по атласу Rechtschaffen A, Kales A. Визуально обрабатывался каждый 30-секундный интервал (эпоха) полиграфической записи. Определяли: общую длительность сна (ОДС) — время от момента засыпания (наступление первой стадии сна) до полного утреннего пробуждения с вычетом времени бодрствования, если оно отмечалось в течение ночи; количество циклов сна (завершенным циклом считался отрезок сна, который начинался медленным сном и заканчивался быстрым сном, даже если какие-либо стадии медленного сна отсутствовали в этом отрезке); латентный период сна — время, прошедшее с момента начала полиграфической записи, которая производилась после укладки пациента в постель, до наступления первой стадии сна; длительность стадий и фаз сна и их процент по отношению к общей длительности сна.

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет программ STATISTICA 5,5 на компьютере IBM PC/AT-586. Гипотезу о равенстве средних оценивали по критерию Манна-Уитни.

Результаты

Анализ особенностей сна в основной группе показал, что жаловались на нарушения ночного сна 49 пациентов из 66. При субъективной

Таблица 1

Оценка субъективных характеристик КС больных ожирением без коморбидной патологии

Вопросы по анкете	Средний балл $M \pm s$ (n=66)
ДЗ	4,3 $\pm$ 2,2
ВС	4,4 $\pm$ 1,4
КП	3,4 $\pm$ 1,9 *
КС	4,3 $\pm$ 1,8
КСН	4,1 $\pm$ 1,4
КУП	3,6 $\pm$ 1,1 *
Общий балл	25,2 $\pm$ 4,1

Примечание: * - достоверные отличия от группы сравнения.

Таблица 2

Жалобы на нарушения сна у больных ожирением без коморбидной патологии

Нарушения сна	Частота (n=110)
Пресомнические	5,0
Интрасомнические	6,0
Постсомнические	73,0
Комбинирование всех 3-х типов	16,0

оценке отмечается большое КП во время ночного сна и низкое КУП, однако общая средняя субъективная оценка сна находится в пределах нормы (25,2 балла). В структуре предъявленных жалоб отмечается наибольший удельный вес постсомнических нарушений (таблицы 1 и 2).

43 человека из 66 обследованных жаловались на храп во время сна, 47 — на дневную сонливость, 39 — на утренние головные боли.

У пациентов основной группы не наблюдалось выраженного изменения индекса эффективности сна, бодрствования во время сна, однако отмечается увеличение ДЗ, уменьшение представленности дельта-сна и фазы быстрого сна (ФБС) в общей структуре сна. Обращает на себя внимание статистически достоверное увеличение ИДР у больных с ожирением по сравнению со здоровыми в группе сравнения (таблица 3).

Таблица 3

Средние значения объективных характеристик сна больных ожирением без коморбидной патологии (по данным полисомнографии)

Показатель полисомнографии	Больные ожирением $M \pm s$ (n=66 чел)	Здоровые $M \pm s$ (n=24 чел)	Достоверность различий (p<0,05)
ИЭС (%)	85,7 $\pm$ 19,2	94 $\pm$ 4,4	
ОДС (мин)	372,4 $\pm$ 71,4	434,5 $\pm$ 42,7	*
Латентный период 1 стадии	14,2 $\pm$ 5,8	7,8 $\pm$ 3,4	*
Бодрствование (%)	11,7 $\pm$ 7,6	1,1 $\pm$ 0,8	
1 стадия сна (%)	8,4 $\pm$ 2,9	3,5 $\pm$ 1,4	*
2 стадия сна (%)	57,1 $\pm$ 10,4	52,4 $\pm$ 12,3	
Дельта-сон (стадия 3+ стадия 4) (%)	9,4 $\pm$ 6,9	21,9 $\pm$ 3,7	*
ФБС (%)	13,6 $\pm$ 6,5	24,1 $\pm$ 4,5	*
ИДР (/час)	17,1 $\pm$ 9,8	4,3 $\pm$ 3,9	*

Таблица 4

Сравнение показателей сна в выделенных подгруппах

Структура сна	Подгруппа 1 (n=39)	Подгруппа 2 (n=18)	Подгруппа 3 (n=9)	Достоверность p<0,05
ИЭС (%)	91,6±13,54	69,1±18,97	93,5±11,76	*
ОДС (мин)	402,0±21,36	304,9±43,75	378,0±36,70	*
Латентный период 1 стадии	5,6±1,23	38,8±19,21	2,1±0,9,02	*
Бодрствование (%)	7,0±2,42	24,7±4,31	5,9±1,30	*
1 стадия сна (%)	8,3±3,0	11,3±3,2	3,3±1,37	
2 стадия сна (%)	70,0±17,02	29,8±37,09	55,6±14,97	
Дельта-сон (стадия 3+ стадия 4) (%)	5,3±3,48	13,8±5,23	18,5±4,92	
ФБС (%)	12,8±5,11	12,6±6,42	19,1±2,84	
ИДР (/час)	25,8±10,43	4,3±3,86	5,1±3,26	

В дальнейшем основная группа больных была поделена на 2 подгруппы. В основу деления положено наличие или отсутствие ДР во время сна. Была выделена 1 подгруппа (n=39) с ИДР > 10/час. В результате анализа объективных характеристик сна остальные испытуемые были разделены еще на 2 подгруппы на основании степени изменения индекса эффективности сна (ИЭС). Была выделена 2 подгруппа (n=18) без ДР во сне с ИЭС < 85,7 (среднего по группе), и 3 подгруппа (n=9) без ДР во сне с ИЭС > 85,7.

Сравнение структуры сна в выделенных подгруппах обнаружило значительные различия (таблица 4).

Во 2 подгруппе отмечались следующие статистически достоверные по сравнению с двумя другими подгруппами отличия: снижение ОДС до 304,9 мин; ИЭС до 69,1 при норме 90; увеличено ДЗ > 15 минут, в среднем составившее 38,1 минут; относительное соотношение бодрствования было повышено до 11,7%. Вышеописанные показатели в 1 и 3 подгруппах достоверно не отличались от таковых у здоровых.

У 1 и 2 подгрупп была выявлена статистическая тенденция к снижению продолжительности дельта-сна и ФБС, тогда как в 3 под-

группе этот показатель находился в пределах нормы.

Анализ психовегетативного статуса в вышеописанных подгруппах также указал на значительные различия между ними (таблица 5)

Уровень депрессии статистически достоверно отличается у пациентов 2 подгруппы и достигает 12,9 балла, что позволяет расценить его как клинически значимый, аналогичные отличия имеют показатели тревоги; повышения их достигают только субклинического уровня (10,8 балла). В 1 подгруппе наблюдается тенденция к умеренному повышению уровней тревоги и депрессии — 7,9 и 1,1 балла, соответственно, в 3 подгруппе значимые психопатологические изменения отсутствовали. У больных всех подгрупп обнаружен клинически значимый уровень вегетативной дистонии — 32,3; 38,5 и 26,0 соответственно.

Прогностически важным показателем для больных ожирением является содержание липидов в плазме крови (таблица 6).

Уровень ТГ был высоким во всех подгруппах, при этом наиболее выраженное изменение его отмечено у больных 1 подгруппы (3,2 ммоль/л). Концентрация ЛВП у больных 1

Таблица 5

Психовегетативный статус в выделенных подгруппах

Психовегетативные показатели	Подгруппа 1 (n=39)	Подгруппа 2 (n=18)	Подгруппа 3 (n=9)	Достоверность p<0,05
Депрессия (HADS, баллы)	10,1±6,37	12,9±3,01	7,1±2,18	*
Тревога (HADS, баллы)	7,9±2,10	10,8±4,13	6,5±1,97	*
Вегетативные расстройства (баллы)	32,3±4,58	38,5±3,98	26,0±8,07	*

Таблица 6

Уровень липидов плазмы крови в выделенных подгруппах

Липиды (ммоль/л)	Подгруппа 1 (n=39)	Подгруппа 2 (n=18)	Подгруппа 3 (n=9)	Достоверность p<0,05
ТГ	3,2±0,47	2,4±1,23	2,4±2,75	*
ЛВП	1,0±0,58	1,2±0,53	1,3±0,51	
ЛНП	4,6±1,37	4,1±1,24	4,1±1,29	

подгруппы находилась на нижней границе нормы (1,0 ммоль/л), у остальных пациентов можно определить как нормальную. Содержание ЛНП повышено во всех подгруппах, при этом наиболее выражено изменение у больных 1 подгруппы (4,6 ммоль/л).

Обсуждение

Проведенное исследование выявило высокую распространенность нарушения ночного сна у больных ожирением без коморбидных заболеваний. Наиболее частыми у этих пациентов были постсомнические расстройства, включающие в себя отсутствие чувства отдыха после сна, утренние головные боли, дневную сонливость. Эти результаты не противоречат известным литературным данным о состоянии гипногенной функции при ожирении и с сочетанной патологией [4, 11, 12, 15, 16]. Статистически достоверная разница между больными с повышенной МТ и больными I степенью ожирения отсутствовала.

Анализ полученных данных позволил выявить четко выраженную неоднородность больных по качеству и характеру нарушения ночного сна.

Наиболее многочисленную группу (59%) представили больные с ДР во время сна и типичными для них жалобами — на плохое КУП, утренние головные боли, дневную сонливость. Функция засыпания, непрерывность сна и ОДС у таких больных не страдали, однако отмечался дефицит глубоких стадий медленноволнового сна (стадии 3 и 4) и ФБС, что также приводит к неполноценности ночного отдыха.

Прогностически важной является выраженная дислипидемия, диагностированная при анализе липидного состава крови, вследствие чего можно говорить о повышении риска атеросклеротического поражения сосудов у этих больных. Несмотря на то, что при отсутствии статистически достоверного различия по величине ИМТ (возможно, это объясняется небольшим объемом выборки), у больных с ДР во сне наблюдался достоверно больший уровень ТГ плазмы крови.

У 27% больных ДР во сне отсутствовали, наиболее распространенной была жалоба на раннее пробуждение. Объективно отмечались

снижение ОДС, увеличение ДЗ и бодрствования внутри сна, нарушение всей структуры сна, в основном за счет увеличения КП, снижения соотношения глубоких стадий медленноволнового сна и ФБС. У этой группы имело место достоверное повышение уровней тревоги и депрессии. Эти больные не предъявляли активных жалоб на снижение настроения, тревогу, вялость, а расстройство сна было единственной жалобой, указывающей на психопатологическое состояние. Такая картина может быть типичным проявлением лавирующей депрессии. 14% больных не имели выраженных субъективных и объективных изменений КС.

Таким образом, на основании выполненного исследования можно отметить, что при комплексном лечении ожирения значительная роль принадлежит дифференцированной коррекции патологии сна, включающей при необходимости лечение ДР и адекватную терапию психопатологических состояний.

В дальнейшем планируется провести исследование по разработке тактики лечебного процесса в выделенных группах больных ожирением.

Выводы

Патология сна при ожирении обнаружена у 86% больных.

Наиболее многочисленную группу (59%) представили больные с ДР во время сна и типичными для подобных нарушений жалобами — на плохое КУП, утренние головные боли, дневную сонливость. Функция засыпания, непрерывность сна и ОДС у таких больных не были нарушены, однако отмечался дефицит глубоких стадий медленноволнового сна (стадии 3 и стадии 4) и ФБС.

У 27% больных ДР во сне отсутствовали, наиболее распространенной была жалоба на раннее пробуждение. Объективно отмечались снижение ОДС, увеличение ДЗ и бодрствования внутри сна, нарушение всей структуры сна, в основном за счет частых пробуждений, снижения соотношений глубоких стадий медленноволнового сна и ФБС.

14% больных не имели выраженных субъективных и объективных изменений КС.

Литература

1. Бутрова С.А. Сибутрамин (Меридиа) в лечении ожирения: опыт применения в России, Клин фармак тер 2001; 10(2): 55-8.
2. Левин Я.И., Посохов С.И., Ханунов И.Г. Ночной сон и депрессия. Современ психиатр 1998; 3: 23 с.
3. Полуэктов М.Г. Ожирение и сон. В кн.: Ожирение. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. Москва «Медицинское информ агентство» 2001; 272-312.
4. Bitz C, Helle H, Astrup A. Paradoxical Diurnal Movement Pattern in Obese Subjects With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2040-1.
5. Bliwise D, Feldman D, Bliwise N, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in heterogeneous geriatric populations. Am J Geriatr Society 1987; 35: 132-41.
6. Cooper BG, White J, Ashworth LA, et al. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. Sleep 1995; 18(3): 172-9.
7. Drenick EJ, Bales GS. Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. JAMA 1980; 243: 443-5.
8. Grunstein RR. Metabolic aspects of sleep apnea. Sleep 1996; 19(10): 218-20.
9. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, et al. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 352-8.
10. Guilleminault C. Upper Airway Resistance Syndrome, Insomnia, and Functional Somatic Syndromes. Chest 2003; 123: 12-4.
11. Lugaresi E, Cirignotta E, Montagna P, Sforza E. Snoring: pathogenic, clinical and therapeutic aspects. In: Principles and Practice of Sleep Medicine: 2nd ed. Philadelphia: Harcourt Brace & Company 1994; 621-9.
12. Redwine L, Hauger RL, Gillin CJ, Irwin M. Effects of sleep and sleep deprivation in interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3597-603.
13. Saini J, Krieger J, Brandenberger G, et al. Continuous positive airway pressure treatment: Effects on growth hormone, insulin and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients. Horm Metab Res 1993; 25: 375-81.
14. Seidell JS. The worldwide epidemic of obesity. In: Progress in obesity research. 8-th International congress of obesity. B.Guy-Grand, G.Ailhaud. eds London. 1999; 47-53.
15. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 1999; 354: 1435-9.
16. Veldhuis JD, Iranmanesh A. Physiological regulation of the human growth hormone (GH)-insulin-like growth factor type I (IGF-I) axis: predominant impact of age, obesity, gonadal function and sleep. Sleep 1996; 19: 221-4.

Поступила 15/11-2005
Принята к печати 27/03-2006

Особенности методологического подхода к выявлению факторов риска развития метаболических нарушений у лиц с абдоминальным ожирением первой степени

М.А. Хасина, Е.И. Трофимова, Т.Н. Лемешко, О.А. Артюкова

Владивостокский государственный медицинский университет. Владивосток, Россия

Methodology of metabolic risk factor identification in patients with Stage I abdominal obesity

M.A. Khasina, E.I. Trofimova, T.N. Lemesenko, O.A. Artyukova

Vladivostok State Medical University. Vladivostok, Russia

Цель. Изучить модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР) развития ожирения и метаболических нарушений, связанных с формированием ассоциированных заболеваний.

Материал и методы. Обследованы 78 мужчин и 54 женщины, 30-50 лет, с абдоминально-висцеральным типом ожирения — индекс массы тела 25-35 кг/м², без признаков сердечно-сосудистых заболеваний, методами: анкетирования, антропометрии и биохимического определения липидного спектра крови.

Результаты. У 80% пациентов обнаружено 9-11 ФР ожирения и ассоциированных заболеваний, у 14% — 4-8 ФР и только у 6% обследуемых количество ФР ≤ 3. У 92% мужчин и 89% женщин выявлены отклонения в одном или нескольких показателях липидного обмена. При сравнительном анализе групповых различий отмечено достоверное превышение показателей по уровню холестерина липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности у мужчин.

Заключение. ФР, выявленные у 122 пациентов с абдоминальным ожирением I степени без клинических признаков атеросклероза позволили рассчитать риск развития у них ассоциированных заболеваний в ближайшие 10 лет, как умеренный (10-20%) у 105 (79%) и средний (5-10%) у 17 (13%) обследованных.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, факторы риска, липиды, сердечно-сосудистые заболевания.

Aim. To study modifiable and non-modifiable risk factors (RF) of Stage I obesity and metabolic disturbances, related to associated pathology development.

Material and methods. Seventy-eight men and 54 women, aged 30-50 years, with abdominal-visceral obesity (body mass index 25-35 kg/m²), without cardiovascular disease, underwent questionnaire survey, anthropometry, and blood lipid profile assessment.

Results. Eighty per cent of the patients had 9-11 obesity and associated pathology RF, 14% — 4-8 RF, and just 6% — ≤3 RF. Lipid profile disturbances were registered in 92% of men and 89% of women. In men, levels of very low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and atherogenicity index were significantly higher.

Conclusion. Based on present RF levels, registered in 122 atherosclerosis-free patients with Stage I abdominal obesity, 10-year risk of associated pathology was estimated as moderate (10-20%) in 105 (79%) patients, and mild (5-10%) in 17 (13%) patients.

Key words: Abdominal obesity, risk factors, lipids, cardiovascular disease.

Введение

Хорошо обоснована необходимость обследования людей с I степенью (ст.) ожирения по факторам, способствующим развитию ассоциированных заболеваний. Повышенная масса тела (МТ) даже на ранней стадии может стать инициатором достаточно грубых метаболических нарушений (МН), последствия которых — развитие морбидного ожирения, атеросклероза,

гипертонической болезни, метаболического синдрома (МС) и другой патологии [2,3,5,14]. Риск развития этих ассоциированных с избыточной МТ заболеваний требует проведения первичной и даже вторичной профилактики [7]. Ожирение — «болезнь цивилизации». По данным Всемирной организации здравоохранения ~ 30% жителей планеты, из них 16,8% женщин и 14,9% — мужчин, страдают избыточной

Таблица 1

Классификация избыточного веса и ожирения по ИМТ и ОТ [15,19,20]

Описательная характеристика	ИМТ (кг/м ²)	Степень ожирения	Риск развития ассоциированного с ожирением заболевания по отношению к людям с нормальным весом	
			Мужчины, ОТ ≤ 102 см	Мужчины, ОТ > 102 см
			Женщины, ОТ ≤ 88 см	Женщины, ОТ > 88 см
Недостаточный вес	< 18,5		-	-
Нормальный вес	18,5 - 24,9		-	-
Избыточный вес	25,0 - 29,9	Предожирение	Повышенный	Высокий
Ожирение	30,0 - 34,9	I ст	Высокий	Очень высокий
	35,0 - 39,9	II ст	Очень высокий	Очень высокий
Чрезвычайное ожирение	≥ 40,0	III ст	Крайне (чрезвычайно) высокий	Крайне (чрезвычайно) высокий

Таблица 2

Ассоциированные клинические состояния [15,19,20]

Тип	Проявления
ССЗ	АГ, атеросклероз, ИБС, ГЛЖ, СН
Метаболические заболевания	СД-2: НТГ, ГИ, ДЛП: усиление процессов окисления липопротеинов, желчно-каменная болезнь, гиперурикемия, жировая дистрофия печени
Нарушения опорно-двигательного аппарата	Дегенеративные заболевания суставов, артроз коленного сустава
Нарушение свертывающей системы крови	Гиперфибриногенемия, уменьшение концентрации ингибитора плазминогена в плазме крови
Нарушение функции респираторной системы	Ночное апноэ
Новообразования	Увеличение риска возникновения новообразований: гормон-зависимых и гормон-независимых карцином
Сексуальные расстройства	Снижение либидо, фертильности, нарушения менструального цикла

Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, СН – сердечная недостаточность, ГИ – гиперинсулинемия.

МТ, причем в экономически развитых странах распространенность ожирения носит характер эпидемии [19]. В своей книге «Эндокринология и метаболизм» 1985г Сейленс Л.Б. назвал ожирение синдромом, обусловленным физическими, биохимическими и поведенческими изменениями, в результате которых происходит избыточное отложение жира в органах (легкие, сердце, печень), работающих с постоянной перегрузкой, и снижение шансов на долгую жизнь. Американские страховые компании провели исследование и обнаружили, что из 100 человек, умерших в возрасте 50 лет, 25 имели 20% избыточной МТ [11]. Эти же исследования позволили сделать вывод о зависимости между МТ, продолжительностью жизни – чем выше МТ, тем короче жизнь, и частотой сопутствующей патологией независимо от возраста и пола. Доказано, что женщины страдают ожирением в 2 раза чаще мужчин [16]. Распространено мнение среди пациентов, что ожирение I ст. – свидетельство здоровья и благополучия [4]. Большинство пациентов обращаются за помощью в случае появления симптомов ассоциированного заболевания (таблица 1) или выраженного ожирения всех органов и тканей. Для разработки методов профилактики важно изучение факторов риска (ФР) развития ожирения и, как следствие, тяжести нарушений метаболических

функций организма на ранних его стадиях. Это тем более актуально, что в настоящее время в амбулаторно-поликлинической практике отсутствуют четкие стандартизованные методы обследования пациентов с повышенной МТ. В Фремингемском исследовании 1979 [22,24] ФР атеросклероза по возможности их профилактики разделены на модифицируемые и немодифицируемые. Сочли возможным применить такую классификацию для оценки ФР ожирения и ассоциированных с ним клинических состояний (таблица 2). К немодифицируемым были отнесены: пол, возраст, наследственность; к модифицируемым – курение, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ожирение, нарушение питания, низкая физическая активность (НФА), избыточное употребление алкоголя, стресс и др.

Цель настоящего исследования – выявление модифицируемых и немодифицируемых ФР развития ожирения I ст. и МН, связанных с формированием ассоциированных заболеваний.

Материал и методы

Обследованы 132 пациента (78 мужчин и 54 женщины), жители г. Владивостока, проходившие медицинский осмотр в поликлинике Клинической больницы Дальневосточного окружного медицинского центра с 1 ноября 2004г по конец января 2005г. Использованы следующие критерии

Таблица 3

Антропометрические параметры обследованных (M±m)

Группа	Возраст (г)	Рост (м)	МТ (кг)	ИМТ (кг/м²)	ОТ (см)	ОТ/ОБ (у.е.)
Мужчины	48,85± 1,67	1,76± 0,01	95,75± 2,78	30,89±0,61	106,77±1,78	1,00±0,01
Женщины	45,67± 1,12	1,65± 0,02	85,33±1,90	31,33±1,00	96,22±3,02	0,88±0,02

Таблица 4

Характеристика модифицируемых ФР ассоциированных заболеваний у обследованных пациентов (%)

Модифицируемые ФР	Мужчины (n=78)	Женщины (n=54)
1. Курение	69	33
2. Нарушение липидного обмена:		
↑ОХС	92	66
↑ХС ЛНП	80	89
↑ТГ	50	33
↓ХС ЛВП	46	44
КА	65	56
3. Эмоционально-стрессорный тип работы	77	70
4. Гиподинамия	77	100
5. Употребление алкоголя (пиво)	42	22
6. Особенности питания:		
Прием пищи на ночь	77	56
Основной прием пищи в вечерне-ночное время	92	99
Приемы пищи ≤3 раза в сутки	92	88
Ограничение движения после приема пищи	92	88
Употребление кофеин-содержащих продуктов	46	66
Преимущественное употребление насыщенных жиров	81	77
Преобладание углеводов в питании	15	33
Усиление аппетита на стресс	73	55
Соленая пища	62	66
7. Повышенная МТ		
Предожирение	35	33
I ст. ожирения	65	67

включения и исключения при формировании групп пациентов.

Критерии включения: повышенная МТ — предожирение и ожирение I ст. абдоминально-висцерального типа согласно классификации ВОЗ, 1997 [15] (таблица 1); возраст 30-50 лет; артериальное давление (АД) при 2-кратном измерении 120-140/80-90 мм рт.ст.

Критерии исключения: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (АД > 140/90 мм рт.ст.); эндокринные болезни — сахарный диабет (СД), синдром Иценко-Кушинга, гипогонадизм, гипотиреоз; острые и хронические поражения кишечника; инфекционные болезни; злоупотребление алкоголем, курение > 20 сигарет в день, лекарственная и наркотическая зависимость; психические заболевания и СПИД.

Состояние пациентов оценивали следующим образом:

— тщательно собирали семейный анамнез для определения степени риска развития сопутствующих абдоминально-висцеральному ожирению нарушений и осложнений с учетом наследственной предрасположенности к ожирению, СД 2 типа (СД-2), ИБС, АГ. Для сбора анамнеза использовали разработанную анкету, при составлении которой учитывали рекомендации по диагностике МН, изложенные в NСЕР АТР-III, 2001 [20] и методические рекомендации по выявлению и коррекции МС в учреждениях первичного звена здравоохранения [10].

— проводили антропометрическое обследование, измеряя рост, вес, вычисляя индекс МТ (ИМТ), определяли окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитывали отношение ОТ/ОБ.

— метаболический статус пациентов исследовали путем определения биохимических показателей крови на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas integra 400 plus (La Roch, Швейцария, 2002 г): общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) рассчитывали по формуле Friedwald, et al 1972. $ХС\ ЛНП = ОХС - (ХС\ ЛОНП + ХС\ ЛВП)$, $ХС\ ЛОНП = ТГ / 2,2$. Для расчета коэффициента атерогенности (КА) использовали формулу А.Н.Климова 1977: $КА = (ОХС - ХС\ ЛВП) / ХС\ ЛВП$ [8,9].

Результаты и обсуждение

Данные антропометрического обследования подтвердили наличие у 94% пациентов ожирения I ст. абдоминально-висцерального типа (таблица 3). Повышение МТ на стадии предожирения и ожирения I ст. андроида типа уже является фактором высокого и очень высокого риска развития ассоциированных состояний [15,19,20]; оно распространено у женщин и мужчин с одинаковой частотой (таблицы 2, 3, 4).

Анкетирование участников исследования выявило наличие у 80% пациентов 9-11 ФР ожирения и ассоциированных заболеваний, у 14% — 4-8 ФР и только у 6% обследуемых количество

Таблица 5

Показатели липидного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением

Показатели липидного обмена	Мужчины	Женщины	Нормативные данные по России, ВОЗ [12,19]	Средние нормативные данные у взрослого населения Приморского края [1]
ОХС, ммоль/л	6,09±0,15	5,53±0,28	< 5,2	4,79±0,51
ХС ЛВП, ммоль/л	1,14±0,07	1,49±0,35	> 1,0	1,16±0,13
ХС ЛНП, ммоль/л	3,90±0,16	3,75±0,20	< 3,0	2,43±0,59
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,94±0,09**	0,57±0,08*	0,26 – 1,4	0,25±0,03
ТГ, ммоль/л	2,12±0,19**	1,27±0,17	< 1,7	1,00±0,11
КА, у.е.	4,34±0,33°	2,7±0,62	> 4	3,56±0,29

Примечание: * - различия с данными по Приморскому краю достоверны, уровень значимости $p < 0,05$ (0,01); ° - различия между показателями мужчин и женщин достоверны, уровень значимости $p < 0,05$ (0,01).

ФР было ≤ 3 . Среди немодифицируемых ФР следует отметить возраст и наследственность. Средний возраст мужчин составил $48,85 \pm 1,67$ лет, женщин — $45,67 \pm 1,12$ лет. Отягощенная наследственность имела место у всех 132 пациентов: у 77% мужчин и 60% женщин родственники первой линии имели избыточную МТ. Причем, у 1/3 пациентов избыточную МТ имели и мать и отец. Согласно современным представлениям, человека можно признать наследственно склонным к полноте, если один из его родителей имеет избыточную МТ. Наследственный ФР повышает вероятность ожирения с 25-30% до 70-80%. На основании выше сказанного отягощенный наследственный анамнез обуславливает генетические дефекты метаболизма, повышает риск возникновения ассоциированных заболеваний и снижает результаты профилактики. На немодифицируемые ФР (возраст, пол, наследственность) повлиять нельзя. Однако, изменяя условия окружающей среды и образ жизни пациента, можно существенно снизить их негативную составляющую в каждом конкретном случае.

Патогенетическое, начальное, пусковое звено в цепи МН — модифицируемые факторы, обнаружить и скорректировать которые — задача профилактики (таблица 4).

У мужчин преобладали такие ведущие модифицируемые ФР, как курение, ДЛП, употребление алкоголя, обильный прием пищи на ночь, ограниченное количество приемов пищи < 3 раз в сутки, НФА, усиление аппетита на стресс; у женщин чаще встречались НФА, употребление кофеин-содержащих продуктов, преобладание углеводов в пищевом рационе. Все пациенты не имели клинических признаков атеросклероза. Анализ ФР: ДЛП, курение, злоупотребление алкоголем, нарушение питания, с учетом среднего возраста, отягощенной наследственности, позволил спрогнозировать средний (5-10%) и уме-

ренный (10-20%) риски развития коронарной болезни сердца (КБС) в ближайшие 10 лет (шкала SCORE Европейские рекомендации) [7].

Наиболее значимый ФР для этой категории пациентов — ДЛП, которая может носить наследственный характер (генетический полиморфизм аполипопротеинов) или быть следствием погрешностей в питании, стресса, НФА [9,16]. Для большинства, ассоциированных с абдоминальным ожирением (АО) заболеваний, МН в липидном обмене являются характерными и ведущими [6,18,25]. ДЛП — повышение содержания ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛОНП, ТГ, КА, отмечена у 50-92% мужчин и 40-89% женщин, имеющих отклонения в одном или нескольких показателях (таблица 4).

У мужчин обнаружены гиперхолестеринемия (ГХС), гипертриглицеридемия (ГТГ) и повышенное содержание ХС в структуре ЛНП и ЛНОП. У женщин — высокие уровни ХС ЛНП и ХС ЛОНП, тогда как содержание ХС ЛВП находилось в пределах нормативных показателей (таблица 5). По сравнению со средними нормативными данными липидограмм жителей Приморского края [1] и у мужчин, и у женщин имело место достоверное превышение показателей ХС ЛОНП и ТГ. КА превышал установленный норматив только у мужчин. У женщин под действием эстрогенов усилен биогенез ЛВП, что может сохранять КА в нормативных пределах, несмотря на МТ [16]. По литературным данным [7,8,17,21,23] риск развития атеросклероза наиболее высок при сочетанном увеличении содержания в крови ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Особо следует отметить синергичность проатерогенного действия ГТГ, ГХС на фоне ДЛП, обусловленной усиленным образованием, замедленным катаболизмом и элиминацией из крови ЛОНП и их ремнант — липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП) [13]. Повышение концентрации ТГ

со снижением ХС ЛВП – ведущий ФР развития ассоциированных заболеваний на ранних этапах ожирения [8].

Заключение

Обнаруженные модифицированные и немодифицированные ФР у 122 пациентов с АО I ст. без клинических признаков атеросклероза позволили оценить риск развития у них ассоциированных заболеваний в ближайшие 10 лет согласно Европейским рекомендациям [7].

Литература

1. Антонюк М.В., Кнышова В.В., Гвозденко Т.А., Мотора Е.В. Распространенность и структура дислипидемий в популяции населения Приморского края. *Здор Мед экол Наука* 2004; 6-7(19-20): 27-32.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ* 2001; 9(2): 56-9.
3. Беюл Е.А., Оленева В.А., Шатерников В.А. Ожирение. Москва «Медицина» 1986; 3: 112 с.
4. Гинзбург М.М., Козупица Г.С., Крюков Н.Н. Ожирение как болезнь образа жизни. Современные аспекты профилактики и лечения. Самара: Изд-во университета 1997; 2: 48 с.
5. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Пархонина Е.С. Ожирение – основа метаболического синдрома. *Леч врач* 2002; 5: 4-9.
6. Карягина И.Ю., Эмануэль В.Л. Последствия нарушений транспорта липопротеинов (атеросклероз, метаболический синдром – новый взгляд клинической химии). Санкт-Петербург «Пастер» 2001; 158 с.
7. Карта коронарного риска. Первичная профилактика коронарной болезни сердца. *Сердце* 2002; 3(1): 130-1.
8. Климов А.Н., Никуличева Н.Т. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушение. Санкт-Петербург «Пастер» 1999; 505 с.
9. Кухарчук В.В. Нарушения липидного обмена: подходы к профилактике и терапии. *Вест РАМН* 2003; 11: 11-4.
10. Мамедов М.Н. Метаболический синдром: практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях. Москва «ФАС-медиа» 2005; 4-35.
11. Насыбулина Н.М. Ожирение как хронический синдром современного общества. *Provizorium* 2004; 5: 1-4.
12. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Москва «Медицина» 2000; 3: 34-8.
13. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний. *Международ мед ж* 2001; 7(3): 6-10.
14. Полубояринова И., Романцова Т., Роев О. Семь шагов к снижению массы тела (школа для больных ожирением). *Врач* 2004; 3: 29-34.
15. Предупреждение и борьба с глобальной эпидемией ожирения. Всемирная Организация Здравоохранения 1997. http://athero.ru/Diet_activity.htm.
16. Строжаков Г.И., Стародубова А.В., Кисляк О.А. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин. *Сердце* 2003; 3(9): 137-42.
17. Ткачук В.А. Клиническая биохимия. Москва «ГЕОТАР-МЕД» 2004; 512 с.
18. Чурилов Л.П. Новое о патогенезе ожирения. *Мир Медицины* 2001; 3: 4.
19. Шерашов В.С., Шерашова Н.В. Современные научные представления о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по материалам XIV Всемирного Конгресса Кардиологии, состоявшегося 5-9 мая 2002 года в городе Сиднее, Австралия). *Кардиоваск тер профил* 2003; 2(1): 111-8.
20. Gotto AM. Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders. Second Edition. *Україн тер ж* 2005; 3: 39-43.
21. Kohji Shirai. Obesity as the Core of the Metabolic Syndrome and the Management of Coronary Heart Disease. *J Curr Med Res Opin* 2004; 20(3): 295-304.
22. Kannel WB, Gordon T. Physiological and medical concomitants of obesity: The Framingham study. *Obesity in America* / Ed. G. Bray. – Bethesda: US Department of Health, Education and Welfare, Public Health, Health Service, National Institutes of Health 1979; 125-63.
23. McGinnis JM, Lee PR. Healthy People 2000 at mid decade. *JAMA* 1995; 273 (14): 1123-9.
24. Hubert WD, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-76.
25. Neaton JD, Wentworth D: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56.

Поступила 05/12-2005
Принята к печати 01/03-2006

Этиология и прогноз при синкопальных состояниях у пациентов старше 35 лет

В.Н. Хирманов, О.А. Русанов, Н. Джармукли¹

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ¹Университет штата Вирджиния, Салема, США

Syncope etiology and prognosis in patients aged over 35 years

V.N. Khirmanov, O.A. Rusanov, N. Jarmukli¹

I.I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg, Russia; ¹University of Virginia, Salem, USA

Цель. Изучить этиологию обморочных состояний, впервые развившихся в возрасте > 35 лет, а также определить их прогноз.

Материал и методы. 502 больных 36-90 лет были включены в исследование. Проведен ретроспективный анализ клинических характеристик больных, результатов обследования, рецидивов обмороков, общей и сердечно-сосудистой смертности отдельно по этиологическим категориям с использованием однофакторной и многофакторной моделей методом Каплана-Майера и логарифмическим ранговым способом Кокса.

Результаты. Детерминировали следующие основные этиологические группы: рефлекторные обмороки – 14% пациентов, кардиогенные – 10%, цереброгенные – 6%, ортостатические – 12%. У 45% больных генез обмороков оставался неясным. Смертность больных с обморочными состояниями была выше, чем у лиц такого же пола и возраста без них. Это различие, однако, полностью объяснялось наличием множества сопутствующих заболеваний. Общая смертность не отличалась у пациентов с разной этиологией обмороков даже в многофакторной модели. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была значительно выше у лиц с обмороками кардиального генеза – пропорциональный риск в многофакторной модели [95% доверительный интервал], по сравнению с обмороками неясного генеза: 2,44 [1,02-5,83], ($p=0,044$).

Заключение. Причину синкопального состояния удастся установить лишь у немного более половины лиц > 35 лет с впервые развившимся обмороком. Повышенная смертность в этой группе больных полностью объясняется наличием сопутствующей патологии и не зависит от этиологии обморока.

Ключевые слова: синкопальное состояние, старший возраст, смертность.

Aim. To explore the etiology and prognosis of newly-onset syncope in patients aged over 35 years.

Material and methods. The study included 502 patients aged 36-90 years. Clinical characteristics, laboratory and instrumental data, syncope recurrence, all-cause and cardiovascular mortality outcomes were analyzed retrospectively, in regard to syncope etiology. The association of syncope etiology with all-cause and cardiovascular mortality was examined by Kaplan-Meier method; Cox models were used to adjust for demographic characteristics and co-morbidities.

Results. Major syncope etiology groups included: reflex-mediated syncope in 14% of the patients, cardiac – in 10%, neurogenic – in 6%, and orthostatic – in 12%. Syncope etiology remained unexplained in 45% of the cases. Total mortality was higher than that for general population of the same age and sex, but similar after co-morbidity adjustment. Syncope etiology was not associated with co-morbidity-adjusted all-cause mortality. Cardiovascular mortality was significantly higher in patients with cardiac syncope, compared to individuals with unexplained syncope: adjusted hazard ratio [95% confidence interval] 2.44 [1.02-5.83] ($p=0,044$).

Conclusion: The cause of newly-onset syncope can be identified in a half of the patients over 35 years. In this group, high mortality, irrespective of syncope etiology, is mainly explained by concomitant disease burden.

Key words: Syncope, elderly age, mortality.

Обмороки развиваются относительно часто, а их причины довольно разнообразны; оба этих обстоятельства, а также прогноз зависят от возраста [1]. В то время как генез большинства обмороков, возникающих у молодых людей, нейрогенный (вазовагальный), а прогноз благоприятный [2,3], синкопальные состояния у пациентов старшего возраста более разнородны, прогноз менее определенный; в целом обмороки у них изучены недостаточно. При распознавании у пациента > 35 лет причины обморочного состояния обычно возникает вопрос о том, не вызвано ли оно органическим сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) или болезнями нервной системы. Больные этой возрастной категории часто направляются для дополнительной инструментальной диагностики. Ранее проводимые в этой области исследования включали пациентов всех возрастов, как с впервые развившимися, так и с имевшими место в прошлом обмороками. Обычно в них ограничивались анализом лишь госпитализированных больных. Целью настоящей работы было изучение этиологии впервые развившегося синкопального состояния у пациентов > 35 лет, а также смертности в зависимости от этиологии обморока, независимо от факта госпитализации.

Материал и методы

В исследование были включены 502 больных > 35 лет (до 90 лет включительно), перенесшие впервые развившееся синкопальное состояние в 2000–2003 гг и наблюдавшиеся в медицинском центре для ветеранов г. Салема (штат Вирджиния, США). 97% больных — мужчины; это особенность контингента данного госпиталя. Средний возраст больных — $67,8 \pm 12,4$ лет. Пациентов выявляли ретроспективно на основании существующей медицинской документации. В основу было положено следующее определение: синкопальное состояние — это временная потеря сознания и способности поддерживать тонус скелетной мускулатуры с быстрым и самостоятельным восстановлением сознания и тонуса [1].

Больные с первичным диагнозом судорог, приступа падения (дроп-атака), головокружения без потери сознания или остановки сердца не рассматривались в качестве перенесших синкопальное состояние и в исследовании не участвовали. Из исследования также исключались пациенты с обмороками, которые развились в возрасте < 35 лет или более чем за 12 месяцев до начала данного исследования. Примерно равное число пациентов обследовано амбулаторно и стационарно.

Учитывались следующие данные о больных с обморочными состояниями: пол, возраст, сопутствующие заболевания, лекарственная терапия, результаты лабораторных и инструментальных исследований, данные последующего наблюдения: рецидивы обмороков, смер-

тность, результаты дополнительных исследований. Этиологию синкопального состояния регистрировали в соответствии с диагнозом, выставленным лечащим врачом после обследования. У всех больных с обморочными состояниями собирали детальный анамнез, проводили объективное обследование, в т.ч. нервной системы, выполняли электрокардиографию и измеряли артериальное давление в клино- и ортостазе.

На основании результатов такого первичного обследования назначали последующие лабораторные и инструментальные тесты с целью дальнейшего уточнения причины обморока: 24-часовое мониторирование ритма сердца (67% больных), длительное мониторирование ритма сердца (кардиопейджер) (4%), эхокардиографию (44%), пассивную ортостатическую пробу (тилт-тест) (7%), нагрузочную сцинтиграфию сердца (15%), электроэнцефалографию (19%), доплеровское исследование сосудов головного мозга (30%), компьютерную томографию головного мозга (40%).

Сведения о смертности получали с помощью электронной системы регистрации состояния больных. Информация о рецидивах обмороков и связанных с этим последующих исследованиях поступала на повторных визитах к врачу, а если таковые отсутствовали — при телефонной беседе.

При статистическом анализе использовали программу STATA Version 8 (STATA Corporation, College Station, TX). Сравнительную оценку общей смертности и смертности от ССЗ проводили в однофакторной и многофакторной моделях методом Каплана-Майера и логарифмическим ранговым способом. Статистически значимым считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты

Данные об этиологии синкопальных состояний представлены в таблице 1, а клинические характеристики пациентов с различной этиологией обмороков — в таблице 2.

Смертность больных с синкопальными состояниями составила 11,6% к концу первого года и 19,3% к концу второго года наблюдения. Прогнозируемая на основании пола и возраста смертность у этой группы больных составляет 2,4% и 5,0% соответственно, к концу первого и второго годов. Однако при прогнозировании с учетом сопутствующих заболеваний по методике Charlson ME 1987 [4,5] в исследуемой группе ожидаемая смертность составила 21,4% к концу первого и 26,2% к концу второго года. Кривые выживаемости Каплана-Майера в зависимости от этиологии обмороков представлены на рисунке 1. Уровни пропорционального риска общей и сердечно-сосудистой смертности, установленные однофакторным и многофакторным методом Кокса, показаны на рисунке 2. Общая смертность статистически значимо не различалась среди больных с разной этиологией синкопального состояния даже в

Таблица 1

Этиология синкопальных состояний у пациентов > 35 лет	
Этиология обмороков	Количество (%) пациентов
Рефлекторная	70 (14)
Нейрогенная (вазовагальная)	40
Ситуационная (при натуживании, кашле, боли и т.п.)	18
Повышенная чувствительность каротидного синуса	11
Кардиогенная	48 (10)
Брадиаритмии и нарушения проводимости	13
Тахикардии	19
Ишемия миокарда	9
Стеноз аортального клапана	2
Прочие (тромбоэмболия легочной артерии и т.п.)	5
Цереброгенная	33 (6)
Цереброваскулярная болезнь	15
Эпилепсия и др. судорожные состояния	9
Мигрень	3
Прочие болезни мозга	6
Ортостатическая гипотония	60 (12)
Осложнения лекарственной терапии	25 (5)
Многофакторная и редкая	40 (8)
Неясная этиология	226 (45)
Всего больных	502 (100)

многофакторной модели с учетом возраста, пола, сопутствующих заболеваний и медикаментов. Смертность от ССЗ была значительно выше у пациентов, перенесших обморочное состояние кардиального генеза — пропорциональный риск в многофакторной модели [95% доверительный интервал (ДИ)], по сравнению с обмороками неясного генеза: 2,44 [1,02-5,83], ($p=0,044$).

За 2-летний период наблюдения повторные обмороки возникли у 131 пациента (26%). Частые (> 2 раз в год) рецидивы отмечались у 37 (7%) больных. Статистически значимые отличия в частоте повторных обмороков в зависимости от этиологии синкопального состояния отсутствовали.

Обсуждение

Распространенность синкопальных состояний характеризуется бимодальным распределением в общей популяции [1] — пик в возрасте 15-25 лет и непрерывный рост после 60 лет. Различные механизмы лежат в основе возникновения обмороков у больных молодого и пожилого возраста [6-13]. Этиологическая структура впер-

Таблица 2

Клинические характеристики больных обморочными состояниями различного генеза

Показатели*	Кардиогенные	Цереброгенные	Рефлекторные	Ортостатические	Неясной этиологии
Количество больных (n)	48	33	70	60	226
Возраст (лет)	69,3±9,8	64,4±13,7	67,8±13,3	66,4±11,2	69,6±12,1
Стационарные больные	25 (52)	12 (36)	33 (47)	29 (48)	85 (38)
Артериальная гипертензия	29 (60)	21 (64)	45 (64)	45 (75)	154 (68)
Дислипидемия	18 (38)	10 (30)	24 (34)	21 (35)	79 (35)
Сахарный диабет	10 (21)	10 (30)	18 (26)	25 (42)	60 (27)
Фибрилляция предсердий	12 (25) ^{2,3}	2 (6) ¹	6 (9) ¹	8 (13)	40 (18)
Ишемическая болезнь сердца	29 (60)	13 (39)	27 (39)	27 (45)	102 (45)
Сердечная не-достаточность	14 (29) ^{2,3,4}	2 (6) ¹	4 (6) ¹	7 (12) ¹	40 (18)
Атеросклероз периферических артерий	7 (15)	5 (15)	9 (13)	14 (23)	36 (16)
Атеросклероз сосудов головного мозга	3 (6) ^{3,5}	3 (9)	18 (26) ¹	6 (10)	48 (21) ¹
Хроническое обструктивное заболевание легких	15 (31)	10 (30)	20 (29)	9 (15)	58 (26)
Хроническая почечная не-достаточность	5 (10)	2 (6)	4 (6)	8 (13)	26 (12)
Деменция	1 (2)	4 (12)	4 (6)	4 (7)	30 (13)
Злокачественные опухоли	5 (10)	2 (6)	5 (7)	7 (12)	25 (11)
β-адреноблокаторы	22 (46)	7 (21)	22 (31)	26 (43)	84 (37)
α-адреноблокаторы	10 (21) ⁴	7 (21) ⁴	16 (23) ⁴	28 (47) ^{1-3,5}	58 (26) ⁴
ИАПФ	28 (58) ²⁻⁵	10 (30) ¹	20 (29) ¹	21 (35) ¹	84 (37) ¹
Мочегонные средства	22 (46)	10 (30)	20 (29)	23 (38)	83 (37)
Нитраты	12 (25)	4 (12)	7 (10)	9 (15)	48 (21)
Блокаторы кальциевых каналов	3 (6) ^{2,4,5}	11 (33) ¹	13 (19)	20 (33) ¹	66 (29) ¹
Антидепрессанты	8 (17)	10 (30)	20 (29)	18 (30)	58 (26)

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; * — данные представлены в виде: абсолютное число (% от общего числа) или ± стандартное отклонение. Сравнения выполнены по методу χ^2 . Индексы 1-5 означают: $p<0,05$ при сравнении с группой 1 — кардиогенные обмороки, 2 — цереброгенные обмороки, 3 — рефлекторные обмороки, 4 — ортостатические обмороки, 5 — обмороки неясной этиологии, соответственно.

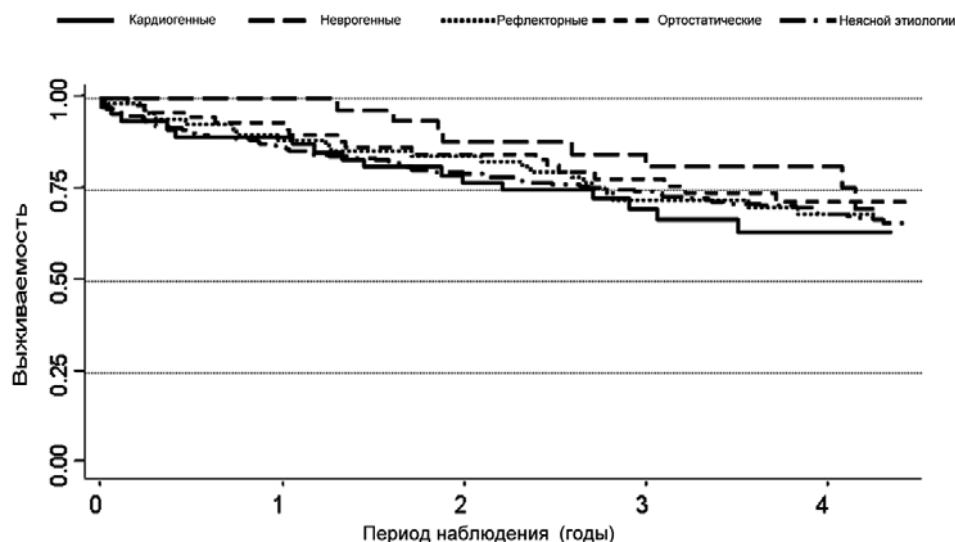


Рис. 1 Кривые выживаемости Каплана-Майера в зависимости от этиологии обмороков.

вые развившихся обмороков у людей > 35 лет отличается от таковой у молодых пациентов. Рефлекторные синкопальные состояния имеют место лишь у 14% больных. Несмотря на увеличение вероятности развития ССЗ, доказать кардиогенную природу обморока удастся только у 10% пациентов. Цереброгенные обмороки встречаются еще реже (6% больных). С возрастом увеличивается частота обмороков, связанных с ортостатической гипотонией (12%). Примечательно, что больные с ортостатическими обмороками почти в половине случаев принимали α -адреноблокаторы – примерно в 2 раза чаще, чем пациенты с другими типами обмороков. Это еще раз подтверждает риск такого лечения, особенно у пожилых людей. Однако наибольшую группу составляют синкопальные состояния неясного генеза (45%). Ранее проводимые исследования показали, что этиология обмороков в общей популяции остается неясной примерно в трети всех случаев [14].

Исследования, направленные на изучение прогноза у пациентов с синкопальными состоя-

ниями различной этиологии, дали противоречивые результаты. Данные длительного наблюдения за большой группой мужчин и женщин, включенных во Фремингемское исследование, свидетельствуют о том, что прогноз при обмороках кардиального генеза наихудший. Обмороки неясного генеза и, вызванные болезнями мозга, характеризуются умеренным увеличением риска смерти, в то время как прогноз нейрогенных (вазовагальных) обмороков не отличается от такового в популяции здоровых людей [1]. Ряд проспективных исследований показали, что повышенный риск смерти наблюдается только у пациентов с кардиогенными обмороками, а прогноз у больных с обмороками неясного генеза и обмороками другой этиологии сравним с прогнозом у людей, не перенесших обмороки [15-17]. В противоположность этому, большое ретроспективное исследование госпитализированных больных, возраст которых в среднем составил 73 года, выявило одинаково повышенный уровень смертности независимо от этиологии обморока [18]. Аналогичные выводы были

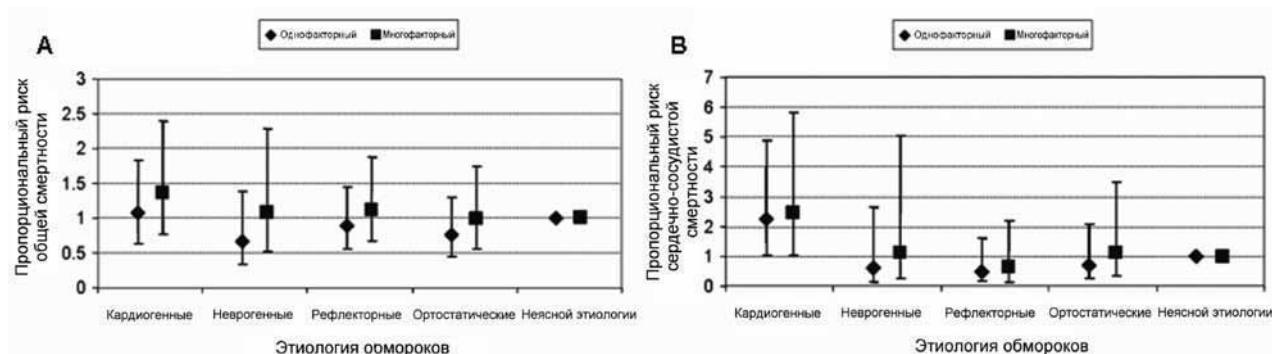


Рис. 2 Пропорциональный риск общей (А) и сердечно-сосудистой смертности (В) по однофакторному и многофакторному методу Кокса.

сделаны в исследовании [10] с участием людей старческого возраста, живущих в интернате для престарелых. Смертность была повышенной в одинаковой степени у пациентов с кардиогенными обмороками, некардиогенными обмороками и обмороками неясного генеза.

У пациентов с кардиогенными обмороками в настоящем исследовании (средний возраст 68 лет) уровень общей смертности был незначительно повышенным по сравнению с обмороками другой этиологии и статистически значительно повышенным — уровень смертности от ССЗ. Для больных с обмороками другой этиологии или обмороками неясного генеза характерна одинаково увеличенная смертность по сравнению с общей популяцией такого же возраста. Высказано предположение, что вклад состояния, являющегося причиной обморока, в общую смертность становится все менее значимым по мере старения, увеличения числа сопутствующих заболеваний и, соответственно,

риска смерти от различных причин. Чтобы подтвердить эту гипотезу необходимо проанализировать смертность отдельно в зависимости от этиологии и от возраста. Несмотря на большое число больных, включенных в настоящее исследование, общее число смертельных исходов было слишком малым для такого статистического анализа. Проблема могла бы быть разрешена с помощью крупных многоцентровых исследований.

В заключение следует отметить, что большинство пациентов > 35 лет с впервые развившимися синкопальными состояниями страдают множеством сопутствующих заболеваний и у них, независимо от этиологии обморока, повышен риск смерти. Внимание врача в такой ситуации должно быть приковано не только к выяснению причины синкопального состояния, но и к комплексному обследованию больного с целью диагностики и адекватного лечения всех сопутствующих болезней.

Литература

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347: 878-85.
2. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Гусева И.А. Причины синкопальных состояний у лиц молодого возраста. *РКЖ* 2003; 3: 71-6.
3. Гуков А.О., Жданов А.М.. Проблемы диагностики и лечения больных с неврокардиогенными синкопальными состояниями. *Кардиология* 2000; 2: 92-6.
4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new methods of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 50: 373-83.
5. Hutchinson TA, Thomas DC, MacGibbon B. Predicting survival in adults with end stage renal disease — an age equivalence index. *Ann Int Med* 1982; 96: 417-23.
6. Kenny RA. Syncope in the elderly: diagnosis, evaluation, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: S74-7.
7. Manolis AS. Evaluation of patients with syncope: focus on age-related differences. *ACC Curr J Rev* 1994; 13-8.
8. Dognac A, Gonzalez R, Kychenthal A, et al. Syncope: etiology, prognosis, and relationship to age. *Aging* 1991; 3(1): 63-72.
9. Kenny RA, Kalaria R, Ballard C. Neurocardiovascular instability in cognitive impairment and dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 183-95.
10. Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW. Syncope in an elderly, institutionalized population: prevalence, incidence and associated risk. *Q J Med* 1985; 54: 45-54.
11. Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, et al. Syncope in institutionalized elderly: the impact of multiple pathological conditions and situational stress. *J Chronic Dis* 1986; 39: 619-30.
12. Kapoor WN. Syncope in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42(4): 426-36.
13. Kapoor W, Snustad D, Peterson J, et al. Syncope in the elderly. *Am J Med* 1986; 80: 419-28.
14. Linzer M, Yang EH, Estes NA III, et al. Diagnosing syncope. Part 1. Value of history, physical examination, and electrocardiography. *Ann Intern Med* 1997; 126: 989-96.
15. Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 1990; 69: 160-75.
16. Silverstein MD, Singer DE, Mulley A, et al. Patients with syncope admitted to medical intensive care units. *JAMA* 1982; 248: 1185-9.
17. Lee RT, Cook EF, Day SC, et al. Long-term survival after transient loss of consciousness. *J Gen Intern Med* 1988; 3: 337-43.
18. Getchell WS, Larsen GC, Morris CD, et al. Epidemiology of syncope in hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1999; 14(11): 677-87.

Поступила 13/09-2006
Принята к печати 06/12-2006

Проблема эффективности лечения артериальной гипертензии у курящих пациентов

Д.В. Небиеридзе, Ф.А. Папова, Н.С. Иванишина, А.С. Сафарян, Н.Л. Винницкая, А. Мелия*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия; *Кардиологическая клиника «Гули». Тбилиси, Грузия

Arterial hypertension therapy effectiveness in smokers

D.V. Nebieridze, F.A. Papova, N.S. Ivanishina, A.S. Safaryan, N.L. Vinnitskaya, A. Meliya*

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia; *Cardiology Clinic «Guly». Tbilisi, Georgia

В обзоре дана краткая характеристика исследований, посвященных изучению эффективности кардиологических препаратов у курящих пациентов. Высказана точка зрения, что различные классы антигипертензивных препаратов по-разному влияют на курящих пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Есть мнение, что у курящих больных АГ преимущество имеют препараты, которые улучшают эндотелиальную функцию. Необходима серьезная доказательная база о сравнительной эффективности различных классов антигипертензивных препаратов у курящих.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, курение, дисфункция эндотелия.

The review briefly describes the studies on cardiac agents' effectiveness in smoking patients. Various antihypertensive classes might have different effects in smoking individuals with arterial hypertension (AH). In such patients, medications improving endothelial function might be more effective. At the same time, more evidence is needed to compare various antihypertensive classes' effectiveness in smokers.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, smoking, endothelial dysfunction.

Ввиду широкой распространенности и высоко-го риска развития хронических неинфекционных заболеваний и в первую очередь сердечно-сосудистых (ССЗ), курение как фактор риска (ФР) безусловно, представляет не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему. По данным исследования представительной выборки населения Российской Федерации в возрасте ≥ 30 лет распространенность курения среди мужчин составляет 63,1%, среди женщин — 10%. По результатам когортных исследований, выполненных в разные годы в ГНИЦ ПМ с участием 11132 мужчин и 5744 женщин со средним сроком наблюдения 18 лет, риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов у курящих мужчин увеличивается в 2,4 и 1,7 раза, соответственно, а у женщин в 2,1 и 1,4 раза [1]. Прекращение курения сопровождается выраженным снижением риска развития ССЗ [2,3]. Многие пациенты даже при наличии заболеваний, в

т.ч. ССЗ, продолжают курить. По результатам анализа крупных, международных исследований было показано, что смертность среди курящих больных артериальной гипертензией (АГ) в 2 раза выше, чем у некурящих пациентов [4]. У курящих пациентов с ИБС приступы стенокардии регистрируются в 3 раза чаще по сравнению с некурящими, а их продолжительность в 12 раз больше [5].

Было установлено, что курение оказывает существенное влияние на эффективность и безопасность многих лекарственных препаратов, в т.ч. кардиологических. Таким образом, возникает проблема эффективности назначаемых препаратов у курящих.

Анализ крупномасштабных исследований свидетельствует о снижении антигипертензивной эффективности у пациентов с АГ. Применение β -адреноблокаторов (БАБ) позволило уменьшить число коронарных эпизодов у некурящих гипертоников, в

то время как у курящих такой эффект отсутствовал [4]. По результатам исследования с применением суточного мониторирования артериального давления у больных АГ было обнаружено, что у курящих пациентов уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД достоверно выше, чем у некурящих больных. Авторы высказали предположение, что такие результаты могут свидетельствовать о недолеченности курящих больных АГ [6]. Анализ национальной выборки леченых пациентов с АГ в Швеции, в которую были включены 4424 больных, наблюдавшихся у 189 врачей, свидетельствует о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов. Количество неадекватно леченых лиц составляет в отношении ДАД (≥ 90 мм рт.ст.) у курильщиков 32,7%, у некурящих — 25% ($p < 0,01$); соответствующие цифры САД (≥ 140 мм рт.ст.) — 72,8% и 68,9% ($p < 0,01$) [7]. В российском, многоцентровом исследовании ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений Гипертонии) в группе основного лечения эффективность снижения АД у курящих была достоверно меньше, чем у некурящих [8]. Аналогично снижается эффективность антиангинальных препаратов у курящих пациентов. В двойном слепом исследовании было установлено уменьшение антиангинального эффекта как антагониста кальция нифедипина, так и БАБ пропранолола и атенолола [9]. В исследовании, проведенном в отделе профилактической фармакологии ГНИЦ ПМ, было отмечено, что курящим пациентам с хронической ИБС в 2 раза чаще требуется назначение удвоенных доз бисопролола и пропранолола. Выявлена сниженная антиангинальная эффективность обоих БАБ у курящих пациентов, особенно неселективного пропранолола [10].

Среди множества причин, уменьшающихся эффективности сердечно-сосудистых препаратов у курящих пациентов, необходимо выделить две основные: активация симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Активация симпатического отдела ВНС в результате возросшей концентрации катехоламинов, стимуляции высвобождения вазопрессина, поддерживает у курящих повышенные уровни АД и частоты сердечных сокращений. Что касается ЭД, то курение является одним из мощных факторов ее развития [11,12]. Известно, что ЭД, в основе которой лежит дефицит синтеза оксида азота, является причиной вазоспазма, запуска процессов атерогенеза и атеротромбоза [13–15]. ЭД наряду с симпатотонией приводят к выраженному периферическому вазоспазму, что в свою очередь снижает кровоток на уровне микроциркуляции с последующей ишемией органов и тканей, которая, как известно, является универсальным механизмом, поддерживающим высокое АД. Поэтому можно предположить, что антигипертензивные препараты, обладающие симпатолитическим эффектом и

корректирующие ЭД, должны иметь преимущество у курящих пациентов с АГ. К таким классам препаратов, прежде всего, относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Во многих исследованиях была показана эффективность ИАПФ в плане улучшения функции эндотелия (ФЭ) [16,17]. Целесообразно остановиться на двух исследованиях, в которых был использован ИАПФ лизиноприл, выполненных на высоком методическом уровне с позиции оценки ФЭ. В обоих исследованиях оценку ФЭ проводили с помощью интраартериального введения ацетилхолина в сосуды предплечья. Хотя по известным причинам этот инвазивный метод в настоящее время редко применяется в исследованиях, он дает наиболее объективную оценку состояния ФЭ.

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании 40 пациентов с АГ и дислипидемией, но без других ФР, в течение 6 месяцев получали либо лизиноприл (20 мг/сут.), либо плацебо. На фоне лечения лизиноприлом произошло достоверное увеличение кровотока предплечья в ответ на интраартериальное введение ацетилхолина, что свидетельствует об улучшении ФЭ [18]. В другом, аналогичном по дизайну, исследовании 23 курящих пациента с АГ: средний возраст 38 ± 12 лет, стаж курения — 21 год, среднее число выкуриваемых сигарет — 19, не имевших других ФР, в течение 8 недель попеременно получали 20 мг/сут. лизиноприла и плацебо. На фоне лечения лизиноприлом произошло достоверное увеличение кровотока предплечья в ответ на интраартериальное введение ацетилхолина, что свидетельствует об улучшении ФЭ [19]. Существуют единичные исследования, подтверждающие эффективность ИАПФ у курящих пациентов с АГ. В рандомизированном, перекрестном исследовании изучали антигипертензивную эффективность эналаприла и атенолола у курящих мужчин с АГ. Было установлено, что ИАПФ эналаприл у курящих был более эффективен, чем БАБ атенолол [20].

Учитывая выраженное влияние лизиноприла на ФЭ, была выдвинута гипотеза об эффективности препарата у курящих пациентов с АГ, и спланирована работа. В рандомизированное исследование были включены 30 курящих мужчин 35–64 лет, пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ с высоким риском ССЗ. Пациенты в течение 12 недель попеременно получали фиксированную комбинацию Ирузид (20 мг лизиноприла + 12,5 мг гидрохлортиазида) и 50 мг атенолола + 12,5 мг гидрохлортиазида. Ирузид обеспечивал более выраженное снижение АД у курящих, чем комбинация атенолола и гидрохлортиазида. Снижение САД после лечения первой комбинацией составило в среднем 16,6 мм рт.ст., а на фоне лечения комбинацией атенолола и гидрохлортиазида — 11,9 мм рт.ст. ($p < 0,005$); ДАД — 10,3 мм рт.ст. и 6,6 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,005$). Эти различия

сопровождались различным влиянием двух стратегий лечения на ФЭ, которую оценивали на основании манжеточной пробы изучения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения [21]. Терапия Ирузидом способствовала выраженному улучшению ФЭ: отмечалось достоверное увеличение ЭЗВД — $7,9\% \pm 3,0\%$ до лечения и $15,5\% \pm 2,2\%$ после него ($p < 0,05$). На фоне терапии комбинацией ателолола и гидрохлортиазида изменение ЭЗВД было статистически незначимо — $8,2\% \pm 3,4\%$ и $9,6\% \pm 3,6\%$ ($p > 0,05$).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что комбинация лизиноприла с гидрохлортиазидом наряду с множеством ниш для применения у пациентов как неосложненной АГ, так и осложненной АГ, можно эффективно применять у курящих больных АГ. Вероятно, эффектив-

ность препарата у курящих связана с улучшением ФЭ. Однако назначение ее в качестве антигипертензивного препарата у курящих больных ни в коей мере не заменяет отказа пациента от курения.

Таким образом, анализ результатов, представленных исследований свидетельствует о неблагоприятном влиянии курения на эффективность ряда кардиологических препаратов и, прежде всего, антигипертензивных средств. По всей видимости, не все антигипертензивные препараты одинаково эффективны у курящих пациентов с АГ. Есть основание предполагать, что некоторые классы антигипертензивных лекарств и, прежде всего, ИАПФ более эффективны, чем другие у курящих пациентов, в основном за счет улучшения ФЭ. Вместе с тем, необходимо получить серьезную доказательную базу о сравнительной эффективности различных классов антигипертензивных препаратов у курящих.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Р.Г.Оганов. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 1: 4-9.
2. Hughes JR. Four beliefs that may impede progress in the treatment of smoking. Tob Control 1999; 8: 323-6.
3. Rosenberg L, Kaufman DW, Heirlich SP, et al. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. N Engl J Med 1985; 313: 1511-4.
4. Heyden S, Schneider KA, Fodor JG. Smoking habits and antihypertensive treatment. Nephron 1987; 47(Suppl 1): 99-103.
5. Barry J, Mead K, Nabel EG. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. JAMA 1989; 261(3): 398-402.
6. Bang LE, Buttenshon L, Kristensen KS, et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. Circulation 1994; 90(1): 248-53.
7. Journath G, Nilsson PM, Petersson U, et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment—a national study in Sweden. Blood Press 2005; 14(3): 144-50.
8. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А. Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. Кардиоваск тер профил 2006; 6: 23-6.
9. Fox KM. Smoking, catecholamines and the ischemic myocardium. Postgrad Med 1988; 29(spec. no): 148-51.
10. Лукина Ю.В. Лекарственные препараты и курение. РФК 2005; 1: 31-6.
11. Zeiher AM, Schachinger V, Minnenf. Long-term cigarette smoking impairs endothelium independent coronary arterial vasodilator function. Circulation 1995; 92: 1094-100.
12. Heitzer T, Via Herttuala S, Luoma L, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. Circulation 1996; 93: 1346-53.
13. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. J Clin Invest 1995; 95: 995-1001.
14. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? Free Radic Res Commun 1993; 19: 59-66.
15. Lyons D. Impairment and restoration of nitric oxide — dependent vasodilatation in cardiovascular disease. Int J Cardiol 1997; 62(Suppl 2): S101-9.
16. Mancini G, Henry G, Mancaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary disease. The TREND (Trial on reversing Endothelial Dysfunction) study. Circulation 1996; 94: 258-65.
17. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative Study of ACE-inhibition, Angiotensin II Antagonism and Calcium Channel Blockade on Flow-mediated Vasodilation in Patients with coronary Disease (BANFF Study). JACC 2000; 35(1): 60-6.
18. Lee AF, Dick JB, Bonnar CE, et al. Lisinopril improves arterial function in hyperlipidaemia. Clin Sci (Lond) 1999; 96(5): 441-8.
19. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. Clin Sci (Lond) 2001; 101(1): 53-8.
20. Kotamaki M, Manninen V, Laustiola KA. Enalapril versus atenolol in the treatment of hypertensive smokers. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44(1): 13-7.
21. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non — invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.

Поступила 13/12-2006
Принята к печати 26/12-2006

Старые принципы — новые горизонты в лечении ишемической болезни сердца

Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Coronary heart disease treatment: old principles and new horizons

Yu.A. Vasyuk, E.L. Shkol'nik

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

На основании литературных данных продемонстрирована связь между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и смертностью при ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии. Обоснована стратегия снижения ЧСС при ИБС как важная терапевтическая цель. Обсуждаются механизмы антиишемического и антиангинального действия принципиально нового препарата ивабрадина, специфически снижающего ЧСС за счет ингибции ионных токов f-каналов синусового узла. Приведены клинические доказательства высокой эффективности препарата при стабильной стенокардии в сравнении с современными антиангинальными средствами; обсуждаются потенциальные преимущества его в клинических ситуациях, требующих снижения ЧСС.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, ивабрадин, If-токи.

Basing on literature data, the authors demonstrate the link between heart rate (HR) and mortality in coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension. HR reduction strategy as an important therapeutic target in CHD management is proposed. Ant-ischemic and antianginal mechanisms of a novel agent, ivabradine, selectively reducing HR due to sinus node f-channel ion current inhibition, are discussed. Clinical evidence of ivabradine effectiveness in stable angina, comparing to other modern antianginal medications, is presented. Potential benefits of ivabradine therapy in HR reduction-requiring clinical situations are discussed.

Key words: Stable angina, ivabradine, If-current.

Клинические исследования последних десятилетий продемонстрировали выраженную зависимость между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и смертностью у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) [1]. По меньшей мере, 20 крупных эпидемиологических исследований, опубликованных за последние 20 лет и, прежде всего, Фремингемское, Гетеборгское [2], а также Российское (Шальнова С.А. и др 2005) [3], в которые были включены в общей сложности ~ 15 тыс. пациентов, а длительность наблюдения составила в среднем 18 лет, свидетельствуют о том, что стойкое повышение ЧСС является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

ЧСС как терапевтическая цель. Известно, что уменьшение ЧСС является ключевым фактором, определяющим снижение потребления кислорода миокардом и повышающим продолжительность диастолы. Поскольку кровенаполнение коронарных

артерий (КА) происходит главным образом во время диастолы желудочков, любое увеличение ее продолжительности сопровождается увеличением коронарного кровотока. Кроме того, ЧСС является важным патогенетическим фактором коронарного атеросклероза. Ряд данных, полученных в экспериментальных исследованиях на животных, подтверждают прямое противоатерогенное действие снижения ЧСС (спонтанного или фармакологически вызванного) [4].

К настоящему времени собрано достаточно доказательств, подтверждающих, что длительное повышение ЧСС ассоциируется с повышением частоты инфаркта миокарда и смертности у пациентов с ИБС. Кроме того, у лиц с повышенной ЧСС возрастает вероятность внезапной сердечной смерти. Препараты, урежающие ЧСС, такие как β -адреноблокаторы (БАБ), снижают этот риск, а также уменьшают тяжесть ишемии миокарда у разных популяций пациентов.

Сравнительно недавно фармацевтической компанией Сервье (Франция) был разработан принципиально новый препарат, специфически снижающий ЧСС — ивабрадин. Этот препарат, получивший в России название Кораксан®, является избирательным и специфическим ингибитором ионных токов I_f . Ионный ток I_f — смешанный: он образован входящим в клетки синусового узла током ионов Na^+ и в меньшей степени выходящим током K^+ .

Ионный ток I_f играет важную роль в пейсмерной активности синусового узла, поскольку отвечает за возникновение фазы диастолической деполяризации в его клетках и, следовательно, определяет ЧСС. Благодаря тому, что синусовый узел иннервируется автономной нервной системой, ионный ток I_f регулируется как симпатическим, так и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы.

Подавляя ионные токи I_f , Кораксан® уменьшает скорость медленной спонтанной диастолической деполяризации миокарда, что приводит к уменьшению ЧСС. Таким образом, ивабрадин оказывает антиангинальное и антиишемическое действия за счет значительного снижения потребления миокардом кислорода и повышения его доставки к кардиомиоцитам за счет удлинения времени диастолической перфузии миокарда.

Ионный ток I_f — ключевой определяющий фактор ЧСС. Что такое f-каналы? Эти ионные каналы были впервые описаны DiFrancesco D и Noble SJ в 1979 г в клетках синусового узла — основного водителя сердечного ритма. Название этих каналов произошло от английского слова «funny» (смешные, забавные) благодаря их необычным свойствам, таким как их активация в период гиперполяризации клеточной мембраны, а не в период деполяризации, что характерно для функционирования всех других известных каналов. В конце 90-х годов прошлого столетия был сделан важный шаг в понимании свойств f-каналов. Было показано, что эти каналы состоят из четырех трансмембранных субъединиц, формирующих пору [5], через которую положительно заряженные ионы проникают в синусовый узел, находясь в открытом состоянии в течение фазы диастолической деполяризации и закрываются на пике потенциала действия.

Избирательное подавление токов I_f Кораксаном®. Ивабрадин имеет принципиально новый механизм действия. Специфически связываясь с f-каналами клеток синусового узла, когда они находятся в открытом состоянии, он избирательно подавляет только ионный ток I_f , что обеспечивает ему действие, направленное исключительно на снижение ЧСС. Специфические свойства связывания ивабрадина с f-каналами лежат в основе концепции «зависимой терапевтической полезности».

Клиническое значение концепции состоит в том, что чем чаще открываются каналы, тем выше

уровень связывания ивабрадина. Другими словами, эффективность препарата возрастает при большей спонтанной ЧСС, т.е. именно тогда, когда ее снижение особенно необходимо.

Исследование клеток синусового узла с использованием методики регистрации трансмембранных токов показало, что ивабрадин избирательно уменьшает амплитуду I_f токов в зависимости от его концентрации. Механизм действия ивабрадина был подтвержден в исследовании, в котором проводилась прямая запись активности клеток синусового узла [6]. Продемонстрировано, что специфическое связывание ивабрадина с f-каналами и специфическое подавление I_f тока позволяют препарату снижать скорость медленной спонтанной диастолической деполяризации без изменения максимального диастолического потенциала.

Ивабрадин увеличивает интервал времени между потенциалами действия, что также снижает ЧСС и сохраняет амплитуду потенциала действия [6]. Следовательно, ивабрадин действует исключительно на снижение ЧСС без влияния на электрофизиологические параметры.

Таким образом, можно резюмировать, что ивабрадин действует на уровне синусового узла, специфически связываясь с f-каналами и избирательно подавляя ионные токи I_f ; при этом этот инновационный препарат действует исключительно на уменьшение ЧСС. Являясь первым I_f ингибитором избирательного и специфического действия, Кораксан® был специально разработан в качестве альтернативы существующим антиангинальным медикаментозным средствам с целью предотвращения нежелательных побочных эффектов, характерных для этих препаратов. После однократного перорального приема Кораксана® ЧСС снижается в дозозависимой прогрессии как в покое, так и при максимальной физической нагрузке (ФН) [7]. При этом не происходит изменения артериального давления (АД).

Ивабрадин увеличивает время диастолической перфузии миокарда. Длительность диастолы оказывает прямое влияние на наполнение левого желудочка (ЛЖ) и КА, являясь одним из основных факторов, определяющих перфузию миокарда, а значит — антиишемические свойства антиангинальных препаратов. В экспериментальных исследованиях было показано, что введение собакам постепенно повышающихся доз ивабрадина вызывает одновременное снижение ЧСС и укорочение длительности систолы, что влечет за собой увеличение длительности диастолы. Данный эффект имеет важное клиническое значение в условиях ишемии миокарда.

Кораксан® сохраняет адаптацию КА к ФН. Поскольку улучшение кровоснабжения миокарда является ключевой целью терапии ИБС, важно оценить влияние Кораксана® на адаптацию КА к ФН. В сравнительном исследовании Кораксана® и проп-

ранолола с физиологическим раствором, показано, что в отличие от пропранолола, Кораксан® способен сохранять такое же увеличение среднего диаметра КА, вызванное ФН, какое наблюдается при использовании физиологического раствора. Незначительное уменьшение среднего диаметра КА является прямым следствием снижения ЧСС. Наоборот, пропранолол как и многие БАБ поддерживает стойкую вазоконстрикцию и, следовательно, увеличивает резистентность КА, а также значительно уменьшает скорость коронарного кровотока. Кораксан®, напротив, не оказывает влияния на коронарный кровоток [8].

Таким образом, исследование показало, что Кораксан® способен сохранять способность мелких и крупных сосудов к расширению при любом уровне ФН и, следовательно, обеспечивать адекватную перфузию эндокарда во время нее.

Кораксан® не снижает сократительную способность миокарда. В отличие от БАБ, ивабрадин не оказывает значимого влияния на сократимость миокарда как в покое, так и при ФН. Сравнение системных гемодинамических свойств ивабрадина и пропранолола в экспериментальных исследованиях показало, что в то время как ивабрадин сохраняет давление в ЛЖ в покое и не влияет на его повышение при ФН, пропранолол вызывает выраженное уменьшение давления в ЛЖ в покое и значительно ограничивает его повышение в процессе ФН [7].

Ударный объем и сердечный выброс. Увеличение времени наполнения желудочков и сохранение сократительной способности миокарда, наблюдаемые при применении ивабрадина, приводят к значительному повышению ударного объема (УО) сердца у крыс с застойной сердечной недостаточностью (СН). За счет улучшения УО препарат способен поддерживать на должном уровне сердечный выброс (СВ). Следовательно, снижая только ЧСС, ивабрадин увеличивает УО и, следовательно, сохраняет СВ [9].

Таким образом, можно заключить, что благодаря действию, направленному исключительно на снижение ЧСС, Кораксан® демонстрирует выраженную антиишемическую и антиангинальную эффективность одновременно, имея оптимальный профиль переносимости.

Клинические доказательства высокой эффективности Кораксана® при стабильной стенокардии. Стабильная стенокардия является первой нозологической формой, при которой Кораксан® продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость, обеспечивая клинические преимущества в лечении данного заболевания. Программа клинических исследований по оценке эффективности Кораксана® стала самой крупной из когда-либо проводившихся при стабильной стенокардии. Более 5 тыс. пациентов во всем мире участвовали в исследовательской программе, которая обеспечила чет-

кие и убедительные доказательства преимуществ терапии Кораксаном®. При этом получена исчерпывающая информация о клинической переносимости препарата при краткосрочном и долгосрочном лечении.

Высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность и безопасность различных доз Кораксана® при стабильной стенокардии были продемонстрированы в многоцентровом, международном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [10]. Результаты исследования показали значительное увеличение времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм и времени до возникновения лимитирующего приступа стенокардии при минимальном уровне концентрации препарата в крови (рисунок 1).

Антиишемическая эффективность Кораксана® подтверждалась такими параметрами теста с ФН (ТФН), как время до возникновения приступа стенокардии, общее увеличение объема выполненной работы или снижение величины двойного произведения (ДП) – ЧСС × АД. На фоне терапии Кораксаном® отмечалось значительное снижение частоты приступов стенокардии и потребности в нитратах короткого действия по сравнению с плацебо. У пациентов, продолжавших терапию Кораксаном® в рамках открытого периода, снижение приступов стенокардии в неделю с 4,14 до 0,95 было статистически достоверным ($p < 0,001$) и сопровождалось уменьшением потребности в нитратах короткого действия (рисунок 2). Частота развития побочных эффектов была низкой и не различалась значительно между терапевтическими группами. Единственными неблагоприятными побочными эффектами были редкие зрительные симптомы, главным образом наблюдаемые у пациентов, лечившихся Кораксаном® в дозе 10 мг/сут. Эти побочные эффекты хорошо переносились и в большинстве случаев спонтанно исчезали на фоне терапии.

Таким образом, первый I_f ингибитор избирательного и специфического действия Кораксан® имеет принципиально новый и уникальный механизм действия, что дает потенциальные преимущества в клинических ситуациях, требующих снижения ЧСС.

Помимо оценки антиишемической и антиангинальной эффективности Кораксана® по отношению к плацебо, было проведено сравнительное изучение его эффективности с препаратами первого выбора в лечении ИБС – БАБ и антагонистами кальция (АК). В двух, представленных ниже, исследованиях с участием > 2 тыс. пациентов, Кораксан® сравнивали с атенололом и амлодипином при лечении больных стабильной стенокардией.

В многоцентровом, международном, двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании было показано, что Кораксан® обладает такой же эффективностью, как и БАБ. В этом ис-

следовании, включавшем 939 больных с документально подтвержденной ИБС и стабильной стенокардией (рисунок 3), пациенты были рандомизированно распределены в группы, получавшие Кораксан® в дозе 5 мг 2 раза в сутки или атенолол в дозе 50 мг 1 раз в сутки. В последующем пациенты в течение 12 недель лечились более высокими дозами Кораксана® (7,5 мг или 10 мг 2 раза в сутки) или атенолола (100 мг 1 раз в сутки) [11]. Первичным критерием оценки эффективности было изменение общей продолжительности ФН во время выполнения ТФН при минимальном уровне концентрации препарата в крови. Определялись и другие параметры ТФН: время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии; время до начала приступа стенокардии; время до депрессии сегмента ST на 1 мм; изменения параметров ТФН при максимальном уровне концентрации препарата в крови; частота приступов стенокардии. Безопасность оценивали по данным сообщений о неблагоприятных побочных эффектах, результатам определения жизненно важных показателей и АД, а также по результатам электрокардиографии (ЭКГ) в покое. Через 1 месяц от начала терапии была отмечена большая эффективность терапии Кораксаном® по сравнению с атенололом в виде повышения общей продолжительности ФН. Стандартизованное различие было 6,7 секунд в пользу Кораксана (рисунок 4). После 4 месяцев терапии результаты ТФН при минимальном уровне концентрации препарата в крови продемонстрировали увеличение продолжительности ФН у пациентов, получавших в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки (на 86,8 секунд), Кораксан® в дозе 10 мг 2 раза в сутки (на 91,7 секунд) и атенолол (на 78,8 секунд). Скорректированные различия в пользу Кораксана® по сравнению с атенололом составили 10,3 и 15,7 секунд для доз 7,5 мг и 10 мг 2 раза в сутки, соответственно (рисунок 5). Полученные результаты были подтверждены для других параметров ТФН как в стандартных условиях (время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии, время до начала приступа стенокардии и время до депрессии сегмента ST на 1 мм), так и при выполнении теста с максимальной ФН. В процессе лечения Кораксан® на 2/3 снижал частоту приступов стенокардии. Потребность в нитратах короткого действия уменьшилась на 3/4. Таким образом, Кораксан® продемонстрировал высокую антиангинальную эффективность на протяжении 4 месяцев лечения в обеих терапевтических группах (7,5 мг и 10 мг). Частота возникновения неблагоприятных побочных эффектов во время исследования была низкой и сопоставимой в обеих терапевтических группах. Оба лекарственных препарата обладали хорошей переносимостью. Результаты выполненного исследования позволили заключить, что Кораксан® обладает, по крайней мере, такой же антиишемической эффективностью, как и БАБ. Он проде-

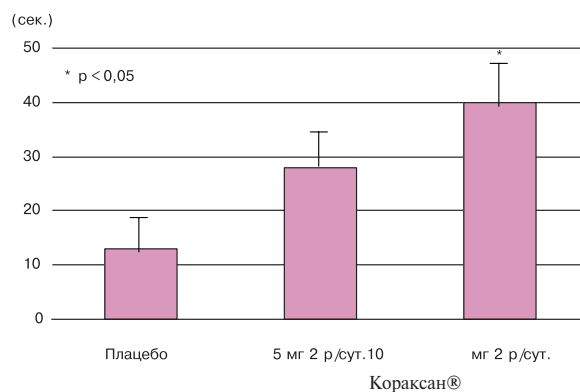


Рис. 1 Быстрое развитие антиишемического эффекта Кораксана® (увеличение времени до возникновения лимитирующего приступа стенокардии через 2 недели терапии).

монстрировал улучшение всех параметров нагрузочных тестов в сравнении с БАБ. Это позволило констатировать, что Кораксан® обеспечивает дополнительные преимущества для лечения стабильной стенокардии.

В другом многоцентровом, международном, рандомизированном, двойном слепом исследовании Кораксан® продемонстрировал такую же антиишемическую и антиангинальную эффективность при лечении 1135 пациентов со стабильной стенокардией, как АК – амлодипин [12]. Общая продолжительность ФН при минимальном уровне концентрации препарата повышалась во всех терапевтических группах (Кораксан® 7,5 мг 2 раза в сутки, Кораксан® 10 мг 2 раза в сутки и амлодипин 10 мг один раз в сутки), что свидетельствовало об эффективности Кораксана® в сравнении с амлодипином (рисунок 6). Результаты были подтверждены сравнением других параметров ТФН (время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии, до начала приступа стенокардии и время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм). Однако ЧСС и величина ДП в покое и при максимальной ФН были значительно ниже в группе, получавшей Кораксан®, по сравнению с амлодипином. Это означает, что Кораксан® обеспечивает значительно большее снижение потребления

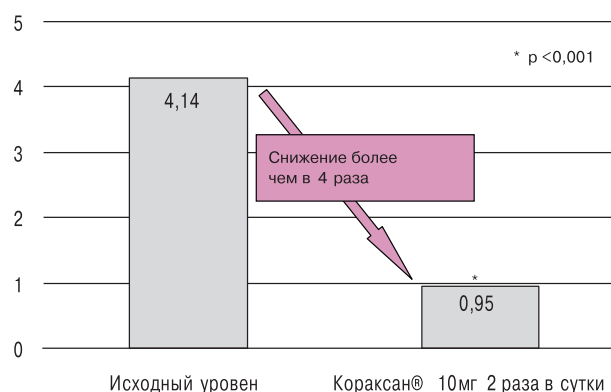


Рис. 2 Антиангинальная эффективность Кораксана® (приступы стенокардии – количество в неделю).



Примечание: М — месяц.

Рис. 3 Дизайн исследования.

кислорода миокардом, чем амлодипин, что является крайне важным для пациентов со стабильной стенокардией. В процессе 3-месячного лечения во всех группах отмечено снижение количества приступов стенокардии на 2/3 и уменьшение потребности в нитратах короткого действия в 2 раза. Частота неблагоприятных побочных эффектов на протяжении исследования была низкой, и оба терапевтических режима показали высокую переносимость препарата. Наиболее частыми побочными эффектами были зрительные симптомы у пациентов, получавших Кораксан®. Отмеченные побочные эффекты были умеренно выраженными и спонтанно исчезали в ходе терапии. У пациентов, лечившихся амлодипином, наблюдали появление отеков лодыжек, приводивших в некоторых случаях к отмене препарата. Было сделано заключение, что Кораксан® обладает по крайней мере такой же эффективностью, как АК в устранении симптомов стенокардии и улучшении параметров ТФН, а также имеет хорошую переносимость, как амлодипин.

Сохранение безопасности и клинической эффективности при длительной терапии стабильной стенокардии Кораксаном®. Поскольку стабильная стенокардия требует постоянного лечения, важно оценить, сохраняются ли эффективность и безопасность Кораксана® при его назначении в различных дозах в течение длительного периода. В связи с этим было проведено многоцентровое, международное, двойное слепое, рандомизированное исследование в параллельных группах у 386 пациентов с ИБС и стабильной стенокардией [13] (рисунок 7). В этом исследовании пациенты, лечившиеся Кораксаном® в дозе 5 мг или 7,5 мг 2 раза в сутки в течение 1 года, были рандомизированы на две группы. Кораксан® был добавлен к стандартной терапии, включавшей антиагреганты, гиполипидемические средства, нитраты длительного действия или дигидропиридиновые АК, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Было показано, что снижение ЧСС, достигнутое у пациентов со стабильной стенокардией на фоне приема Кораксана®, сохраняется в течение длительного времени. При этом

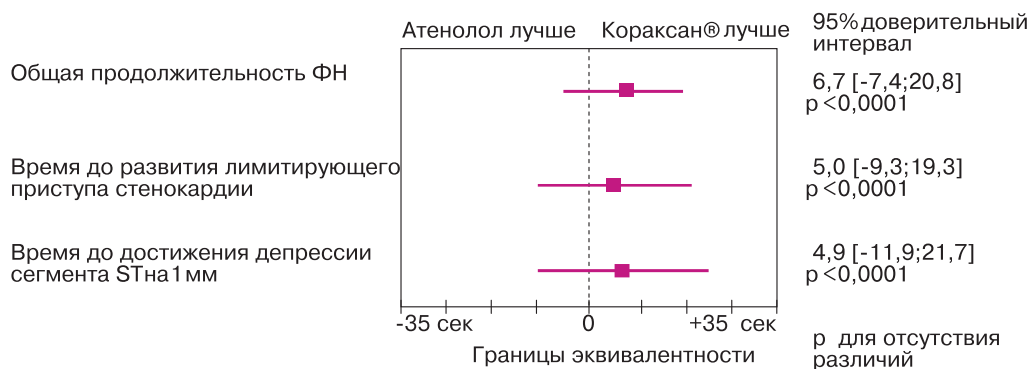
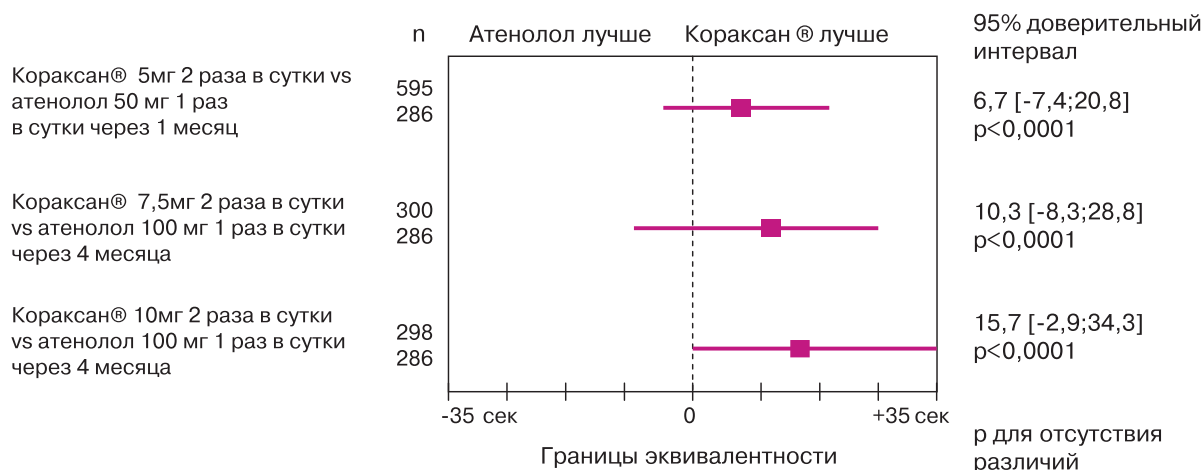


Рис. 4 Антиишемическая эффективность Кораксана® в сравнении с атенололом через 1 месяц терапии (Кораксан® 5 мг 2 раза в сутки vs атенолол 50 мг 1 раз в сутки — 1 месяц лечения).

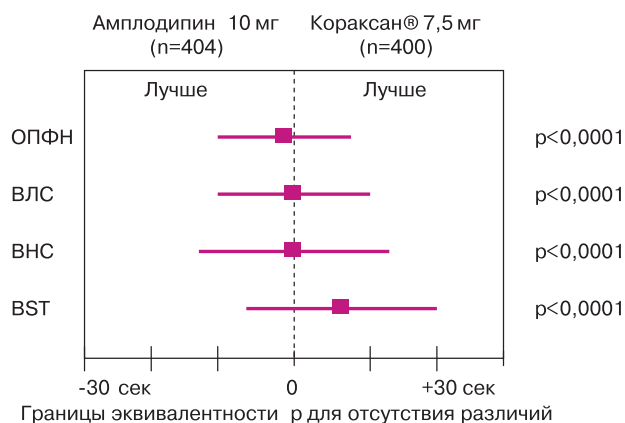


Примечание: ОПФН – общая продолжительность ФН.

Рис. 5 Эффективность Кораксана® в сравнении с атенололом через 4 месяца лечения (Кораксан® vs атенолол – ОПФН при минимальном уровне концентрации препарата в крови).

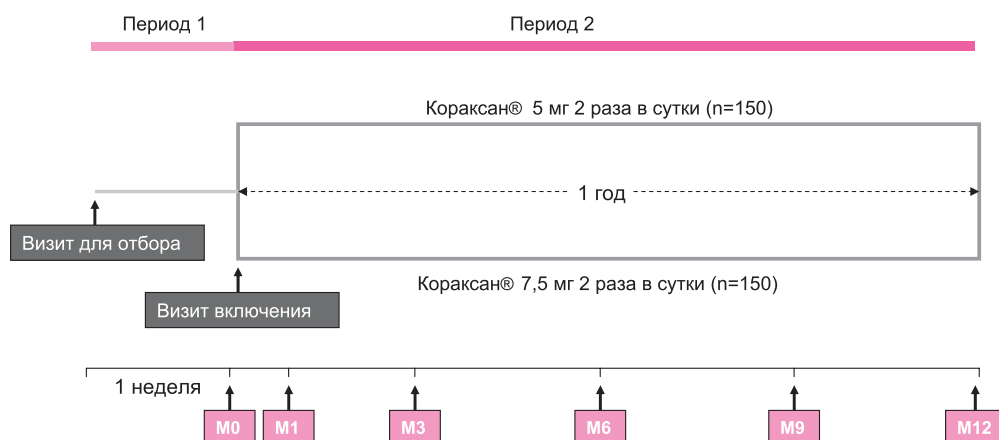
отмечено значительное снижение частоты приступов стенокардии. Это снижение наблюдалось с первого месяца лечения и сохранялось на протяжении всего исследования (рисунок 8). Полученные результаты подтвердили высокую эффективность и безопасность Кораксана®, а также отсутствие развития фармакологической толерантности. Была продемонстрирована также возможность длительного, безопасного использования Кораксана® в комбинации с большинством современных антиангинальных препаратов для лечения ИБС.

Кораксан®: высокая клиническая переносимость. На всем протяжении программы клинических исследований Кораксан® продемонстрировал отличную переносимость, отсутствовал отрицательный инотропный эффект. Более того, не были зарегистрированы побочные эффекты, наиболее часто наблюдающиеся при терапии другими антиангинальными препаратами. При лечении Кораксаном® не отмечено развития фармакологической то-



Примечание: ОПФН – общая продолжительность ФН; ВЛС – время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии; ВНС – время начала приступа стенокардии; BST – время до достижения снижения сегмента ST на 1 мм.

Рис. 6 Динамика параметров ТФН на фоне терапии Кораксаном® или амлодипином.



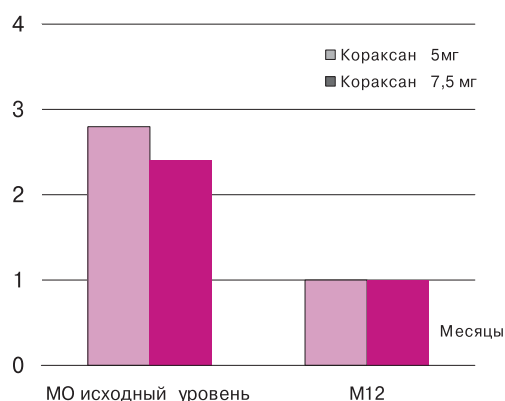
Примечание: М – месяц.

Рис. 7 Дизайн исследования.

лерантности, отсутствовал синдром отмены, не выявлено нарушений сексуальной функции, не возникали бронхообструкция или бронхоспазм, не обнаружено нарушений периферического кровотока.

Дозозависимое снижение ЧСС под действием Кораксана® предотвращает развитие чрезмерной брадикардии. Из незначительного количества неблагоприятных побочных эффектов при терапии Кораксаном® большую часть составили зрительные симптомы. Эти симптомы были транзиторными, редкими, умеренными, обратимыми и в большинстве случаев (80%) проходили в процессе лечения без отмены препарата. Такие эффекты обусловлены наличием f-каналов в сетчатке глаз, которые входят в семейство HCN (активируемых гиперполяризацией и модифицируемых циклическими нуклеотидами) каналов. В настоящее время идентифицированы четыре изоформы HCN каналов. Изоформы HCN 1 и 2 находятся в сетчатке, а изоформа HCN 4 – в сердце [14]. Вышеописанный бради-эффект Кораксана® обусловлен его связыванием с HCN 4 каналами синусового узла. Возникновение зрительных симптомов объясняется тем, что Кораксан® иногда может связываться с изоформами HCN 1 и 2, расположенными в сетчатке. Однако Кораксан® обладает более высокой специфичностью в отношении If каналов в сердце, чем HCN изоформ, находящихся в сетчатке. При тщательном изучении изредка возникающих зрительных симптомов не отмечено какого бы то ни

Приступы стенокардии в неделю



Примечание: М – месяц.

Рис. 8 Антиангинальная эффективность Кораксана® при длительном лечении (приступы стенокардии в неделю).

было их влияния на качество жизни и повседневную активность пациентов.

Заключение

Уникальный механизм действия Кораксана® объясняет его высокую переносимость. Специфическое подавление If токов вызывает только снижение ЧСС, позволяя избежать типичных побочных эффектов, свойственных антиангинальным препаратам с другими механизмами действия, и обеспечивая сохранение сократительной способности миокарда и атриовентрикулярной проводимости.

Литература

1. Sigh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol Therap* 2001; 6: 313-31.
2. Wilhelmssen L, Berlund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279-88.
3. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45-50.
4. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
5. Zagotta WN, Olivier NB, Black KD, et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature* 2003; 425: 200-5.
6. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, et al. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparation: comparison with UL-FS49. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 37-42.
7. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, et al. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovascular Pharmacol* 2003; 42: 688-96.
8. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 659-66.
9. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674-9.
10. Borer JD, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an If inhibitor in stable angina. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
11. Tardif J, Ford I, Tendera M, et al. On behalf of the INITIATIVE study investigators group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003; 24: Abstract 186.23.
12. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: A 3-month randomized, controlled, double-blind, multi-center trial. *Eur Heart J* 2004; 25: Abstract 878.
13. Lopez-Bescos L. Long-term safety and antianginal efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2004; 25: Abstract 876.
14. Moosmang S, Steiber J, Zong W, et al. Cellular expression and functional characterization of four hyperpolarisation – activated pacemaker channels in cardiac and neuronal tissues. *Eur J Biochem* 2001; 268: 1646-52.

Поступила 12/12-2006

Приверженность к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — ключевой элемент снижения сердечно-сосудистой смертности

Г.В. Погосова, Ю.С. Белова, А.Н. Рославцева

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

Arterial hypertension and coronary heart disease treatment compliance — a key factor in cardiovascular mortality reduction

G.V. Pogosova, Yu.S. Belova, A.N. Roslavl'tseva

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

В статье рассматривается проблема приверженности больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца лечению. Анализируются различные аспекты приверженности лечению, связанные с пациентами, врачами, особенностями заболевания и характером рекомендаций как медикаментозных, так и немедикаментозных.

Ключевые слова: приверженность лечению, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, факторы риска, вторичная профилактика.

The article is devoted to a problem of arterial hypertension and coronary heart disease treatment compliance. Various compliance aspects, related to patients, doctors, disease characteristics, pharmaceutical and non-pharmaceutical recommendations, are analyzed.

Key words: Treatment compliance, arterial hypertension, coronary heart disease, risk factors, secondary prevention.

Несмотря на научный прогресс в изучении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), широкий арсенал современных лекарственных средств и внедрение высокотехнологичных видов помощи, включая хирургические вмешательства, эффективность лечения больных ССЗ остается низкой, а показатели сердечно-сосудистой смертности в России продолжают быть одними из самых высоких в Европе. Крайне остро стоит проблема лечения артериальной гипертензии (АГ). В стране официально зарегистрировано > 40 млн. больных АГ, из которых у 90% не достигается эффективный контроль уровня артериального давления (АД), что многократно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), прежде всего мозговых инсультов, инвалидизации и смерти [1]. Неблагоприятная тенденция прослеживается в отношении медико-социальной эффективности лечения ишемической бо-

лезни сердца (ИБС), которой по данным ГНИЦ ПМ страдает ~ 10 млн. трудоспособного населения РФ [2]. Коэффициенты смертности от ИБС в стране за период с 1965 по 1998гг среди мужчин 45-74 лет повысились с 499 до 1152, среди женщин того же возраста — с 237 до 401 на 100 тыс. населения [3]. Между тем, результаты крупномасштабных, контролируемых исследований свидетельствуют, что лечение больных АГ и ИБС в соответствии с принципами, изложенными в международных и отечественных рекомендациях экспертов, позволяет добиться хорошего клинического эффекта, значительного снижения частоты ССО, показателей инвалидизации и смертности.

Разрыв между результатами контролируемых, клинических исследований и реальной клинической практикой обусловлен рядом причин социально-экономического и медицинского характера.

© Коллектив авторов, 2006
e-mail: oganov@gnicpm.ru
Тел.: (495) 627-03-77

Среди них определяющее значение имеют недостаточное внимание людей к своему здоровью (низкая обращаемость), несоблюдение самими врачами современных принципов лечения ССЗ и низкая приверженность больных выполнению рекомендаций врачей как по медикаментозному, так и немедикаментозному лечению.

Что понимают под термином «приверженность лечению»?

По определению Всемирной организации здравоохранения приверженность лечению — это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни рекомендациям врача или медицинского работника [4].

Приверженность лечению — мультифакторная проблема с выраженными последствиями для здоровья индивидуума (больного) и общества в целом. Низкая приверженность лечению оборачивается для больных повышенным риском развития осложнений и смертностью, для общества — экономическими потерями и углублением негативных демографических тенденций. В последние годы низкая приверженность лечению АГ расценивается все большим числом экспертов как самостоятельный фактор риска (ФР) развития ИБС и цереброваскулярных заболеваний, в частности мозговых инсультов, а низкая приверженность лечению ИБС, как ФР неблагоприятных исходов и смерти [5-7].

Приверженность лечению трудно измерить, поэтому в клинической практике низкая приверженность лечению в большинстве случаев остается недиагностированной. Терапевтической ответ не соответствует ожидаемому, как правило, в двух случаях — при низкой приверженности выполнению рекомендаций или резистентности к терапии. Однако, сталкиваясь с «трудными» клиническими случаями, врачи чаще склонны видеть причину неуспеха в резистентности к лечению. Между тем показано, что, например, действительно рефрактерная АГ наблюдается только у 2-5% больных, а псевдорефрактерная АГ по причине нерегулярности лечения или приема субоптимальных доз препаратов имеет место у 2/3 пациентов [7]. Недооценка низкой приверженности лечению ведет к неправильной терапевтической тактике: коррекции терапии, увеличению доз препаратов, необоснованным госпитализациям. При этом недооценивается тот факт, что больной нерегулярно или в неадекватных дозах принимал терапию, рекомендованную ранее. Показано, что плохой контроль АД ассоциирован с более высокими затратами на лечение АГ, тогда как адекватная терапевтическая тактика позволяет снизить затраты и более рационально использовать ресурсы здравоохранения [8].

Существуют несколько видов низкой приверженности медикаментозному лечению, среди них самый частый: «лекарственные каникулы» (пропуски в приеме на несколько дней). Возможны и другие

варианты нерегулярности приема препаратов, например: использование лекарств только при плохом самочувствии; самостоятельное изменение схемы их приема; прием препаратов в некорректных дозах; отказ от употребления некоторых из рекомендованных препаратов [9].

В большинстве исследований и обзоров, посвященных проблеме приверженности лечению, анализируются различные аспекты приверженности только медикаментозной терапии, тогда как проблема приверженности гораздо шире и включает также соблюдение немедикаментозных рекомендаций врача в отношении изменения образа жизни больных, являющихся неотъемлемой частью вторичной профилактики ССЗ.

Какие факторы определяют приверженность лечению? Это, прежде всего, позиции обоих участников лечебного процесса — врача и пациента. Весомое влияние оказывают также особенности заболевания, характер рекомендованного лечения, социально-экономические составляющие.

Факторы, связанные с пациентами. В ряде работ установлено, что приверженность лечению имеет поло-возрастные и социальные различия. Гораздо более последовательно лечатся женщины, пожилые люди, лица с высоким уровнем образования и дохода по сравнению с мужчинами, людьми молодого/среднего возраста и лицами с низким уровнем образования и дохода [10]. Описанные закономерности не нашли подтверждения в ряде работ [11].

Часто высказывается мнение, согласно которому низкая приверженность лечению ССЗ в России объясняется в основном низким уровнем экономической обеспеченности населения представляется верной лишь отчасти. В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется большое число недорогих и достаточно эффективных лекарственных препаратов для лечения АГ и ИБС, как зарубежного, так и отечественного производства. Средняя стоимость месячного курса лечения, например, мягкой и умеренной АГ этими препаратами не превышает месячных расходов курильщика, выкуривающего 1 пачку сигарет в день.

Исследования свидетельствуют, что низкая приверженность лечению — это скорее осознанное решение многих больных, основанное на недопонимании серьезности осложнений заболевания, общем неприятии (отрицании) лечения и лишь в части случаев — это следствие желания минимизировать побочные эффекты терапии [12]. Низкая приверженность пациентов мероприятиям по вторичной профилактике часто обусловлена: низкой мотивацией к изменению образа жизни в желательном направлении; отсутствием позиции по отношению к собственному здоровью как к приоритету; низкой информированностью по ФР; недоверием к советам лечащего врача. В ряде исследований показано, что приверженность выполнению врачебных рекомен-

даций тесно ассоциирована со знаниями пациента о болезни, собственным восприятием здоровья и преимуществ, получаемых от лечения и изменения образа жизни [13].

Результаты обследования > 2 тыс. больных АГ в 26 медицинских центрах США свидетельствуют, что у большинства из них основными факторами, влияющими на приверженность лечению, служили: недостаток мотивации к постоянному контролю уровня АД; сам факт постановки диагноза АГ («эффект ярлыка»); недооценка серьезности заболевания; недостаточная информированность в отношении АГ. Около трети больных пессимистически оценивали перспективы лечения, отмечали побочные эффекты терапии, а также недостаточное внимание и поддержку со стороны медицинских работников. Гораздо реже отмечались проблемы возмещения денежных средств, потраченных в связи с болезнью, и проблемы, связанные с режимом дозирования [14].

Поскольку АГ и ИБС — хронические заболевания, требующие многолетнего лечения, важно учитывать влияние рекомендованной терапии на качество жизни (КЖ) больных в долгосрочной перспективе. Рекомендации, оказывающие существенное негативное влияние на КЖ, могут стать причиной полного отказа от лечения [15].

Еще один фактор, значимо влияющий на приверженность лечению — психоэмоциональный статус пациентов. Дезадаптивные синдромы, депрессивные, тревожно-депрессивные состояния ассоциированы с худшей приверженностью лечению у больных АГ и ИБС. Они также тесно связаны с нездоровым образом жизни — курением, нарушениями пищевого поведения, гиподинамией, избыточным употреблением алкоголя и других психоактивных веществ [16,17].

Факторы, связанные с терапией. На приверженность пациентов ССЗ лечению в значительной степени влияют характер рекомендованной терапии, в т.ч. конкретный выбор препаратов, их количество, кратность и схема приема, переносимость и эффективность.

Первый опыт больных ССЗ по приему рекомендованных препаратов во многом и надолго определяет отношение к терапии вообще. Поэтому выбор первого препарата очень важен.

По данным 10-летнего, ретроспективного, когортного исследования с участием 2325 больных АГ установлено, чаще прекращали лечение те пациенты, которые начинали с диуретиков (Д) и β -адреноблокаторов (БАБ) по сравнению с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистами кальция (АК). Напротив, более последовательно лечились больные, начинавшие с комбинированной терапии, а также те, кто лечился у кардиолога (в сравнении с участковыми врачами) [18].

Хорошая переносимость препарата — значи-

мый предиктор лучшей приверженности лечению. В многочисленных исследованиях установлено, что наибольшее постоянство в приеме антигипертензивных препаратов наблюдается у больных, получающих ингибиторы рецепторов ангиотензина II. Причина — в отличной переносимости препаратов этого класса, простом режиме дозирования, чаще всего однократном приеме в сутки [19].

Совокупный анализ большого числа научно-практических работ свидетельствует, что упрощение схемы приема лекарств увеличивает приверженность терапии [20].

Показано, что у больных АГ приверженность лечению увеличивается также на фоне приема фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Они имеют преимущества перед монотерапией в связи с большей эффективностью (из-за синергизма эффектов), лучшей переносимостью, взаимным устранением побочных эффектов, более простым режимом приема и более низкой стоимостью [21].

Считается, что ключевым из всех факторов, влияющих на приверженность лечению и ассоциированных с терапией, является наличие или отсутствие побочных эффектов. Однако это верно лишь частично. Жалобы пациентов на «побочные эффекты» на фоне приема плацебо свидетельствуют о типичном для многих пациентов субъективном неприятии медикаментозного лечения как такового, страхе по поводу вреда здоровью, который может нанести длительный прием лекарственных средств.

Факторы, связанные с заболеванием. Приверженность лечению тесно связана с характером и особенностями заболевания, которым страдает пациент. Совершенно очевидно, что приверженность тем ниже, чем более «молчалива», т.е. малосимптомна болезнь. Неудивительно, что низкая приверженность лечению в наибольшей степени типична для АГ, заболевания, которое в течение длительного времени может протекать без каких-либо клинических проявлений. Аналогичная ситуация отмечается с дислипидемией (ДЛП). Крайне низкая приверженность гиполипидемической терапии объясняется не только высокой ценой и возможными побочными эффектами препаратов, но и отсутствием у части пациентов клинической картины ДЛП, например, у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и не имеющих приступов стенокардии.

Чем больше отягощено клиническое состояние пациента, тем выше его приверженность лечению. Показано, что приверженность антигипертензивному лечению выше у больных АГ с сопутствующим сахарным диабетом (СД) [22].

Проспективные наблюдения за больными ССЗ показывают, что независимо от характера рекомендованной терапии, приверженность лечению снижается со временем, т.е. с увеличением стажа заболевания [22,23].

Факторы, связанные с врачами. Несоблюдение современных стандартов лечения ССЗ ассоциировано с высоким риском повторных кардиоваскулярных событий и смерти у пациентов. Примерно половина больных, перенесших повторный ИМ не получает аспирин, БАБ и гиполипидемическую терапию за период, прошедший после первого ИМ [24]. Напротив, лечение больных ИБС с острыми коронарными синдромами (ОКС) в соответствии с признанными Рекомендациями экспертов позволяет добиться существенного снижения отдаленной смертности [25]. Следование Рекомендациям позволяет стандартизовать качество и объем медицинской помощи, предоставляемой пациентам.

Хотя данные опросов показывают, что большинство врачей знакомы с национальными и международными рекомендациями по лечению ССЗ, практическая реализация их остается низкой [26]. Причины такого положения в настоящее время интенсивно изучаются; среди них: поверхностное знакомство врача с сутью рекомендаций, неприятие, несогласие с ними, инертность (верность привычной терапевтической тактике), отсутствие в лечебном учреждении или в системе здравоохранения в целом необходимых предпосылок для реализации рекомендаций. Многие врачи считают практическую реализацию рекомендаций затруднительной по экономическим причинам — лечение в соответствии с современными стандартами приводит к увеличению стоимости, что, по их мнению, неприемлемо для большинства больных [27].

Не только в России, но и за рубежом, имеет место проблема низкой преемственности между медицинскими службами разных уровней. Исследования показывают, что рекомендации, данные больным ССЗ в стационаре, не всегда адекватно применяются участковыми/семейными врачами: корректируются дозы препаратов, одни препараты (более эффективные) заменяются на другие (менее эффективные), часть препаратов отменяется вообще [28]. Особенно плохо обстоит дело с предоставлением врачами информации и рекомендаций по ФР ССЗ. Скорее правилом, чем исключением, является отсутствие в амбулаторных картах или историях болезни пациентов с ССЗ сведений об имеющихся у них ФР и рекомендациях врача по снижению уровня этих ФР. Невозможность предоставления рекомендаций по ФР врачи в большинстве своем объясняют нехваткой времени, отсутствием интереса к данной теме у пациентов, а также низкой приверженностью больных немедикаментозным мероприятиям. Однако исследования показывают, что ключевую роль здесь играют недостаточный уровень знаний по ФР самих врачей, отсутствие навыков профилактического консультирования по вопросам питания, двигательной активности, отказу от курения, управлению стрессом и т.д., а также навыков повышения мотивации пациентов к изме-

нению образа жизни и многолетнему, фактически пожизненному, лечению [29].

Показано, что определенное влияние на качество лечения больных ССЗ оказывают специализация, стаж и даже пол и возраст врача, а также тактика ведения кардиологических больных, принятая в конкретном лечебном учреждении [30].

Соответствие реальной клинической практики современным стандартам лечения. Целый ряд крупных исследований последнего десятилетия свидетельствуют, что в развитых странах отчетливо прослеживается положительная динамика в отношении соответствия рутинной практики современным стандартам лечения больных АГ и ИБС.

В 1995-1996гг в 9 европейских странах выполняли исследование EUROASPIRE I (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) (n=3569), в 2000-2001гг в 15 европейских странах — EUROASPIRE II (n=5556) [31]. Целью этих международных, многоцентровых исследований была сравнительная оценка качества лечения на отдаленном этапе больных ИБС, перенесших ИМ, ОКС, баллонную ангиопластику или операцию аортокоронарного шунтирования. Выявлена положительная тенденция в плане назначения препаратов с доказанной прогностической эффективностью — БАБ, ИАПФ, и, особенно, гиполипидемических средств. Если в EUROASPIRE I гиполипидемическую терапию получали 32% больных, то в EUROASPIRE II их было в 2 раза больше (63%). В результате число пациентов с ДЛП снизилось с 86% до 59%. При этом > 45% больных с сопутствующей АГ достигали целевых уровней АД. Справедливости ради надо отметить, что динамика по кардиоваскулярным ФР оказалась не столь оптимистичной: значительно увеличилось число пациентов с ожирением (с 25% до 33%), несколько возросло число курильщиков (с 19% до 21%) и больных СД (с 18% до 22%).

Позитивные сдвиги в отношении рациональности фармакотерапии ИБС, осложненной ИМ, зафиксированы и в национальных европейских исследованиях, в частности в Испании. В крупном, многоцентровом исследовании, проведенном в два этапа с разницей в 4 года (в 1997 и 2002 гг) установлено увеличение частоты назначения БАБ с 34% до 45%, ИАПФ с 33% до 46%, а также, как и в EUROASPIRE II, — частоты использования гиполипидемических препаратов с 7% до 31% [32].

Сходные тенденции имели место и в Германии. Анализ трех регистров ИМ MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction), MIR (Myocardial Infarction Registry) и ACOS (Acute COronary Syndrom Registry), проведенных в этой стране в период между 1994-2001гг, показал, что назначение БАБ при выписке из стационара выросло с 49% до 80%, ИАПФ с 45% до 65% и гиполипидемических препаратов с 10% до 67% [33].

В России проблема соответствия реальной клинической практики Международным рекомендациям и рекомендациям Всероссийского общества кардиологов (ВНОК), а также оценка приверженности пациентов этим рекомендациям изучалась не столь широко и последовательно, как в европейских странах. Однако ряд проведенных исследований выявил тревожную картину.

Проведенное в 2000г исследование АРГУС (Артериальная Гипертония У лиц Старших возрастных групп), касавшееся качества лечения пожилых больных АГ (n=1300) показало: 64% врачей имеют неправильные представления о диагностических критериях АГ; каждый пятый врач не знает о равноценности диагностических критериев систолического и диастолического АД для диагностики заболевания. При этом по признанию врачей они чаще всего назначали больным ИАПФ (65%), Д (41%) и АК, в основном короткодействующие дигидропиридины (24%). Выявляемость модифицируемых ФР и дача рекомендаций по ним не соответствовали должным [34].

Еще одно фармакоэпидемиологическое исследование АГ ПИФАГОР (Первое исследование фармакоэпидемиологии артериальной гипертензии ограниченное Россией) было проведено двумя годами позже. На основании анкетного опроса 530 врачей исследователи пришли к выводу, что терапевты и кардиологи чаще всего используют для лечения АГ ИАПФ (32%), БАБ (27%), Д (22%) и АК (15%) [35].

Качество лечения хронической ИБС оценивалось в российской части европейского исследования АТР (Angina Treatment Pattern). В исследование были включены 1653 больных ИБС стабильного течения из 17 регионов РФ. Исследование выявило широкую распространенность у больных ФР ИБС: АГ (82%), гиперхолестеринемии (78%), избыточной массы тела (75%), курения (21%). Медикаментозные рекомендации относительно соответствовали стандартам в отношении аспирина (87%), ИАПФ

(77%), БАБ (68%). Одновременно обращает на себя внимание чрезвычайно широкое использование нитратов (87%), очень низкая для данной категории больных частота применения статинов (11%), а также факт назначения препаратов в подпороговых дозах в 52% случаев [36].

По данным Российского регистра ОКС, в который были включены 1394 больных с ОКС без подъема сегмента ST и 1412 больных — с подъемом ST, имело место несоответствие рекомендаций современным стандартам лечения как в острой фазе заболевания, так и при выписке из стационара. В частности установлено, что гиполипидемические препараты при выписке были рекомендованы лишь 15% больных с ОКС без подъема сегмента и 12% больных с подъемом ST [37,38].

Перечисленные исследования внесли очень весомый вклад в понимание современной ситуации с лечением и вторичной профилактикой АГ и ИБС в России, несмотря на то, что некоторые из них имели ряд методологических ограничений. В частности, результаты части исследований основывались на декларируемых врачами сведениях о назначении тех или иных препаратов или даче рекомендаций по ФР. Как показывает опыт, эти данные не всегда коррелируют с действительно предоставленными пациентам рекомендациями. Единственным способом объективизировать картину является одновременное включение в исследование врачей и их пациентов.

Учитывая вышеизложенное в августе-октябре 2006г под руководством Президента ВНОК, академика РАМН Оганова Р.Г. в 20 городах РФ проведено новое, крупномасштабное исследование по оценке качества лечения АГ и ИБС и приверженности больных врачебным рекомендациям — «Регулярное Лечение И профилактика (РЕЛИФ) — ключ к улучшению ситуации с ССЗ в России». Результаты исследования будут представлены в одном из ближайших номеров журнала.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А. и др. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профил забол укреп здор 2002; 2: 3-7.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК 2004.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России. Кардиоваск тер профил 2005; 3(1): 4-9.
4. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO, Geneva, 2003.
5. Hamilton G.A. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. Eur J Cardiovase Nurs 2003; 2(3): 219-28.
6. Neutel JM, Smith D.H. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. J Clin Hypertens 2003; 5(2): 127-32.
7. Dusing R. Adverse events, compliance, and changes in therapy. Curr Hypertens Rep 2001; 3(6): 488-92.
8. Paramore LC, Halpern MT, Lapuerta P, et al. Impact of poorly controlled hypertension on healthcare resource utilization and cost. Am J Manag Care 2001; 7(4): 389-98.
9. Youssef RM, Moubarak II. Patterns and determinants of treatment compliance among hypertensive patients. East Mediterr Health J 2002; 8(4-5): 579-92.
10. Jokisalo E, Enlund H, Halonen P, et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy. Blood Press 2003; 12(1): 49-55.
11. Ragot S, Sosner P, Bouche G, et al. Appraisal of the knowledge of hypertensive patients and assessment of the role of the pharmacists in the management of hypertension: results of a regional survey. J Hum Hypertens 2005; 19(7): 577-84.
12. Svensson S, Kjellgren KI, Ahlner J, et al. Reasons for adherence with antihypertensive medication. Int J Cardiol 2000; 76(2-3): 157-63.

13. Werlemann BC, Offers E, Kolloch R. Herz. Compliance problems in therapy resistant. *Hypertension* 2004; 29 (3):271-5.
14. Jokisalo E, Kumpusalo E, Enlund H, et al. Patients' perceived problems with hypertension and attitudes towards medical treatment. *J Hum Hypertens* 2001; 15(11): 755-61.
15. Nunes MI. The relationship between quality of life and adherence to treatment. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3(6): 462-5.
16. Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. *Кардиология* 2002; 4: 86-91.
17. Kim MT, Han HR, Hill MN, et al. Depression, substance use, adherence behaviors, and blood pressure in urban hypertensive black men. *Ann Behav Med* 2003; 26(1): 24-31.
18. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005; 23(11): 2101-7.
19. Yiannakopoulou ECh, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, et al. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(3): 243-9.
20. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004804.
21. Ruzicka M, Leenen FH. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs* 2001; 61(7): 943-54.
22. Perreault S, Lamarre D, Blais L, et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann Pharmacother* 2005; 39(9): 1401-8.
23. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004; 328(7433): 204.
24. McCormick D, Gurwitz JH, Lessard D, et al. Use of aspirin, beta-blockers, and lipid-lowering medication before recurrent acute myocardial infarction: missed opportunities for prevention? *Arch Intern Med* 1999; 6: 561-7.
25. Allen LA, O'Donnell CJ, Giugliano RP, et al. Care concordant guidelines predicts decreased long-term mortality in patients with unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93(10): 1218-22.
26. Chabot I, Moisan J, Gregoire JP, et al. Pharmacist intervention program for control of hypertension. *Ann Pharmacother* 2003; 37(9): 1186-93.
27. Wang L. Physician-related barriers to hypertension management. *Med Princ Pract* 2004; 13(5): 282-5.
28. Leibovitz E, Hertsog D, Oren S, et al. Lack of treatment continuance: an obstacle for controlling blood pressure. *Harefuah* 2005; 144(7): 467-70, 528, 527.
29. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. *Blood Press* 2001; 10(2): 62-73.
30. Neutel J, Smith D. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 127-32.
31. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. *Europ Heart J* 2001; 22: 554-72.
32. De Velasco JA, Cosin J, Lopez-Sendon JL, et al. Nuevos datos sobre la prevencion secundaria del infarcto de miocardio en Espana. Resultados del estudio PREVERSE II. *Rev Esp Cardio* 2002; 55: 801-9.
33. Gitt AK, Wienbergen H, Schiele R, et al. Improvement in acute care of myocardial infarction in clinical practice 1994 – 2001 resulted in a 28% reduction of hospital mortality. *Eur Heart J* 2002; 4(Suppl): 401.
34. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А. и др. Представления об артериальной гипертензии у пожилых и реальная клиническая практика в России (Результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). *Кардиология* 2001; 11: 14-20.
35. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (ПИФАГОР). *Кардиология* 2003; 11: 23-6.
36. 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: 6-10.
37. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST. *Кардиология* 2003; 12: 23-36.
38. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST. *Кардиология* 2004; 4: 4-13.

Поступила 07/12-2006

Принята к печати 21/12-2006

Воплощение идеи вторичной профилактики коронарной болезни сердца в реальной практике

Д.М. Аронов, О.Ю. Соколова, Л.А. Гутковская

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

Implementing principles of coronary heart disease secondary prevention into real-world clinical practice

D.M. Aronov, O.Yu. Sokolova, L.A. Gutkovskaya

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

Статья посвящена обзору по проблеме отношения практических врачей к выполнению программ вторичной профилактики коронарной болезни сердца. На примере крупных клинических трайлов показано, что в большинстве стран происходят позитивные изменения в выполнении мер по вторичной профилактике. В работах о выполнении программ вторичной профилактики в России имеет место несоответствие практики мировым стандартам. В частности, российские врачи используют низкие дозы препаратов стратегического назначения, редко (17%) рекомендуют пациентам гиполипидемическую терапию.

Ключевые слова: вторичная профилактика, коронарная болезнь сердца, медикаментозные средства, немедикаментозные методы, методические рекомендации.

The article is focused on practitioners' attitude towards clinical implementation of coronary heart disease secondary prevention programs. Using large-scale clinical trials' results, it is demonstrated that in most countries, secondary prevention measures are gradually improving. Russian secondary prevention programs are characterized by a substantial divide between clinical practice and international standards. In particular, Russian physicians use low doses of strategically important agents, and rarely recommend lipid-lowering therapy to their patients (17%).

Key words: Secondary prevention, coronary heart disease, pharmaceutical agents, non-pharmaceutical methods, methodical recommendations.

Общеизвестно, что в большинстве западных стран в последние десятилетия удалось добиться впечатляющего снижения смертности от коронарной болезни сердца (КБС) и прочих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [60]. Во многом эти успехи обусловлены не столько достижениями в разработке новых, в т.ч. высокотехнологичных, методов лечения, сколько внедрением комплексных программ первичной и вторичной профилактики. Основным инструментом реализации этих программ в странах Запада стали разрабатываемые профессиональными сообществами на основании принципов доказательной медицины практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тех или иных состояний.

В одном из общепризнанных документов, посвященных стабильным формам КБС, — рекоменда-

циях по лечению стабильной стенокардии American Heart Association/American College of Cardiology (АНА/АСС) [32,33] заявлено, что лечение КБС преследует две основные цели:

— предотвращение инфарктов миокарда (ИМ) и смерти больных и, таким образом, увеличение продолжительности жизни, т.е. собственно вторичная профилактика, и

— ликвидацию симптомов заболевания и, соответственно, улучшение качества жизни (КЖ), т.е., в традиционном понимании, симптоматическая терапия.

Приоритетным является первое направление. Это означает, что при наличии двух альтернативных вмешательств, каждое из которых считается достаточно эффективным в отношении ликвидации сте-

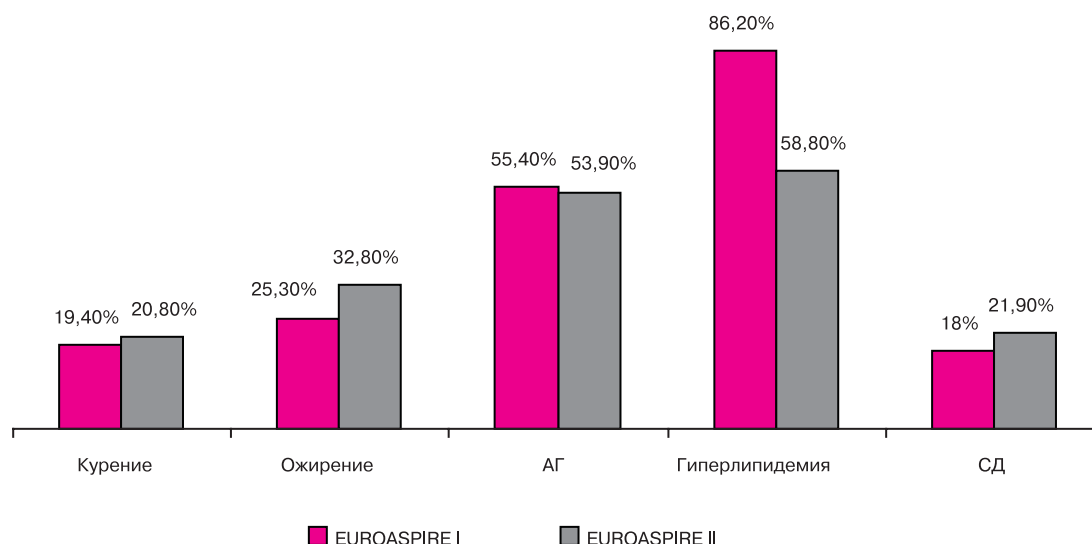


Рис. 1. Распространенность основных ФР у больных КБС по данным исследования EUROASPIRE I и II.

нокардии как симптома, в первую очередь следует выбрать то, которое с большей вероятностью даст выигрыш в отношении выживаемости. Классический пример: больной со стенозом основного ствола левой коронарной артерии (КА) должен быть прооперирован (класс I, уровень доказанности А), даже если стенокардия удовлетворительно контролируется медикаментозно [32,33].

Несмотря на достигнутые успехи, уровни заболеваемости [66] и смертности больных КБС [33,65,75], а также размеры создаваемого этим заболеванием экономического бремени [33,62], остаются неприемлемо высокими. Это обусловило в странах Запада значительную распространенность исследований для изучения качества оказания медицинской помощи. При этом наиболее часто критериями адекватности лечения служат соответствие его принятым рекомендациям и частота использования вмешательств с доказанным положительным влиянием на прогноз.

В целом приверженность врачей рекомендациям в области кардиологии достаточно высока и составляет в среднем 63,6% [39], что превышает соответствующие показатели для всех прочих областей медицины. Тем не менее, результаты многочисленных работ, направленных на изучение реальной практики лечения больных КБС во всем мире, показывают, что она далека от идеала.

EUROASPIRE I и другие исследования фармакотерапии 80-х – первой половины 90-х гг. Классическим примером изучения качества лечения больных КБС является программа EUROASPIRE I (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events I) [23,25], прошедшая в 1995-1996 гг в 9 европейских странах (Чехия, Финляндия, Франция, Германия, Венгрия, Италия, Нидерланды, Словения и Испания). В каждой из стран были включены по 400 пациентов с подтвержденной

КБС: перенесших ИМ, эпизод нестабильной стенокардии (НС), операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) или баллонную ангиопластику. Учитывались демографические показатели, продолжительность коронарного анамнеза, наличие семейной предрасположенности к КБС, сахарного диабета (СД), проводимая терапия, курение (путем определения концентрации СО в выдыхаемом воздухе), индекс массы тела (ИМТ), величина артериального давления (АД) и липидный профиль (ЛП) крови. Таким образом, в отличие от многих других исследований, оценивалась и фактическая эффективность назначенного лечения. В результате была выявлена значительная распространенность коронарных факторов риска (ФР), в т.ч. модифицируемых, и, соответственно, большой потенциал для вторичной профилактики (рисунок 1). Анализ проводимой терапии (рисунок 2) показал наличие значительных резервов для назначения препаратов профилактического действия, в особенности β-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и статинов. Эффективность терапии была достаточно низкой: из всех получавших антигипертензивную терапию – какие-либо антигипертензивные препараты, не обязательно с целью снижения АД, принимали 84,1% пациентов, целевого уровня АД достигли лишь 43,8% больных. Аналогично целевые уровни липидов крови на фоне гиполипидемических препаратов у 32% больных были получены лишь в 20,9% случаев. При этом повторная обработка замороженных образцов плазмы, предпринятая впоследствии для адекватного сравнения результатов двух исследований EUROASPIRE, показала, что этот показатель был даже завышен.

В других исследованиях приблизительно того же времени также имела место недостаточная частота назначения препаратов профилактической

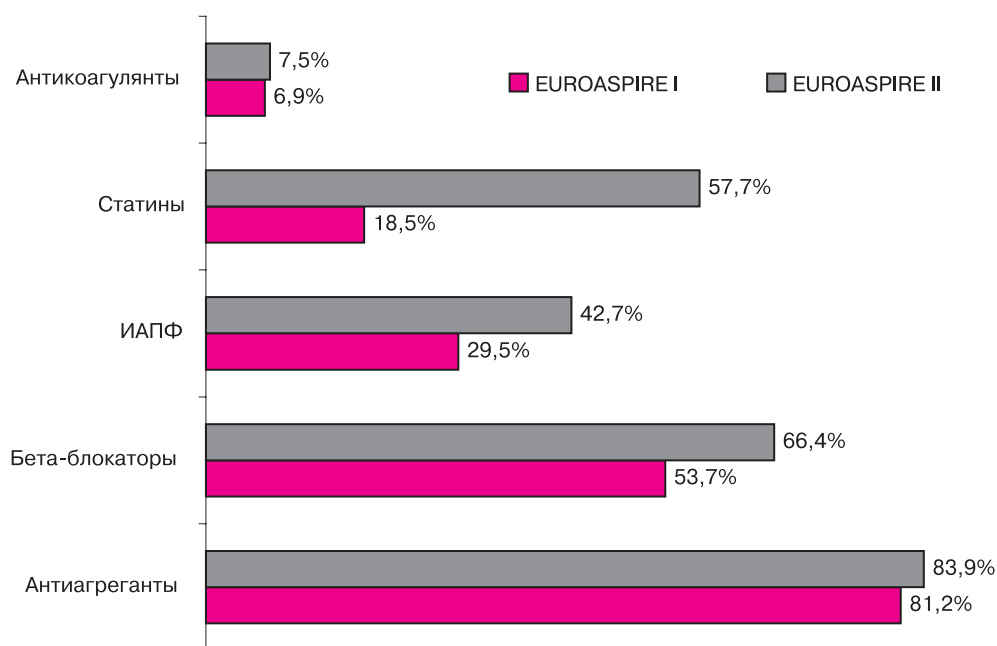


Рис. 2 Частота назначения больным КБС препаратов профилактического действия по данным исследований EUROASPIRE I и II.

направленности, зачастую в значительной степени. Частота назначения аспирина колебалась в пределах 60-70% во Франции (исследования EPPI — Etude de prescription postinfartus [10] и EPPI II [11]), Испании [14,53], США [7]. В исследовании EPPI II БАБ назначались постинфарктным больным в 67,4% случаев, при этом встречаются и более низкие цифры: 45% в Испании [14], 25% в Германии [41].

Проблема внедрения относительно новых препаратов. Закономерно, что исследования 1980-90гг выявляли низкую частоту назначения пациентам относительно новых для того времени классов препаратов — ИАПФ и статинов. По данным Второго национального регистра ИМ США [6], в 1994-96гг ИАПФ использовали у больных ИМ в 25% и 30,7% случаев, соответственно; несколько чаще (42,6%) при наличии признаков сердечной недостаточности (СН) или сниженной фракции выброса (ФВ). В Германии по результатам анализа, объединяющего два регистра REG-MI (Patients records of cardiac rehabilitation clinics) и KORA (Cooperative Health Research in the Region Augsburg), этот класс препаратов применяли у постинфарктных больных с признаками дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в 62% (REG-MI) и 45% (KORA). При этом назначаемые дозировки были существенно ниже целевых: $40 \pm 4\%$ от целевой дозы для REG-MI и $23 \pm 3\%$ для KORA [28].

В 1995-1996гг в Миннесоте гиполипидемические препараты назначались только 37% больных КБС с гиперлипидемией (ГЛП), при этом в половине случаев на фоне лечения ЛП не контролировался [52]. Из тех же, кому этот анализ проводился, целевых уровней по действовавшим тогда рекомендациям NCEP-ATP II (National Cholesterol Education

Program Adult Treatment Panel II) достигли лишь 15%. Схожие результаты продемонстрированы в исследовании, проведенном в рамках Национальной программы контроля качества США [73]. Согласно анализу амбулаторных карт 48586 больных КБС, ЛП крови определяли ежегодно лишь у 44% пациентов, липид-снижающую терапию получали 39%, а целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) достигли только 25% больных. Несколько большая эффективность липид-снижающей терапии была показана в исследовании L-TAP (The Lipid Treatment Assessment Project) [63]: из 4888 больных, лечившихся гиполипидемическими препаратами под наблюдением врачей первичного звена, целевых уровней ЛНП достигли 38%. Однако в подгруппах с более высоким риском, а значит с достижением более низких целевых уровней ХС, процент достигших цели был ниже. Еще одна американская работа была посвящена непосредственно выполнению врачами рекомендаций NCEP-ATP II [31]. Анализ 225 историй болезни пациентов, госпитализированных в отделение коронарной патологии в 1996г, показал, что при наличии показаний к липид-снижающей терапии препарат не получали 36% больных в стационаре и 46% при выписке. Низкая распространенность гиполипидемической терапии отмечалась в Дании [8]: даже после успешного внедрения национальных рекомендаций и появления государственной дотации на эту группу лекарств, частота их назначения при КБС составляла только 8,1%, а по другим данным в подгруппе постинфарктных больных с ГЛП — 39% [50].

Впрочем, со временем отмечено появление благоприятной тенденции. Французские исследо-

ватели, например, наблюдали учащение применения липид-снижающих средств и ИАПФ у больных с постинфарктным кардиосклерозом [38].

Ведение групп высокого риска. При анализе качества оказания медицинской помощи нередко обнаруживают парадокс, когда в группах повышенного риска, где лечение должно дать максимальный эффект, оно проводится значительно менее агрессивно или совсем отсутствует. Это явление касается пожилых пациентов, больных с СН, сопутствующим СД, женщин и затрагивает практически весь спектр улучшающих прогноз технологий. Больные > 70 лет получали реперфузионную терапию при ИМ на 22% реже, чем более молодые пациенты [16]. В исследовании [13] пожилые пациенты, а также больные с сопутствующими артериальной гипертензией (АГ) и СН реже получали после АКШ аспирин и статины. Более редко назначали пожилым больным ИМ аспирин, БАБ, тромболитики и статины даже при отсутствии противопоказаний [77]. Только 27% пожилых больных КБС без противопоказаний назначали БАБ [56]. При СН на фоне КБС реже определяются уровни липидов крови (53% vs 69%) и реже назначаются липид-снижающие препараты (36% vs 52%), независимо от исходного уровня липидов [73,74]. При этом особенно низкой частота назначения лечения была у пожилых больных с СН, т.е. в самой уязвимой группе. Это касается и больных с острой недостаточностью кровообращения. Исходя из данных немецкого регистра MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute myocardial infarction Study) [30], больным с повторными ИМ, клиническими признаками СН или кардиогенным шоком реже проводили реваскуляризацию в остром периоде, а при выписке реже назначали аспирин.

Больные СД при ИМ реже получали тромболитическую терапию (25% vs 43%), аспирин (76% vs 85%) и БАБ (41% vs 53%) [51]. В исследовании [61] также отмечается более низкая частота назначения БАБ больным ИМ при сопутствующем СД, а также при повторных ИМ. В Финляндии больным с острыми коронарными синдромами на фоне СД реже проводили коронароангиографию (32% vs 45%; $p < 0,05$), назначали антагонисты IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов и статины несмотря на то, что помимо СД у этих больных имели место и другие ФР — пожилой возраст, АГ, атеросклероз периферических артерий, депрессия сегмента ST на электрокардиограмме и повышение уровня тропонинов [79].

Сообщают о более низкой частоте назначения аспирина женщинам и лицам > 80 лет [71]. Женщинам и пожилым больным после ИМ также реже прописывали статины [50]. По результатам опроса по Интернет врачи общей практики и кардиологи склонны, несмотря на равный расчетный риск, относить женщин к категории более низкого риска, чем мужчин, и, соответственно, реже рекомендо-

вать им коррекцию образа жизни и профилактические медикаменты, в частности, аспирин [58].

Немедикаментозные методы борьбы с ФР. Ситуация с немедикаментозными методами воздействия на коронарные ФР выглядит более напряженной, чем проблема лекарственной терапии. Несмотря на то, что отказ от курения, гипополипидемическая диета и физические тренировки (ФТ) включены в рекомендации по лечению стабильной стенокардии АНА/АСС в качестве одного из компонентов базисной терапии [32], врачи достаточно редко дают больным соответствующие рекомендации и еще реже предоставляют им профессиональную помощь. 48% опрошенных врачей общей практики давали рекомендации по питанию только 5% своих пациентов, а 28% — только 10% [43]. Среди препятствующих им моментам наиболее часто назывались: отсутствие профессиональной подготовки в сфере диетологии, недостаток времени и отсутствие по мнению врачей соответствующей мотивации у больного. Показательны результаты телефонного опроса, проведенного в 1990г под эгидой Национального Института Сердца, Легких и Крови США и охватившего 1600 врачей и 4000 взрослых американцев [68]. В то время как > 90% врачей утверждали, что рекомендуют гипополипидемическую диету уже при уровне общего ХС 200-219 мг/дл, исходя из отзывов их потенциальных пациентов, ЛП определяли только у 65% из них, а диету рекомендовали только 9%. По данным другого, более позднего американского опроса, 75% семейных врачей были согласны с тем, что они должны регулярно пациентам рекомендовать соответствующее потребление жиров и холестерина, однако, только 50% были согласны с необходимостью давать разъяснения по поводу энергетической ценности рациона, потребления натрия и ФТ. Только 50% врачей были готовы направить своего пациента к диетологу [70]. Низкая готовность направить больного к специалисту с целью коррекции имеющихся ФР является общей проблемой и касается не только питания [36], но и курения [34,47,54], а также ФТ [15].

Если большинство курильщиков утверждает, что в случае решения об отказе от этой привычки рекомендация врача будет для них очень весомым аргументом [2], то врачи чаще убеждены [54] в низкой эффективности рекомендаций по отказу от курения. Не удивительно, что даже те врачи, которые рекомендуют своим пациентам бросить курить, нередко ограничиваются формальной устной рекомендацией. В относительно недавнем (2004г) исследовании врачи достаточно часто задавали больным вопрос о курении (65,4%) и рекомендовали бросить ответившим положительно (84%), но регулярно помогали лишь 17,6% опрошенных. При этом никотин-заместительную терапию назначали только 12,9% врачей, а бупропион — 10,7%; только 16,3% врачей давали больным письменные информацион-

ные пособия и лишь 14,7% направляли их к специалистам [34].

Аналогично, простой формальностью нередко остаются рекомендации по повышению физической активности (ФА). По данным опроса большинство австралийских врачей просто рекомендует своим пациентам больше ходить [15].

В целом по результатам европейского исследования REACT (Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment survey), терапевты не занимаются обсуждением ФР и необходимого изменения образа жизни в случаях недостатка времени, большого количества больных на приеме, а также, если у них возникает ощущение, что пациент их не слушает или не понимает. Вероятность проведения мероприятий по вторичной профилактике снижается при наличии сопутствующих заболеваний и психических расстройств. В то же время, несмотря на реальность проблемы занятости врачей, краткие рекомендации по изменению образа жизни в действительности отнимают не так уж много времени [44]. По данным исследования АСТ (The activity counseling trial), краткие рекомендации по профилактике гиподинамии, включавшие оценку уровня ФА в настоящее время, информацию о рекомендуемой степени активности и направления к специалисту по лечебной физкультуре, отнимали у терапевтов от 3-4 (46%) до 5-6 минут (83%), и 63% врачей заявили, что продолжительность приема практически не изменилась [1].

Более поздние исследования. Разумеется, с течением времени, ростом доказательной базы и информированности врачей степень внедрения современных рекомендаций повышается, и реальная практика приходит в большее соответствие с принципами доказательной медицины. В тех случаях, когда этот процесс активно поддерживается крупными, профессиональными сообществами или государством, были достигнуты значительные успехи. Проект ACC по внедрению в практику рекомендаций по лечению ИМ, обеспечил достоверное увеличение использования аспирина и ИАПФ, а также частоты рекомендаций по отказу от курения и гипопищевой диеты [55]. В ходе испанского образовательного проекта САМ для врачей, посвященного вторичной профилактике, направленного на повышение качества помощи постинфарктным больным, достоверно повысились частота скрининга в отношении основных ФР, назначения статинов при выписке с 68,6% до 81,4%, дачи рекомендаций по отказу от курения с 60,1% до 72,2% и ФТ с 58,3% до 67,4% [59].

Яркой иллюстрацией успешного участия государства в реализации задач профилактической кардиологии может служить программа по борьбе с курением, реализующаяся с 2002г в г. Нью-Йорк [29]. На момент ее запуска курили ~ 22% населения города. Программа включала: значительное повышение стоимости сигарет за счет роста налогообложения;

объявление всех учреждений, включая бары и рестораны, зонами свободными от курения; рассылку всем практикующим врачам независимо от специализации соответствующих клинических рекомендаций; бесплатную программу никотин-заместительной терапии; информационную кампанию в СМИ. В результате за год число курильщиков уменьшилось на 11% ($p=0,0002$), и эта тенденция прослеживалась у обоих полов, во всех возрастных и этнических группах. Даже не бросившие курить ньюйоркцы сократили потребление сигарет, а число курящих > 10 сигарет в день снизилось на 22,5%. Попытки бросить курить предприняли > 50% курильщиков.

Улучшение качества медицинской помощи больным КБС, отмеченное в течение последнего десятилетия, не замедлило сказаться на прогнозе заболевания. По данным анализа трех немецких регистров ИМ: MITRA, MIR (Myocardial Infarction Registry) и ACOS (Acute Coronary Syndrome Registry), за период 1994-2001гг, увеличение частоты назначения БАБ (79,8% vs 49,4%), ИАПФ (65,3% vs 44,6%), статинов (66,7% vs < 10%), а также выполнение первичной ангиопластики (30,9% vs 8,8%) позволили снизить госпитальную смертность на 28% [35].

Однако, несмотря на значительные позитивные результаты, полученные в современных работах стран Запада, остаются существенные резервы для улучшения качества помощи больным КБС. В первую очередь следует упомянуть исследование EUROASPIRE II, проведенное в 1999-2000гг на сходной популяции больных с использованием метода обследования, аналогичного EUROASPIRE I [23,24]. При сравнении результатов двух исследований оказалось, что распространенность ФР даже увеличилась (рисунок 1), в частности это касается курения особенно среди молодых больных и женщин, а также ожирения и СД. Распространенность АГ практически не изменилась; несмотря на рост числа больных, получающих антигипертензивные препараты с 84,1% до 85,6%, процент случаев достижения целевых уровней АД на фоне терапии остался практически неизменным — 43,8% и 45,4%. Что касается ГЛП, был достигнут настоящий прорыв: общее число больных с высоким содержанием ХС сократилось с 86,2% до 58,8%, и эта тенденция касалась всех уровней ГЛП. При этом частота достижения целевых значений ЛП выросла с 20,9% до 49,2% больных. Достигнуто это за счет широкого распространения гиполипидемических препаратов, в основном статинов, которые в исследовании EUROASPIRE II получали уже 62,9% пациентов. Положительная динамика отмечена в частоте назначения других лекарств профилактической направленности: применение БАБ выросло до 66,4%, ИАПФ — до 42,7%; частота назначения антиагрегантов оставалась достаточно высокой в обоих исследованиях — 81,2% и 83,9%.

В целом, при анализе результатов двух программ EUROASPIRE обращает на себя внимание сочетание относительно высоких уровней назначения медикаментов с целью профилактики и сохраняющейся широкой распространенности модифицируемых ФР, в особенности курения и ожирения. Отчасти увеличение частоты их распространения можно объяснить произошедшими социальными изменениями или связать с проблемой приверженности больных лечению, однако значительная часть ответственности лежит на врачах. Большая часть включенных в EUROASPIRE II пациентов с КБС не получало никакой профессиональной помощи в отношении изменения образа жизни [24]. Анализ применявшейся антигипертензивной терапии показал, что препараты нередко назначались в стартовых дозах, которые впоследствии не титровались; имелись резервы в отношении комбинирования препаратов. Несмотря на достигнутые успехи, остаются резервы для лечения ГЛП, т.к. более половины больных все еще не достигают целевых уровней, а 37,1% — вообще не получает никакой липид-снижающей терапии. Вероятно, решение этой проблемы кроется в более адекватном дозировании лекарственных средств: три наиболее популярных в Англии статина — симвастатин, правастатин и аторвастатин — назначаются в одной и той же средней дозе 20 мг/сут, что совершенно не соответствует их сравнительной эффективности [81].

Сходные или худшие результаты были получены в более мелких исследованиях. В Испании были проведены похожие на EUROASPIRE I и II программы PREVESE (Secondary prevention of myocardial infarction in Spain) и PREVESE II [20,21], также продемонстрировавшие положительную динамику охвата постинфарктных больных БАБ — с 33,5% до 45,1%, ИАПФ — с 32,5% до 46,4% и, особенно, липид-снижающими препаратами — с 6,7% до 30,5%. В отличие от общеевропейских данных, в Испании уменьшилось количество курящих — с 46,1% до 35,4%. В целом, аспирин или другие антиагреганты назначались 89% больных в Греции [64], 95% в Турции [22], 90% в Германии (регистр MITRA) [30], 80% в Австралии [13], 38% в США согласно регистрам NDTI (the National Disease Therapeutic Index) и NAMCS (The National Ambulatory Medical Care Survey) [72]. Здесь, правда, следует оговориться, что в США аспирин является безрецептурным препаратом и, соответственно, может не входить в списки назначений, представляемые страховым компаниям, так что последняя цифра, скорее всего, является заниженной [49]. Частота назначения БАБ в этих исследованиях колебалась от 36-40% [13,72] до 61-70,9% [4,64], ИАПФ — от 33% [64] до 41-42% [13,22], гиполипидемических препаратов — от 28% [64] до 64% [13]. В тех случаях, когда достижение целевых значений ЛП учитывалось, разброс значений составлял от 21% [64] до 40% и 61%, соответственно, у

мужчин и женщин из OHS (Oslo Health Study) 2000-2001гг [76].

В относительно более поздних работах, несмотря на общие благоприятные тенденции, достаточно часто встречается указание на снижение частоты назначения с целью профилактики препаратов с течением времени после исходного клинического ухудшения. Больным ИМ аспирин и БАБ назначались при выписке в > 90% случаев, ИАПФ — в 50%, гиполипидемические препараты — в 21% случаев. Через 24 месяца аспирин продолжали получать 88% больных, БАБ — 71%, ИАПФ — 43%. Число больных, лечившихся статинами, выросло недостоверно [57].

Факторы, влияющие на качество оказания медицинской помощи. В целом, принято считать, что качество лечения кардиологических больных, соответствие назначений принятым стандартам, выше у узких специалистов-кардиологов, чем у семейных врачей и терапевтов [49]. Участие кардиолога в ведении больных с СН (минимум два визита) достоверно снижало риск их смерти (ОР 0,62; ДИ 0,42-0,93; $p=0,02$), несмотря на более низкую исходную ФВ в этой группе [3]. Существуют аналогичные данные в отношении больных КБС без признаков СН [13,17,37,46]. Впечатляет влияние традиций конкретного лечебного учреждения: в 1995-1998гг во Франкфуртском университетском госпитале статины при КБС назначались в 34-40% случаев уже при первом визите, а в дальнейшем частота их применения возрастала до 63-79%, несмотря на то, что больных наблюдали только врачи общей практики [40]. Наряду с положительными существуют и отрицательные примеры. Недостаточное назначение БАБ четко ассоциируется с традициями той или иной больницы [61]. Разная частота назначения липид-снижающих препаратов больным КБС с СН существует в различных географических регионах [74].

Помимо влияния специализации лечащего врача и типа лечебного учреждения, в литературе описан ряд характеристик врача, ассоциирующихся с лучшей его приверженностью современным стандартам [5,9,12,18,19,26-28,42,45,48,66,67,69,78,80], перечисленных в таблице 1.

Реальная практика ведения больных КБС в России. В последнее время стали публиковать результаты российских исследований, посвященных качеству лечения больных КБС в реальной практике. Самое известное из них, АТР (Angina Treatment Pattern), было проведено под эгидой Европейского кардиологического общества в 17 регионах России с участием 1653 пациентов [82-85]. Исследование выявило широкую распространенность коронарных ФР: семейную предрасположенность — у 48,03% больных, АГ — у 81,67%, СД — 15,1%, избыточную МТ — у 74,7%, гиподинамию — у 54,8%. ГЛП наблюдали у 75% от тех пациентов, которым определяли ЛП, курить продолжали 21,2% боль-

Таблица 1

Факторы, ассоциирующиеся с лучшей приверженностью врача практическим рекомендациям

Лучшее знание	Лучшее отношение	Лучшее выполнение
Молодой возраст	Молодой возраст	Молодой возраст
Женский пол	Женский пол	Женский пол
Недавнее получение медицинского образования	Недавнее получение медицинского образования	Недавнее получение медицинского образования
Наличие сертификата специалиста	Большая длительность постдипломного образования	Большая длительность постдипломного образования
Окончание ординатуры	Работа в крупных городах	Работа со страховыми компаниями
Знакомство с оригинальным текстом рекомендаций	Небольшая рабочая нагрузка	Групповая практика
Отсутствие частной практики	Фиксированный заработок	Большая рабочая нагрузка
	Отсутствие частной практики	Работа в крупных городах
	Членство в профессиональных сообществах	Знакомство с оригинальным текстом рекомендаций
		Убежденность в эффективности рекомендуемого вмешательства

ных. Анализ проводимой терапии выявил ряд несоответствий мировым стандартам, хотя частота применения основных классов препаратов профилактической направленности вполне вписывалась в общемировую картину. Антиагреганты назначались достаточно часто — 89,84% больных, наиболее часто это был аспирин (87,11%); БАБ получали 67,94%, ИАПФ — 77,07% больных. В то же время гиполипидемическую терапию использовали лишь 17,12% пациентов, наиболее часто — статины (10,8%). В исследовании особую актуальность имела проблема недостаточных дозировок: в 52% случаев дозы не достигали пороговых значений, а максимальные эффективные дозы принимали лишь 6,6% пациентов.

На популяцию больных стабильными формами КБС можно также экстраполировать данные Российского регистра острых коронарных синдромов (ОКС) [86,87]. В исследовании участвовали 2806 человек, из которых 1394 с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST, а 1412 — с подъемами сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса на исходной ЭКГ. В этом исследовании частота назначения основных профилактических препаратов

была несколько ниже: аспирин с ранних сроков заболевания принимали 73% больных без подъемов сегмента ST и 79% с его подъемами, несмотря на наличие противопоказаний лишь у 6% и 6,2% соответственно. Тиенопиридиновые антиагреганты применялись в единичных случаях. БАБ при ОКС без подъема сегмента ST назначали в 55,6%, а при наличии его подъемов — не более чем в 60% случаев. Гиполипидемические средства при выписке рекомендовали только 15% больных без подъемов сегмента ST и 12,3% пациентов с его подъемами — 20% и 21,1% соответственно, больных с диагностированной гиперлипидемией. ИАПФ в стационаре получали 68,1% больных ИМ.

Таким образом, несмотря на наличие эффективных технологий вторичной профилактики КБС, во всем мире существует проблема недостаточного их использования, хотя с течением времени ситуация постепенно улучшается. Аналогичных данных о реальной практике ведения больных КБС в России существенно меньше, тем не менее, она в целом соответствует общемировой за исключением значительного отставания в области гиполипидемической терапии.

Литература

- Albright CL, Cohen S, Gibbons L, et al. Incorporating physical activity advice into primary care: physician-delivered advice within the activity counseling trial. *Am J Prev Med* 2000; 18(3): 225-34.
- Anda R, Remington PL, Sienko DG, Davis RM. Are physicians advising smokers to quit? The patient's perspective. *JAMA* 1987; 257(14): 1916-9.
- Ansari M, Alexander M, Tutar A, et al. Cardiology participation improves outcomes in patients with new-onset heart failure in the outpatient setting. *JACC* 2003; 41(1): 62-8.
- Baberg HT, Yazar A, Brechmann T, et al. Health care quality: medication and prevention in patients with and without coronary heart disease. *Med Klin (Munich)* 2004; 99(1): 1-6.
- Balk SJ, Landesman LY, Spellmann M. Centers for disease control and prevention lead guidelines: do pediatricians know them? *J Pediatr* 1997; 131 (2): 325-7.
- Barron HV, Michaels AD, Maynard C, Every NR. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors at discharge in patients with acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *JACC* 1998; 32(2): 360-7.
- Becker RC, Burns M, Gore JM, et al. Early and pre-discharge aspirin administration among patients with acute myocardial infarction: current clinical practice and trends in the United States. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9(3): 207-15.
- Bjerrum L, Larsen J, Kragstrup J. Increased use of lipid-lowering agents after implementation of clinical guidelines in general practice. *Ugeskr Laeger* 2003; 165(2): 120-3.
- Black JS, Sefcik T, Kapoor W. Health promotion and disease prevention in the elderly. Comparison of house staff and attending physician attitudes and practices. *Arch Intern Med* 1990; 150(2): 389-93.
- Boissel JP, Nemoz C, Gillet J, et al. Drug prescription in myocardial postinfarction: results of the EPPI (etude de pre-

- scription postinfarctus). A French cooperative study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1990; 83(12): 1777-82.
11. Boissel JP, Nemoz C, Leizorovicz A, Gillet J. Drug prescription evaluation in the postinfarction period; results of the EPPI II (Study of Postinfarct Prescription). A French cooperative study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995; 88(9): 1261-6.
 12. Bradley KA, Curry SJ, Koepsell TD, Larson EB. Primary and secondary prevention of alcohol problems: U.S. internist attitudes and practices *J Gen Intern Med* 1995; 10(2): 67-72.
 13. Bradshaw PJ, Jamrozik K, Gilfillan I, Thompson PL. Preventing recurrent events long term after coronary artery bypass graft: sub-optimal use of medications in a population study. *Am Heart J* 2004; 147(6): 1047-53.
 14. Brotons C, Calvo F, Cascant P, et al. Is prophylactic treatment after myocardial infarction evidence-based? *Fam Pract* 1998; 15(5): 457-61.
 15. Bull FC, Schipper EC, Jamrozik K, Blanksby BA. How can and do Australian doctors promote physical activity? *Prev Med* 1997; 26(6): 866-73.
 16. Carrabba N, Barchielli A, Santoro GM, et al. Treatment and outcome in an unselected elderly population with acute myocardial infarction: 6-month follow-up results. *Eur Heart J* 2002; 4 (Abstr. Suppl.): 502.
 17. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Care and outcomes of elderly patients with acute myocardial infarction by physician specialty: the effects of comorbidity and functional limitations. *Am J Med* 2000; 108: 460-9.
 18. Cheng TL, Miller EB, Ottolini M, et al. Tuberculosis testing. Physician attitudes and practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(7): 682-5.
 19. Crain EF, Weiss KB, Fagan MJ. Pediatric asthma care in US emergency departments. Current practice in the context of the National Institutes of Health guidelines. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(8): 893-901.
 20. De Velasco JA, Cosin J, Lopez-Sendon JL, et al. La prevencion secundaria del infarto de miocardio en Espana: estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 406-15.
 21. de Velasco JA, Cosin J, Lopez-Sendon JL, et al. Nuevos datos sobre la prevencion secundaria del infarto de miocardio en Espana. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 801-9.
 22. Ergin A, Abaci A, Sakalli A, et al. Pharmacological profile of survivors of acute myocardial infarction at Turkish academic hospitals. *Int J Cardiol* 1999; 68(3): 309-16.
 23. EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
 24. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
 25. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease, principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82.
 26. Ferguson SC, Lieu TA. Blood lead testing by pediatricians: practice, attitudes, and demographics. *Am J Public Health* 1997; 87(8): 1349-51.
 27. Ferrier BM, Woodward CA, Cohen M, Williams AP. Clinical practice guidelines. New-to-practice family physicians' attitudes. *Can Fam Physician* 1996; 42: 463-8.
 28. Fischer M, Bassler A, Hengstenberg C, et al. ACE inhibition prescription in patients with myocardial infarct and ventricular dysfunction: inappropriate application of therapy standards in patient samples. *Z Kardiol* 2001; 90(2): 104-10.
 29. Frieden TR, Mostashari F, Kerker BD, et al. Adult Tobacco Use Levels After Intensive Tobacco Control Measures: New York City, 2002-2003. *Am J Public Health* 2005; 95(6): 1016-23.
 30. Frilling B, Schiele R, Gitt AK, et al. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Study Group. Too little aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in patients at high risk for cardiovascular events: Results from the MITRA study. *Am Heart J* 2004; 148(2): 306-11.
 31. Frolkis JP, Zyzanski SJ, Schwartz JM, Suhan PS. Physician non-compliance with the 1993 National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP II) guidelines. *Circulation* 1998; 98(9): 851-5.
 32. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina). www.acc.org
 33. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 1999; 33: 2092-7.
 34. Gill JM, Diamond JJ, Leone FT, et al. Do physicians in Delaware follow national guidelines for tobacco counseling? *Del Med J* 2004; 76(8): 297-308.
 35. Gitt AK, Wienbergen H, Schiele R, et al. Improvement in acute treatment of myocardial infarction in clinical practice 1994-2001 resulted in a 28% reduction of hospital mortality. *Eur Heart J* 2002; 4 (Abstr. Suppl.): 401.
 36. Glanz K, Tziraki C, Albright CL, Fernandes J. Nutrition assessment and counseling practices: attitudes and interests of primary care physicians. *J Gen Intern Med* 1995; 10(2): 89-92.
 37. Go AS, Rao RK, Dauterman KW, Massie BM. A systematic review of the effects of physician specialty on the treatment of coronary heart disease and heart failure in the United States. *Am J Med* 2000; 108: 216-26.
 38. Graille V, Ferrieres J, Marques-Vidal P, et al. Long-term effects of prescription drugs in 174 patients treated for myocardial infarction, followed up from 4 to 5 years (the DEVENIR study). *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89(1): 35-9.
 39. Grilli R, Lomas J. Evaluating the message: the relationship between compliance rate and the subject of a practice guideline. *Med Care* 1994; 32: 202-13.
 40. Harder S, Mohr O, Klepzig H. Lipid-lowering treatment in coronary artery disease: a survey in an ambulatory outpatient clinic. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39(12): 534-8.
 41. Harder S, Thurmann P, Thierolf C, Klepzig H. Prescription of cardiovascular drugs in outpatient care: a survey of outpatients in a German university hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36(4): 195-201.
 42. Hayward RSA. Clinical practice guidelines on trial. *CMAJ* 1997; 156: 1725-7.
 43. Hiddink GJ, Hautvast JG, van Woerkum CM, et al. Nutrition guidance by primary-care physicians: perceived barriers and low involvement. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49(11): 842-51.
 44. Hobbs FD, Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract* 2002; 19(6): 596-604.
 45. Hyman DJ, Maibach EW, Flora JA, Fortmann SP. Cholesterol treatment practices of primary care physicians. *Public Health Rep* 1992; 107(4): 441-8.
 46. Jollis JG, DeLong ER, Peterson ED, et al. Outcome of acute myocardial infarction according to the specialty of the admitting physician. *New Engl J Med* 1996; 335: 1880-7.
 47. Kaplan CP, Perez-Stable EJ, et al. Smoking cessation counseling with young patients: the practices of family physicians and pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(1): 83-90.
 48. Klabunde CN, O'Malley MS, Kaluzny AD. Physicians' reactions to change in recommendations for mammography screening. *Am J Prev Med* 1997; 13(6): 432-8.

49. Koelling TM, Eagle KA. Measuring the quality of outpatient cardiovascular care. *JACC* 2003; 41(1): 69-72.
50. Larsen J, Andersen M, Bjerrum L, et al. Insufficient use of lipid-lowering drugs and measurement of serum cholesterol among patients with a history of myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10(1): 61-4.
51. Lim LL, Tesfay GM, Heller RF. Management of patients with diabetes after heart attack: a population-based study of 1982 patients from a heart disease register. *Aust N Z J Med* 1998; 28(3): 334-42.
52. Majumdar SR, Gurwitz JH, Soumerai SB. Undertreatment of hyperlipidemia in the secondary prevention of coronary artery disease. *J Gen Intern Med* 1999; 14(12): 711-7.
53. Martinez M, Agusti A, Arnau JM, et al. Trends of prescribing patterns for the secondary prevention of myocardial infarction over a 13-year period. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(3): 203-8.
54. McIlvain HE, Crabtree BF, Gilbert C, et al. Current trends in tobacco prevention and cessation in Nebraska physicians' offices. *J Fam Pract* 1997; 44(2): 193-202.
55. Mehta RH, Montoye CK, Faul J, et al. American College of Cardiology Guidelines Applied in Practice Steering Committee. Enhancing quality of care for acute myocardial infarction: shifting the focus of improvement from key indicators to process of care and tool use; The American College of Cardiology Acute Myocardial Infarction Guidelines Applied in Practice Project in Michigan: Flint and Saginaw Expansion. *JACC* 2004; 43(12): 2166-73.
56. Mendelson G, Aronow WS. Underutilization of beta-blockers in older patients with prior myocardial infarction or coronary artery disease in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(11): 1360-1.
57. Mitra S, Findley K, Frohnapple D, Mehta JL. Trends in the long-term management of survivors of acute myocardial infarction by cardiologists in a government university-affiliated teaching hospital. *Clin Cardiol* 2002; 25(1): 16-8.
58. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005; 111(4): 499-510.
59. Muniz GJ, Gomez DJJ, Santiago PMI, et al. Effect of a simple educational program for physicians on adherence to secondary prevention measures after discharge following acute coronary syndrome. The CAM Project. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(11): 1017-28.
60. National Center for Health Statistics. Report of final mortality statistics, 1995. Hyattsville, MD. Public Health Service; 1997. Monthly vital statistics report. Vol 45, no. 11.
61. Nicholis SJ, McElduff P, Dobson AJ, et al. Underuse of beta-blockers following myocardial infarction: tale of two cities. *Intern Med J* 2001; 31(7): 391-6.
62. Parker JO. Chronic Angina Pectoris: Inadequacies of Current Therapy. *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13(5): 261.
63. Pearson TA. The undertreatment of LDL-cholesterol: addressing the challenge. *Int J Cardiol* 2000; 74(Suppl 1): S23-8.
64. Rallidis LS, Zollindaki MG, Chatziioakomidis VK, et al. High prevalence and suboptimal treatment of risk factors in Greek coronary patients. *Acta Cardiol* 2001; 56(1): 7-15.
65. Report of Final Mortality Statistics 1995. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1997. Advance data from Vital and Health Statistics, No. 11.
66. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990's—their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *JACC* 1996; 27: 1119-27.
67. Schocken DD, Schocken DM. Florida's response to the Physician's National Cholesterol Education Program. *J Fla Med Assoc* 1992; 79(2): 112-6.
68. Schucker B, Wittes JT, Santanello NC, et al. Change in cholesterol awareness and action. Results from national physician and public surveys. *Arch Intern Med* 1991; 151(4): 666-73.
69. Solberg LI, Brekke ML, Kottke TE. How important are clinician and nurse attitudes to the delivery of clinical preventive services? *J Fam Pract* 1997; 44(5): 451-61.
70. Soltesz KS, Price JH, Johnson LW, Telljohann SK. Family physicians' views of the preventive services task force recommendations regarding nutritional counseling. *Arch Fam Med* 1995; 4(7): 589-93.
71. Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101(10): 1097-101.
72. Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *JACC* 2003; 41(1): 56-61.
73. Sueta CA, Chowdhury M, Boccuzzi SJ, et al. Analysis of the degree of undertreatment of hyperlipidemia and congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83(9): 1303-7.
74. Sueta CA, Massing MW, Chowdhury M, et al. Undertreatment of hyperlipidemia in patients with coronary artery disease and heart failure. *J Card Fail* 2003; 9(1): 36-41.
75. The American Heart Association. Biostatistical Fact Sheets. 1997; Dallas, TX: American Heart Association, 1-29.
76. Tonstad S, Rosvold EO, Furu K, Skurtveit S. Undertreatment and overtreatment with statins: the Oslo Health Study 2000-2001. *J Intern Med* 2004; 255(4): 494-502.
77. Tran CT, Laupacis A, Mamdani MM, Tu JV. Effect of age on the use of evidence-based therapies for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148(5): 834-41.
78. Ujita K, Ohno K, Hashiguchi M, et al. Drug use evaluation of antidiabetic agents at a community hospital in Japan. *Yakugaku Zasshi* 2002; 122(7): 499-506.
79. Vikman S, Airaksinen JEK, Niemela K, FinACS group. Underuse of new treatment modalities in diabetics with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2002; 4 (Abstr. Suppl.): 585.
80. Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. III. Impact on patient care. *Arch Intern Med* 1993; 153(23): 2646-55.
81. Wright DJ, Grayson A, Jackson M, Dainty C. The reality of statin use in primary care! *Eur Heart J* 2002; 4 (Abstr. Suppl.): 20.
82. Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Титарова Ю.Ю. и др. Фармакотерапия стабильной стенокардии напряжения в Российской Федерации в 2001 г. Тезисы докладов. X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 7-11 апреля 2003: 441.
83. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Фитилев С.Б. и др. Фармакобезопасность основных сердечно-сосудистых препаратов при стабильной стенокардии в Российской Федерации. Тезисы докладов. X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 7-11 апреля 2003: 440.
84. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Факторы риска в популяции больных стабильной стенокардией напряжения в Российской Федерации в 2001 г. Тезисы докладов. X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 7-11 апреля 2003: 442.
85. 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.
86. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегментов ST. *Кардиология* 2003; 12: 23-36.
87. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST. *Кардиология* 2004; 4: 4-13.

Поступила 13/02-2006

Принята к печати 17/05-2006

Физические нагрузки как модуляторы периферических факторов развития хронической сердечной недостаточности

А.С. Носкова¹, А.А. Лаврухина²

¹Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д.Ушинского; ²Ярославская государственная медицинская академия. Ярославль, Россия

Physical training – modulator of peripheral factors for chronic heart failure development

A.S. Noskova¹, A.A. Lavrukhina²

¹K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University; ²Yaroslavl State Medical Academy. Yaroslavl, Russia.

В обзоре представлены данные о влиянии аэробных и силовых физических тренировок на периферические механизмы хронической сердечной недостаточности (ХСН) с акцентом на изменения структуры и функции скелетной мускулатуры. Указывается, что физические нагрузки в аэробном режиме и в меньшей степени силовые тренировки предотвращают прогрессирование ХСН именно за счет благоприятного воздействия на метаболизм периферических мышц и улучшение вазодилатирующей способности сосудов скелетной мускулатуры.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, физические нагрузки.

The review contains literature data about aerobic and power physical training effects on peripheral mechanisms of chronic heart failure (CHF), with focus on skeletal muscle structure and function dynamics. Aerobic and, to a lesser extent, power training prevents CHF progression, due to improving peripheral muscle metabolism and vascular vasodilatation.

Key words: Chronic heart failure, physical training.

Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) чаще определяют как состояние несоответствия сердечного выброса метаболическим потребностям организма. В основе принципов физической реабилитации больных с ХСН десять лет назад лежали принципы о благоприятном влиянии «физического покоя» и нежелательности «физической активности». В настоящее время доказана возможность улучшения клинических показателей, определяющих качество жизни (КЖ) и, в первую очередь, ежедневной физической активности (ФА) больных с ХСН.

Максимальная физическая работоспособность (ФР) снижается после 30 лет на ~ 10% за каждое десятилетие. Связанные со старением физиологические изменения в скелетных мышцах у людей > 65 лет напоминают изменения, наблюдающиеся при ХСН, и предрасполагают к утяжелению клинических симптомов при развитии ХСН [1].

Больные с ХСН потребляют больше кислорода (O₂) при выполнении равноценной со здоровыми людьми физической работы, что коррелирует с симптомами усталости и одышки. Улучшение клинической картины при ХСН может быть достигнуто посредством повышения эффективности кислородного метаболизма в скелетных мышцах. Роль физической адаптации в этом плане не вызывает сомнений [2].

Одним из основных показателей тяжести и прогноза ХСН является снижение ФР [3]. Хотя в основе развития ХСН чаще лежат нарушения сократительной способности миокарда, прогрессирующее снижение ФР в последние 20 лет стало ассоциироваться не столько с изменениями центральной гемодинамики, сколько с периферическими нарушениями [4]. К последним относят изменения легочной вентиляции, ухудшение микроциркуляции и поражение скелетных мышц [5,6].

Периферические изменения при ХСН обычно неадекватно трактуются и лечатся в клинической практике, т.к. стандарты фармакологической терапии ориентированы на сократительную функцию миокарда и нейрогуморальные аспекты [7]. Улучшение центральной гемодинамики под влиянием медикаментозной терапии — положительные инотропные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) может быть быстрым, но не сопровождается одновременным повышением ФР. Средства физической реабилитации теоретически могут положительно влиять на толерантность к физической нагрузке (ТФН), легочную функцию и скелетную мускулатуру, а также на функцию сосудистого эндотелия у больных с ХСН.

Ежедневная ФА имеет ключевое значение для больных с ХСН. Исследование предикторов способности больных с ХСН сохранять ФА методом многофакторного регрессионного анализа показало, что только от 11% до 26% разницы в ежедневной жизненной активности могут быть объяснены известными учитываемыми клиническими, инструментальными, лабораторными, патофизиологическими, демографическими, психологическими и социальными факторами. При этом только расстояние 6-минутной ходьбы служило единственным, постоянным предиктором поддержания ежедневной ФА. Большая часть различий в ежедневной деятельности пожилых больных с ХСН в настоящее время не находит объяснения и требует дальнейших исследований [8].

У больных с ХСН эффективность вентиляции снижена, что проявляется ненормально высоким вентиляционным эквивалентом при проведении пробы с ФН. Вентиляционная эффективность (ВЭ) — это увеличение вентиляции относительно производства углекислого газа (CO_2) при ФН. Степень повышения ВЭ отражает тяжесть и прогноз ХСН [9]. Предполагаемые причины снижения ВЭ включают нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений в легких в связи с патологией легочного кровотока и вазоконстрикцией малого круга кровообращения, а также нарушениями нервной регуляции [10-12].

В частности, в обеспечении пропорциональности между потреблением и доставкой O_2 при динамических ФН значительную роль играет мышечный эргорефлекс [13], при котором афферентная стимуляция эргорецепторов сокращающихся скелетных мышц поддерживает адекватный уровень легочной вентиляции, сердечного выброса и сосудистого тонуса [14,15]. Существенное значение в регуляции дыхания и кровообращения играет метаболический рефлекс, обеспечивающий повышение симпатического тонуса, усиление легочной вентиляции и вазоконстрикцию в неработающих конечностях, приводя тем самым к доставке большего количества насыщенной O_2 крови к работающим мышцам [16].

У больных с клинически выраженной ХСН снижается мышечная масса и нарушается соотношение мышечных волокон, в мышцах гликолитический метаболизм преобладает над окислительным, уменьшается количество и площадь поверхности митохондрий [10,17]. В результате этих изменений во время ФН рано развиваются лактат-ацидоз и истощение макроэргических фосфатов, что в свою очередь провоцирует включение компенсаторных механизмов в виде активации центрального и периферического хеморефлексов и метаболических скелетных мышц [11]. Однако длительная гиперактивация метаболического рефлекса может стать источником неблагоприятной постоянной гиперсимпатикотонии, вазоконстрикции, снижения парасимпатической активности и активности барорефлекса.

Действительно, у больных с ХСН симпатический баланс смещен в симпатотоническую сторону [18]. Активность автономной деятельности нервной системы также непрерывно уменьшается с возрастом и является мощным предиктом болезни и смерти. Логичны попытки реактивации автономного режима с намерениями улучшения здоровья. У пожилых мужчин в возрасте 73,5 года интенсивные велоэргометрические физические тренировки (ФТ) в течение 14 недель увеличили максимальное потребление O_2 на 18,6% с одновременным возрастанием ночных парасимпатических индексов вариабельности сердечного ритма (ВСР) и индексов сердечной барорефлекторной активности [19].

«Мышечная гипотеза» прогрессирования ХСН предполагает, что метаболический рефлекс, связывая изменения скелетных мышц с субъективными ощущениями (слабостью, одышкой), избыточной вентиляцией, вазоконстрикцией и прочими нарушениями, обусловленными повышением симпатического тонуса, может играть ключевую роль не только в развитии симптомов, ограничивающих ФА, но и, поддерживая и стимулируя порочный круг компенсаторных механизмов и отрицательной динамики заболевания [11,20,21]. В свою очередь, ФТ малой мышечной массы (лишь одного предплечья) у пациентов с ХСН может привести к частичной нормализации вентиляционной и сосудистой реакции на ФН за счет уменьшения влияния мышечной афферентации [20]. Прием β -адреноблокаторов также может приводить к увеличению ВЭ при ХСН, улучшая тем самым функциональный класс (ФК) и КЖ [22].

Учитывая недостаточную изученность данной проблемы, была предпринята попытка выяснения роли центральных и периферических механизмов в наступлении клинического улучшения после 5-месячной программы физической реабилитации — сочетания контролируемых аэробных и силовых ФТ 2 раза в неделю у 21 пожилого больного (средний возраст 68 лет) с ХСН II-III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). При

этом не было зарегистрировано никаких осложнений от ФТ [23]. По окончании курса ФТ отмечено значительное возрастание дистанции 6-минутной ходьбы — +37,1 м vs +5,3 м ($p=0,01$); работоспособности в велоэргометрической пробе — +6,1 W vs +2,1 W ($p=0,03$); силы четырехглавых мышц бедра — +2,8 кг vs +0,2 кг ($p=0,003$) по сравнению с контрольной группой ($n=22$). Одновременно зарегистрировано улучшение КЖ больных и показателей общего здоровья. Существенные изменения в эхокардиографических параметрах и содержании натрий-уретических пептидов в сравниваемых группах отсутствовали. Авторы пришли к выводу, что улучшение функционального состояния больных с ХСН при аэробных ФТ в большей мере связаны с положительной динамикой именно периферических, а не центральных механизмов [23].

В результате ФТ у пациентов с ХСН может наблюдаться повышение ТФН и улучшение КЖ, несмотря на отсутствие положительных изменений показателей центральной гемодинамики. Улучшение выносливости периферических мышц при регулярных ФН вносит вклад в повышение ФР, уменьшение одышки и восприятия одышки [24]. Периферийная мышечная адаптация вызывает увеличение способности к экстракции и утилизации O_2 , отсроченное начало анаэробного метаболизма в течение ФН, а также меньшую усталость в результате физической деятельности и действий ежедневного проживания [25].

Комбинированные ФТ — сочетание силовых упражнений и упражнений на выносливость, 4 раза в неделю в течение 6 месяцев у 61 больного с ХСН показали, что работоспособность и максимальное потребление O_2 уменьшились за время наблюдения в контрольной группе — -4,1% и -4% и возросли после ФТ — +5% и +4% ($p<0,05$). Максимальная сила мышц ног выросла у больных с ФТ, но не изменялась в контрольной — +13,0% и 0,0 соответственно ($p<0,05$). Множественный регрессионный анализ позволил объяснить 60% возрастания ФР увеличением максимальной силы мышц ног. ФТ, таким образом, предотвращали потерю мышечной массы при ХСН, увеличивали силу и выносливость мышц [26].

Предполагают, что снижение ТФН при ХСН может быть следствием атрофии миофибрилл и нарушений процессов окислительного фосфорилирования в скелетных мышцах [27]. При 8-недельных велоэргометрических ФТ в биоптатах мышц больных с ХСН обнаружена тенденция к нормализации диаметра и соотношения миофибрилл I и II типов [28].

6-месячные ФТ (комбинация аэробных и силовых упражнений) 4 раза в неделю у 29 больных ХСН с ФВ $26,3 \pm 7,2\%$ в возрасте 60 ± 8 лет сопровождались увеличением ФР при неизменных плазменных уровнях маркеров эндотелиальной дисфункции. К

окончанию тренировочного периода лишь в отношении фактора Виллебранда стала положительной проба с максимальной ФН [29].

При умеренной ХСН прогрессирующая мышечная атрофия сопровождается снижением локальной экспрессии инсулин-подобного фактора роста I (IGF-I). Была проверена гипотеза, что местный дефицит фактора роста в скелетных мышцах у пациентов с ХСН может изменяться при 6-месячной реабилитации или сохраняли малоподвижный образ жизни. ФТ существенно увеличивали пиковое потребление O_2 на 26% — от 20,3 до 25,2 мл/кг в минуту ($p=0,003$). Локальная экспрессия IGF-I увеличилась после ФТ на 81% — от 6,3 до 11,4 ед ($p=0,007$). Уровень гормона роста сыворотки повысился не столь существенно, а IGF-I в сыворотке оставался фактически неизменным. Таким образом, ФТ улучшали локальную экспрессию IGF-I без существенных изменений системных параметров гормона роста и IGF-I. Эти результаты указывают, что у больных с умеренной ХСН ФТ обладают терапевтическим потенциалом, уменьшая поражение периферических скелетных мышц, за счет увеличения локальной экспрессии IGF-I [30].

Известно, что ХСН сопровождается воспалительной активностью, которая наблюдается как системно, так и в скелетных мышцах. Внутриклеточно оксид азота (NO) может ингибировать окислительное фосфорилирование и вносить вклад в мышечную дисфункцию при ХСН. Физические упражнения способны уменьшить местное выделение цитокинов и активность синтазы NO в мышечных биоптатах у лиц с ХСН. Исследование зависимости между изменениями в локальной активности синтазы NO (NOS) при ФТ больных с ХСН и динамикой активности аэробных ферментов в скелетных мышцах у 20 мужчин с ФВ 25% в возрасте 54 года, рандомизированных в группу с ФТ и контрольную группу, выявило, что активность цитохромоксидазы, измеренной электродом Кларка, повысилась через 6 месяцев ФТ на 27% — от 21,8 до 27,7 нмоль O_2 /мг в мин ($p=0,02$). Изменения индуцибельной NOS (iNOS) активности были обратно пропорциональны изменениям активности цитохромоксидазы ($r=-0,60$, $p=0,01$). Обратная корреляционная зависимость между активностью NOS и активностью цитохромоксидазы может внести вклад в улучшение мышечного окислительного метаболизма во время физической реабилитации при ХСН [31].

Известно, что сосудистый эндотелий играет главную роль в регуляции сосудистого тонуса, в процессе воспаления и в тромботических механизмах. В последнее время стало ясно, что дисфункция эндотелия (ДЭ) является важным компонентом патофизиологии прогрессирования ХСН. ХСН может приводить к ДЭ различными путями, в частности,

посредством уменьшения синтеза и высвобождения NO, увеличения распада NO и повышения продукции эндотелина-1. Лечение, направленное на ДЭ, может улучшить прогноз при ХСН [32].

Острые ФН вызывают активацию воспалительных цитокинов и периферическую гипоксию у больных с ХСН. Регулярные физические упражнения у 18 больных с ХСН в течение 8 недель — 9 минут гимнастических упражнений и 30 минут велоэргометрических субмаксимальных ФН 5 дней в неделю, привели к повышению максимального потребления O₂. Никаких изменений в уровнях растворимого е-селектина, растворимых внеклеточных молекул адгезии, фактора некроза опухоли-альфа (TNF-alpha — tumor necrosis factor- α), растворимых рецепторов к TNF-alpha и интерлейкина-6 не наблюдалось, хотя количественно уровень этих медиаторов превышал контрольные значения. Таким образом, курсовое назначение интенсивных регулярных ФН при ХСН не увеличивает уровень воспалительных цитокинов и маркеров ДЭ [33].

Эти же исследователи отметили у больных с ХСН повышение содержания гипоксантина — проокислительного субстрата и маркера гипоксии, по сравнению со здоровыми людьми. После 8 недель интенсивных ФТ уровень гипоксантина снижался ($p < 0,01$). Содержание L-аргинина и диметиларгинина не отличалось между группами здоровых и больных и не изменялось при ФТ. Уровень нитратов — маркера ДЭ, был ниже у больных с ХСН — 416 ± 31 мкмоль/л, чем в контрольной группе — 583 ± 35 мкмоль/л ($p < 0,001$). ФТ достоверно повышали содержание нитратов. Предполагают, что длительная физическая реабилитация может сопровождаться снижением содержания гипоксантина и нитратов [34]. Однако попытка медикаментозного снижения концентрации гипоксантина посредством назначения больным с ХСН аллопуринола по 300 мг/сут. в течение 3 месяцев, не привела к росту ФР [35].

Клиренс L-аргинина, предшественника NO, после 8-недельной программы физической реабилитации возрос с $69,4 \pm 7,8$ до $101,0 \pm 9,5$ мл/мин ($p = 0,04$), тогда как в контрольной группе он не изменялся — от $78,4 \pm 17,5$ до $81,0 \pm 14,9$ мл/мин ($p > 0,05$). Возможно, что с этим связано улучшение функции сосудистого эндотелия после ФТ при ХСН [36].

Активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в биоптатах скелетных мышц была снижена у 23 больных с ХСН на 31%, 57% и 51% соответственно, тогда как содержание нитротирозина, свидетельствующее об интенсивности окислительного стресса, было увеличено на 107%. ФТ в течение 6 месяцев увеличили активность глутатионпероксидазы и каталазы на 41% ($p < 0,05$) и 42% ($p < 0,05$) соответственно, и уменьшили уровень нитротирозина на 35%. Снижение ак-

тивности главных антиокислительных ферментов в скелетных мышцах при ХСН связано с увеличенным местным окислительным напряжением. ФТ проявляют антиокислительные свойства при ХСН частично за счет повышения активности ферментов — ловушек свободных радикалов [37].

Нарушения нормальных реологических свойств крови рассматриваются в качестве независимого фактора риска при сердечно-сосудистых заболеваниях, играя существенную роль в этиологии атеротромбогенеза. Гемореологические изменения, связанные с острыми избыточными ФН, приводят к увеличенному окислительному напряжению и истощению антиокислительной способности, а также к тканевой гипоксии. При регулярных ФН происходит снижение вязкости крови за счет уменьшения гематокрита и вязкости плазмы, тогда как деформируемость и агрегационные свойства эритроцитов остаются неизменными. Влияние длительных ФТ на реологию крови остается не изученным. Теоретически, увеличенная текучесть крови может облегчить поставку O₂ к работающим мышцам из-за уменьшения сопротивления потоку крови в микроциркуляторном русле [38].

Большинство рекомендаций по физической реабилитации при ХСН касаются уровня эргометричности ФН. Объем субмаксимального значения определяется по уровню лактата, функции внешнего дыхания или частоте сердечных сокращений (ЧСС). Наиболее распространенным вариантом аэробной ФТ умеренной интенсивности является быстрая ходьба или занятия на велотренажере по 20-30 минут в день до пяти раз в неделю с самоконтролем самочувствия и ЧСС; при этом эффективной считается ФН при достижении 60-80% от максимальной для пациента ЧСС. У пожилых больных с ХСН необходимо минимум 20 минут ФН в течение 3 дней в неделю с мощностью 40% от максимальной [39].

Упражнения для укрепления мышц (силовые ФТ) улучшают функциональные способности [40], не оказывая негативного влияния на функцию ЛЖ у больных с ХСН [41]. Несмотря на положительные результаты ряда исследований, рекомендации по широкому использованию ФТ на силовую выносливость, упражнения на координацию и гибкость при ХСН представляются преждевременными [42].

У здоровых людей при аэробном 30-минутном занятии на велотренажере с мощностью нагрузки 70% от максимальной энергетические затраты (441 ± 17 кал) были на 66% выше, чем при силовых ФТ — ритмичном 30-минутном приседании на корточки со скоростью 70% от репетиционного максимума (269 ± 13 кал) [43].

Изучение последствий длительных в течение 12 месяцев ФТ аэробного содержания при стабильной ХСН выявило следующие эффекты: снижение системного сосудистого сопротивления в покое и при стрессе через усовершенствование

функции эндотелия, увеличение ФР на 12%-26%, подавление местного воспаления и улучшение окислительного метаболизма в скелетных мышцах, уменьшение нейро-гуморальной активности, что предотвращает мышечную атрофию и общую смертность. Физические программы для пациентов с ХСН сегодня представляются как доказанная вспомогательная терапия с благоприятным прогнозом [7,44].

Литература

- Hambrecht R, Erbs S, Linke A, Gielen S. Physical exercise in older patients with chronic heart failure. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(12): 710-6.
- Levy WC, Maichel BA, Steele NP, et al. Biomechanical efficiency is decreased in heart failure during low-level steady state and maximal ramp exercise. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(7): 917-26.
- Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 37-45.
- Cohen-Solal A, Logeart D, Gaul C, et al. Cardiac and peripheral responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 931-45.
- Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Молчанова И.В. и др. Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 2005; 10: 31-8.
- Wasserman K, Yong-Ta Zhang, Gitt A, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2221-7.
- Gielen S, Hambrecht R. Effects of physical training of chronic cardiac insufficiency. *MMW Fortschr Med* 2005; 147(35-36): 26-9.
- Witham MD, Argo IS, Johnston DW, et al. Predictors of exercise capacity and everyday activity in older heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(5): 720-4.
- Coats AJS. Grading heart failure and predicting survival: Slope of VE versus CO₂. In: *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health*. Ed. K. Wasserman. Armonk (NY): Futura Publishing Company 2002; 53-62.
- Opasich C, Ambrosino N, Felicetty G, et al. Heart failure related myopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 1991-2000.
- Ponikowski PP, Chua TP, Darrel P, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2324-30.
- McConnell TR. Ventilatory markers during exercise for congestive heart failure. *J Cardiopulm Rehabil* 2004; 24(5): 321-3.
- Kaczmarek A, Jankowska EA, Witkowski T, et al. Chronic heart failure. The relationship between increased activity of skeletal muscle ergoreceptors and reduced exercise tolerance. *Kardiol Pol* 2004; 60(4): 322-32.
- Kaufman MP, Hayes SG. The exercise pressor reflex. *Clin Auton Res* 2002; 12(6): 429-39.
- Schmidt H, Francis DP, Rauchhaus M, et al. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing. *Int J Cardiol* 2005; 98(3): 369-78.
- Li J, Sinoway AN, Gao Z, et al. Muscle mechanoreflex and metaboreflex responses after myocardial infarction in rats. *Circulation* 2004; 110: 3049-54.
- Clarck AL, Poole-Wilson PA, Coats A. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of periphery. *JACC* 1996; 28: 1992-2011.
- Yamazaki T, Asanoi H, Ueno H, et al. Circadian dynamics of heart rate and physical activity in patients with heart failure. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27(2-3): 241-9.
- Pichot V, Roche F, Denis C, et al. Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clin Auton Res* 2005; 15(2): 107-15.
- Piepoli M, Ponikowski PP, Clark AL, et al. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 137: 1050-6.
- Sinoway LI, Li J. A perspective on the muscle reflex: implications for congestive heart failure. *J Appl Physiol* 2005; 99(1): 5-22.
- Wolk R, Johnson BD, Somers VK, et al. Effects of beta-blocker therapy on ventilatory responses to exercise in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005; 11(5): 333-9.
- Jonsdottir S, Andersen KK, Sigurethsson AF, Sigurethsson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(6): 1023-6.
- Belardinelli R. Exercise training in heart failure patients. In: *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health*. Ed. K. Wasserman. Armonk (NY): Futura Publishing Company 2002; 209-20.
- McConnell TR. A review to develop an effective exercise training for heart failure patients. *Eura Medicophys* 2005; 41(1): 49-56.
- Senden PJ, Sabelis LW, Zonderland ML, et al. The effect of physical training on workload, upper leg muscle function and muscle areas in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 100(2): 293-300.
- Williams AD, Selig S, Hare DL, et al. Reduced exercise tolerance in CHF may be related to factors other than impaired skeletal muscle oxidative capacity. *J Card Fail* 2004; 10(2): 141-8.
- Toman J, Spinarova L, Kara T, et al. Physical training in patients with chronic heart failure: functional fitness and the role of the periphery. *Vnitř Lek* 2001; 47(2): 74-80.
- Sabelis LW, Senden PJ, Fijnheer R, et al. Endothelial markers in chronic heart failure: training normalizes exercise-induced vWF release. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(9): 583-89.
- Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, et al. Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(4): 401-16.
- Gielen S, Adams V, Linke A, et al. Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(4): 393-400.
- Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C, et al. Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 100(3): 347-53.
- Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2): 189-93.
- Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Home-based exercise training modulates pro-oxidant substrates in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2): 183-8.

35. Gavin AD, Struthers AD. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005; 91(6): 749-53.
36. Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Augmentation of endothelial function following exercise training is associated with increased L-arginine transport in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(6): 523-30.
37. Linke A, Adams V, Schulze PC, et al. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation* 2005; 111(14): 1763-70.
38. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. Haemorheology in exercise and training. *Sports Med* 2005; 35(8): 649-70.
39. Gigli G, Vallebona A. Physical training in the elderly with heart failure. *Ital Heart J* 2004; Suppl 10: 69S-73.
40. Levinger I, Bronks R, Cody DV, et al. Resistance training for chronic heart failure patients on beta blocker medications. *Int J Cardiol* 2005; 102(3): 493-9.
41. Levinger I, Bronks R, Cody DV, et al. The effect of resistance training on left ventricular function and structure of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 105(2): 159-63.
42. Meyer T, Kindermann M, Kindermann W. Exercise programmes for patients with chronic heart failure. *Sports Med* 2004; 34(14): 939-54.
43. Bloomer RJ. Energy cost of moderate-duration resistance and aerobic exercise. *J Strength Cond Res* 2005; 19(4): 878-82.
44. Larsen AI, Dickstein K. Exercise training in congestive heart failure. A review of the current status. *Minerva Cardioangiol* 2005; 53(4): 275-86.

Поступила 09/12-2005
Принята к печати 27/09-2006

«Жизнесохраняющие технологии в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний в рамках реализации национального проекта «Здоровье» (IV Всероссийская конференция по профилактической кардиологии г. Тюмень, 8-10 ноября 2006г)

С.В. Шалаев по поручению оргкомитета конференции

«National Project «Health»: Life-Saving Technologies in Cardiovascular Prevention and Treatment» (IV All-Russian Conference on Preventive Cardiology Tumen, November 8-10 2006)

S.V. Shalaev on behalf of the Conference Organization Committa

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ (МЗ и СР РФ), планами мероприятий Министерства, Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 8-10 ноября 2006г в г. Тюмени состоялась IV Всероссийская конференция по профилактической кардиологии «Жизнесохраняющие технологии в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний в рамках реализации национального проекта «Здоровье». Организаторами конференции выступили МЗ и СР РФ, Российская академия медицинских наук (РАМН), Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН, Правительство Тюменской области, департаменты здравоохранения, образования и науки Тюменской области, Тюменская медицинская академия.

Конференция была представительной по количеству делегатов (~1600 участников) и научно-практической насыщенности программы. В ее работе приняли участие: академик Российской академии наук и РАМН Е.И. Чазов; президент ВНОК, главный кардиолог РФ, академик РАМН Р.Г. Оганов; члены Российской академии наук и РАМН — Л.В. Розенштраух, А.И. Мартынов, Ю.М. Захаров, З.А. Суслина, Е.З. Голухова, И.В. Медведева; известные ученые-кардиологи страны; представители МЗ и СР РФ; руководители здравоохранения регионов Уральского федерального округа и Тюменской области.

Работу конференции открыл академик Е.И. Чазов, выступивший с пленарным докладом «Пути повышения эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС)». В докладе были представлены диагностические возможности и показания к применению новых высокотехнологичных методов диагностики коронарной болезни сердца: радиологических методов с целью изучения перфузии и жизнеспособности миокарда; исследований перфузии миокарда методом ядерно-магнитного резонанса, компьютерной томографии с оценкой содержания кальция в коронарных сосудах; компьютерной томографии с контрастированием

коронарных сосудов. Е.И. Чазов обратил внимание участников конференции на пути повышения эффективности лечения больных с различными формами ИБС. Были освещены возможности инвазивных подходов к лечению ИБС, в т.ч. при ее обострениях, новых фармакотерапевтических вмешательств, улучшающих выживаемость больных ИБС.

Пленарное заседание продолжилось выступлением академика РАМН Р.Г. Оганова, в котором нашли отражение достижения и проблемы современной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как на популяционном, так и клиническом уровнях.

Доклад член-корреспондента РАМН З.А. Суслиной посвящен вопросам распространенности, клиническим вариантам, возможности профилактики и современным подходам к лечению сосудистых поражений головного мозга.

Профессор С.В. Шалаев представил алгоритмы консервативных и инвазивных методов лечения различных проявлений острого коронарного синдрома, подробно осветил практические аспекты предпочтительности выбора той или иной стратегии в лечении обострений ИБС.

В рамках конференции были проведены 4 школы для практических врачей. На школе по доказательной кардиологии была продемонстрирована значимость для врача исследований, соответствующих требованиям доказательной медицины, при лечении наиболее распространенных ССЗ: артериальной гипертензии (А.И. Мартынов), инфаркта миокарда (Ю.А. Карпов), хронической сердечной недостаточности (С.В. Шалаев). Большой интерес практических врачей вызвала школа «Женское здоровье», в рамках которой были рассмотрены особенности клиники, диагностики и лечения ССЗ у женщин. Руководитель школы проф. М.Г. Глезер подчеркнула настоятельную необходимость дальнейших, более детальных исследований эффективности фармакотерапевтических вмешательств в профилактике и лечении ССЗ у женщин. Основы электрофизиологии сердца, механизмы формирования определенных видов нарушений ритма и про-

водимости сердца, а также выбор оптимального антиаритмического лечения для конкретного пациента — далеко не полный перечень тем школы по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца (Л.В. Розенштраух, С.П. Голицын, С.Ф. Соколов), закончившейся непосредственной дискуссией, обменом личным опытом ее участников. Фундаментальные и прикладные аспекты электрокардиографии и ультразвуковой диагностики были представлены в школе по электрокардиографии и ультразвуковой диагностике (Ю.М. Захаров, Е.З. Голухова, Т.В. Машкина, Н.В. Шанаурина).

Были проведены 4 научно-практических сессии: «Спасение кардиологического больного в XXI веке. Время новых технологий»; «Спорные вопросы и неопровержимые факты профилактики и лечения ССЗ»; «Метаболический синдром: смертельный квартет или все в наших руках?»; «Проблемные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии и ИБС».

При подведении итогов конкурса на лучший

стендовый доклад его победителем стала С.А. Акинина (Окружная клиническая больница, г. Ханты-Мансийск, доклад «Прогностическое значение повышения фракции МВ креатинкиназы в связи с чрескожными коронарными вмешательствами у больных ИБС»).

Третий (заключительный) день работы конференции был проведен в г. Тобольске, где участники конференции могли не только участвовать в работе заключительного пленарного заседания, но и интересной экскурсионной программе, знакомившей с достопримечательностями и историческим прошлым жемчужины Сибири — древним Тобольском. Работа IV Всероссийской конференции по профилактической кардиологии широко освещалась средствами массовой информации; была проведена пресс-конференция главного кардиолога РФ Р.Г. Оганова и главного кардиолога Тюменской области С.В. Шалаева с представителями средств массовой информации. По материалам конференции издан сборник научных трудов.

РЕЗОЛЮЦИЯ

Заслушав и обсудив выступления и доклады, участники IV Всероссийской конференции по профилактической кардиологии приняли следующую резолюцию:

1. Происходящие в последние годы медико-демографические процессы в Российской Федерации сохраняют характер и масштабы, угрожающие ее национальной безопасности. Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин предотвратимой смертности населения.

2. Реализация национального проекта «Здоровье» является одной из важнейших общегосударственных задач, направленных на сохранение здоровья нации. Конференция констатирует, что в кардиологической помощи населению России происходят определенные положительные изменения — усиливается ее профилактическая направленность, внедряются новые современные технологии в профилактику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний; в регионах РФ все шире используются высокотехнологичные методы лечения заболеваний сердца и сосудов. В ряде субъектов РФ разработаны и проводятся дополнительные мероприятия (региональные сегменты) по реализации национального проекта «Здоровье».

3. Конференция обращает внимание руководителей здравоохранения, что осуществляемая в РФ диспансеризация определенных категорий населения не должна ограничиваться выявлением сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. Ее важнейшая цель — формирование групп высокого риска сердечно-сосудистых осложнений с целью активной их профилактики и снижения предотвра-

тимой смертности трудоспособного населения. Существенным вкладом в повышение эффективности работы с группами высокого сердечно-сосудистого риска могло бы быть создание в амбулаторно-поликлинической сети системы их персонифицированного компьютерного учета.

4. Инфаркты миокарда и головного мозга как социально-значимые заболевания вносят значительный вклад в смертность населения от сердечно-сосудистых причин. Их современное лечение и профилактика основаны на использовании высокотехнологичных и дорогостоящих методов диагностики и лечения. В этой связи необходима государственная поддержка имеющихся и создание новых современных высокотехнологичных центров по лечению острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта в регионах РФ.

5. Всероссийское научное общество кардиологов проводит значительную работу по разработке национальных рекомендаций, основанных на принципах доказательной кардиологии, по лечению наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, применению жизнесохраняющих лекарственных средств. Одновременно необходимо отметить, что применение жизнесохраняющих фармакотерапевтических технологий на практике далеко от оптимального. Конференция обращает внимание на целесообразность дальнейших усилий по обучению врачебных кадров, внедрению и контролю за использованием жизнесохраняющих фармакотерапевтических технологий при профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Использование эфиров растительных станолов для профилактики и лечения атеросклероза (по материалам международного симпозиума «Сердце и разум», Берлин, октябрь 2006)

В.А. Дощицин

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Plant stanol ethers in atherosclerosis prevention and treatment (materials of the International Symposium «Heart and Mind», Berlin, October 2006)

V.L. Doshchitsyn

Russian State Medical University. Moscow, Russia

В октябре 2006г в Берлине состоялся международный симпозиум «Heart&Minds» («Сердце и разум»), посвященный вопросам использования эфиров растительных станолов в немедикаментозном предупреждении и лечении заболеваний, связанных с атеросклерозом. В симпозиуме приняли участие специалисты из Германии, Финляндии, Нидерландов, Великобритании и других стран.

Председатель симпозиума – профессор Herbert Schuster (Германия) во вступительном слове отметил, что, несмотря на достижения последних лет в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), они остаются наиболее частой причиной смерти во всем мире. Риск развития ССЗ в значительной степени связан с уровнем содержания холестерина (ХС) в крови. Многочисленные исследования показали, что уменьшение содержания общего ХС (ОХС) в крови на каждый 1% приводит к снижению числа сердечно-сосудистых осложнений также на 1%.

Гиполипидемические медикаментозные средства показаны лицам, у которых показатели липидного обмена изменены до определенных величин, тогда как оздоровление образа жизни рекомендуется при наличии любой степени риска. Имеются убедительные данные о том, что связанные с диетой изменения ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), могут существенно влиять на сердечно-сосудистую смертность.

В свете этих данных, использование растительных станолов, добавленных в пищевые продукты, в

последнее время привлекает большое внимание.

Растительные станолы и стеролы, известные с 50-х годов прошлого века, структурно аналогичны ХС. Они способны снижать содержание ОХС и атерогенных ЛНП, ингибируя абсорбцию пищевого и реабсорбцию билиарного ХС в кишечнике. В сочетании с оздоровлением образа жизни и гиполипидемическими препаратами станолы могут оказывать дополнительное благоприятное действие. Фактически, рациональное питание продуктами, содержащими растительные станолы, должно стать основой коррекции дислипидемий (ДЛП) у всех людей, имеющих факторы риска (ФР).

Профессор Klaus von Bergmann (Германия) выступил с докладом «Абсорбция, распределение и элиминация растительных станолов у человека». Он отметил, что растительные станолы, например, кампестанол и ситостанол, отличаются от ХС структурой боковой цепи и отсутствием двойной связи в β -кольце, вследствие насыщения этих связей водородом.

Потребление ХС с пищей может колебаться от 100 (у вегетарианцев) до 700 мг/сут., потребление же растительных стеролов составляет 200-400 мг/сут., а растительных станолов и того меньше ~ 50 мг/сут. Концентрация в плазме стеролов от 500 (для кампестерола) до 20 тыс раз (для сигмастерола) ниже, чем концентрация ХС. Концентрация в плазме растительных станолов еще меньше, чем стеролов. Например, для кампестанола она в 140 раз меньше,

чем для кампестерола. Столь значимые различия в концентрациях связаны с различиями в метаболизме растительных станолов и стеролов по сравнению с ХС: растительные станола и стеролы не синтезируются в организме и поступают только с пищей; стеролы в значительно меньшей степени всасываются в кишечнике, а станола, вообще, практически не подвергаются абсорбции; растительные стеролы и станола не метаболизируются с желчными кислотами; они значительно быстрее, чем ХС, экскретируются из печени в желчь.

Сравнительно недавно было показано, что при редком наследственном заболевании — фитостеролемии, наблюдается гиперабсорбция и снижение билиарной секреции ХС и растительных стеролов. Эти больные имеют более выраженный ксантома-тоз, ранний атеросклероз и ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Больные с гиперхолестеринемией (ГХС) имеют также повышенное содержание в сыворотке стеролов. Вопрос о том, является ли повышение содержания в плазме кампестерола и ситостерола ФР ИБС, пока еще остается не решенным.

Профессор Helena Gylling (Финляндия) выступила с обзором исследований о влиянии эфиров растительных станолов на человека. Она отметила, что влияние пищевых продуктов, содержащих растительные станола, в основном спредов, на содержание ХС в крови было изучено на нескольких сотнях пациентов в плацебо-контролируемых, рандомизированных, краткосрочных исследованиях с 1991г, когда были опубликованы первые результаты. В тот период известно лишь одно длительное, в течение года, исследование, в котором было показано стабильное холестерин-снижающее действие растительных станолов. У одного из наблюдаемых автором пациентов холестерин-снижающий эффект спреда с эфирами растительных станолов был отмечен на протяжении 10 лет, в течение которых больной получал этот продукт.

Недавно был опубликован мета-анализ 41 плацебо-контролируемого исследования по применению эфиров растительных станолов. При использовании последних в дозах от 0,8 до 4,2 г/сут. снижение уровня ХС ЛНП варьировало от 3% до 25%. При анализе тех исследований, где средняя суточная доза станолов составляла 2 г/сут., среднее уменьшение содержания ХС ЛНП составило 10,1%. Указанная доза станолов считается оптимальной для того, чтобы снизить уровень ХС ЛНП до достаточного для замедления прогрессирования атеросклероза. Эффективность станолов может зависеть от индивидуального профиля метаболизма ХС. Этот профиль определяется повышенной или сниженной абсорбцией, повышенным или сниженным синтезом ХС. Такие параметры генетически обусловлены, т.к. холестерин-снижающее действие станолов связано с угнетением абсорбции ХС. Станола более эффек-

тивны у лиц с высокой абсорбцией; у лиц со сниженной абсорбцией и повышенным синтезом ХС более эффективны статины, угнетающие синтез последнего. Очевидна необходимость исследований, позволяющих характеризовать особенность абсорбции и синтеза ХС в лечении и профилактике ССЗ.

Профессор Jogchum Plat (Нидерланды) выступил с докладом «Эфиры растительных стеролов и станолов: механизм действия и безопасность использования». Он отметил, что использование эфиров растительных станолов и стеролов, снижающих содержание ХС ЛНП, занимает видное место среди мер по снижению риска развития ССЗ. Касаясь механизма действия эфиров растительных станолов, автор представил данные о том, что эти вещества снижают абсорбцию ХС в кишечнике. В основе этого действия лежат 2 процесса. Первый из них состоит в вытеснении в просвете тонкого кишечника молекул ХС молекулами станолоа из смешанных мицелл, в составе которых ХС в комплексе с солями желчных кислот абсорбируется энтероцитами. Молекулы ХС, не находящиеся в мицеллах, не могут быть абсорбированы энтероцитами в кишечнике и выводятся из него вместе с кишечным содержимым. Второй процесс происходит в эпителиальных клетках тонкого кишечника. Станола, проникающие в эпителиальную клетку, активируют АВС-транспортный белок, который выталкивает ХС из клетки в просвет кишечника.

Что касается вопросов безопасности, автор выделил 2 аспекта: потенциальная атерогенность растительных стеролов; действие растительных стеролов на прочность красных кровяных клеток. В связи с первым аспектом автор сообщил о результатах экспериментальных исследований, в которых гетерозиготные мыши с дефицитом ЛНП-рецепторов получали западную диету (контроль), или ту же диету с добавлением аторвастатина, или аторвастатин в сочетании с растительными стеролами либо станолами в течение 37 недель.

Результаты исследования показали, что значительное увеличение концентрации растительных стеролов не оказывает атерогенного действия, добавление стеролов и станолов к аторвастатину ведет к еще большему уменьшению атеросклеротических изменений сосудов.

Второй аспект вопроса заключается в том, что результаты исследований на крысах позволили предположить, что увеличение концентрации растительных стеролов или станолов в сыворотке крови может способствовать деформации эритроцитов, уменьшению их прочности и мозговым кровоизлияниям. Для оценки влияния повышения содержания эфиров растительных станолов и стеролов на осмотическую стойкость эритроцитов было проведено двойное слепое исследование на пациентах. Его результаты показали, что употребление продук-

тов, содержащих растительные станола и стеролы, в течение 16 недель хотя и ведет к выраженному повышению концентрации ситостерола и кампестерола в плазме, но не сопровождается увеличением их содержания в эритроцитах. Более того, существенных изменений осмотической стойкости эритроцитов в группе, получавших растительные станола и стеролы, по сравнению с контрольной группой не отмечено.

Albert Wiegman (Нидерланды) сообщил о предупреждении риска ССЗ у детей с семейной ГХС. Он отметил, что семейная ГХС довольно распространена в Голландии и встречается у 1 из 40 тыс. лиц с гетерозиготной формой этой патологии. Среди 1193 родителей детей, наблюдаемых в педиатрической липидной клинике Амстердама с диагнозом семейной ГХС, 335 человек страдали ССЗ. В течение 15 лет 99 из них умерли, причем их средний возраст составил 39,5 лет. Эти цифры показывают, насколько катастрофическими могут быть последствия семейной гетерозиготной ГХС.

Автор представил результаты рандомизированного 2-летнего исследования, проведенного в Академическом Медицинском Центре Амстердама, которое показало, что у 214 детей в возрасте 8-18 лет с семейной ГХС использование правастатина в дозе 20-40 мг/сут. значительно уменьшало, без побочных явлений, атеросклеротическое поражение сонных артерий. В докладе были представлены данные двойного слепого исследования о результатах применения растительных станолов у 42 детей в возрасте 7-12 лет с семейной ГХС. Проводилось сравнительное изучение диеты, содержащей 500 мл низкокалорийного йогурта, обогащенного 2,0 г растительных станолов и диеты с 500 мл аналогичного

йогурта + плацебо в течение 4-недельных курсов с 6-недельным перерывом. Изучалось влияние этих диет на содержание липидов в плазме и функцию эндотелия. Ежедневный прием 2,0 г станолов достоверно снижал содержание ОХС на 7,5% и ХС ЛНП на 9,5% по сравнению с группой плацебо. Содержание ХС липопротеидов высокой плотности и триглицеридов, а также показатели функции эндотелия в опытной и контрольных группах не различались, что, возможно, связано с коротким временем исследования. В настоящее время в Нидерландах всем детям с диагностированной семейной ГХС рекомендуется постоянно принимать растительные станола с низкожировой диетой; с 14-летнего возраста добавляются статины.

В последовавшей за докладами дискуссии было отмечено, что использование диеты с добавлением растительных станолов включено в ряд международных рекомендаций по холестерин-снижающей диетотерапии. Такая диета может быть рекомендована как лицам с повышенным, так и с нормальным уровнями ХС в крови. Данная диета повышает эффективность медикаментозной холестерин-снижающей терапии и является важной составной частью здорового образа жизни.

Пищевые продукты, содержащие эстерифицированные растительные станола в количестве, достаточном для достижения желаемого холестерин-снижающего эффекта, созданы финской компанией RAISIO GROUP в виде спредов, йогуртов, кефира, молока, сыра и т.д. под общим названием Benecol. Эти продукты получили широкое распространение в странах Европы, Америки и Азии. Спреды под названием Benecol в настоящее время появились в России.

Поступила 09/01-2007

Возможности использования модели SCORE в клинической практике

Р.Г. Оганов, Д.В. Небиеридзе

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

SCORE model perspectives in clinical practice

R.G. Oganov, D.V. Nebieridze

State Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Экспертами Европейского общества кардиологов была разработана новая система оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Эта система создана на базе данных проспективных исследований, проведенных в европейских популяциях (> 200 тыс. человек). SCORE стала составной частью последних Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике 2003г, обозначив переход от ранее применяемой стратегии профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) к стратегии профилактики болезней, связанных с атеросклерозом. Это логично, поскольку ИБС является лишь частью заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Необходимо четко понимать, что новая модель оценки риска является инструментом первичной профилактики и применима только к пациентам без признаков заболеваний атеросклеротического генеза. При оценке риска используются следующие параметры: систолическое артериальное давление, общий холестерин, пол, возраст и статус курения.

Модель SCORE принципиально отличается от ранее используемой американской (Фремингемской) системы оценки риска: во-первых, она разработана на основе исследований популяций Европейских стран, в т.ч. России (данные проспективного, эпидемиологического исследования ГНИЦПМ Росздрава); во-вторых, новая модель оценки риска в соответствии с новой стратегией учитывает риск развития не только ИБС, но и всех заболеваний, так или иначе связанных с атеросклерозом, в течение ближайших 10 лет. При этом учитываются только фатальные случаи, что значительно повышает достоверность оценки риска. В связи с этим, порог высокого риска снижен до $\geq 5\%$ в отличие от предыдущей величины $\geq 20\%$. Очень важно, что модель

адаптирована для Европейских стран с различным уровнем смертности от ССЗ. К России применима модель высокого риска. Координатором проекта SCORE от России является академик РАМН Р.Г.Оганов, а партнером SCORE — профессор Д.В.Небиеридзе.

Существует также электронный вариант модели SCORE — HEARTSCORE, предназначенный для практических врачей. Возможности этого варианта сводятся не только к оценке суммарного риска. Интерактивная система позволяет наглядно продемонстрировать больному настоящий риск и его положительную динамику в результате вмешательства. Существующая наглядная компьютерная демонстрация модели SCORE призвана повысить мотивацию и приверженность пациентов медикаментозной и немедикаментозной коррекции факторов риска и в конечном итоге привести к существенно-му снижению сердечно-сосудистого риска.

HEARTSCORE содержит важную информацию для пациента и врача. Он дает квалифицированные советы пациентам в виде распечатки по здоровому образу жизни на основе фактического профиля их риска. Для врачей он содержит алгоритм вмешательства, основанный на современных рекомендациях по профилактике ССЗ в зависимости от индивидуального риска пациента.

В настоящее время в Интернете в режиме online появилась русская версия HeartScore для использования практическими врачами. Более подробно о HeartScore можно узнать и использовать его на сайте — http://www.escardio.org/knowledge/decision_tools/heartscore/ru

По всем вопросам, касающимся практического применения HeartScore можно обращаться к профессору Д.В.Небиеридзе по тел.: (495) 621-93-02 или e-mail: dneberidze@gnicpm.ru

Поступила 10/01-2007

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Ассоциация кардиологов стран СНГ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

**РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ
И КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ СТРАН СНГ
9-11 октября 2007г, г. Москва**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенном Российском национальном конгрессе кардиологов и конгрессе кардиологов стран СНГ, который состоится 9-11 октября 2007г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст.метро «Ленинский проспект».

Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и спутные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. **Организационный взнос** (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 сентября 2007г — 1200 руб., с 1 сентября 2007г — 1400 руб. **Опубликование тезисов** (одна работа) — 300 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК и Ассоциации кардиологов стран СНГ, председатели симпозиумов и участники конкурса «Молодых ученых».

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу emanoshkina@gnicpm.ru и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2007; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2007.

Правила оформления тезисов

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до **10 апреля 2007г.** Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. **Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.**

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: emanoshkina@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на дискете 3,5" в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **Тезисы ИвановИИМосква 2, Тезисы РНЦХМосква10**)

Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росздрава, Оргкомитет Конгресса кардиологов.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава», Москва, Россия;
ЛГМУ, Луганск, Украина (точку не ставить)

В рамках Конгресса будут проводиться:

А. Конкурс молодых ученых

• К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

• Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

• Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 10 апреля 2007г, с пометкой «На конкурс» в 2-х экземплярах следующие документы:

• конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),

• тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

• сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

• направление от учреждения,

• рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.cardiosite.ru> после 20 августа 2007г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Б. Школы по различным направлениям кардиологии

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;

- Доклады в рамках научной программы;

- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Орленок» и «Академическая». По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Полянской Юлии, тел.: (495) 730-61-18, факс: (495) 956-89-34, e-mail: J.Polyanskaya@intourist.ru **Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.**

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10 (ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава»)

Оргкомитет конгресса кардиологов

Ответственный секретарь — Кукушкин Сергей Кузьмич

Контактный тел./факс: (495) 624-45-93

E-mail: skukushkin@gnicpm.ru (заявки на участие в выставке и сателлитном симпозиуме)

emanoshkina@gnicpm.ru (тезисы докладов, конкурсные работы и регистрационные формы)

Официальный сайт: <http://www.cardiosite.ru> (информация по Конгрессу)

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

**участника объединенного Российского национального конгресса кардиологов и конгресса кардиологов стран СНГ
Москва, 9-11 октября 2007 г.**

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный с кодом города _____

_____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____

Email _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах: ☒ V

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2007г на электронный адрес: emanoshkina@gnicpm.ru, или по факсу: (495) 624-45-93. Зарегистрироваться можно и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

ФГУ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ РОСЗДРАВА СЕКЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ДЕПАРТАМЕНТ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ г. МОСКВЫ ГЛАВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА
ОБОРОНЫ РОССИИ САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ФНП РОССИИ «ПРОФКУРОРТ»
МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

VII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»

Москва, 16-18 мая 2007г

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

ГНИЦ профилактической медицины **16-18 мая 2007г** проводит **VII Всероссийскую научную конференцию «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии».**

Место проведения: Москва, Санаторий «Архангельское» Главного Управления Минобороны России.

Тематика конференции: Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на госпитальном, санаторном и поликлиническом этапах. Медикаментозная и немедикаментозная вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Практический семинар с вручением сертификата ВНОК: «Кардиореабилитация, лечение и вторичная профилактика ССЗ».

Правила оформления тезисов:

1. Тезисы принимаются Оргкомитетом **до 15 марта 2007г** включительно.
2. Объем тезисов — рамка 160x230 мм (только 1 страница!). Желательно использование лазерного или струйного принтера. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки — учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются в 2 экземплярах, в т.ч. обязательно на новой дискете. На втором экземпляре тезисов следует указать адрес для переписки, телефон, факс.

Ответственный секретарь конференции: д.м.н. **Бубнова Марина Геннадьевна**, тел./факс: (495) 624-01-15.

Тезисы и заявки на выступления направлять по адресу Оргкомитета, Ответственному секретарю — д.м.н. Бубновой Марине Геннадьевне.

Организационный взнос в размере 300 руб. оплачивается при регистрации.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять в адрес Оргкомитета, старшему научному сотруднику **Краснищкому Владимиру Борисовичу**. Тел.: (495) 627-03-03; E-mail: Kras-VB@yandex.ru

Адрес оргкомитета: 101953 Москва, Петроверигский пер., дом 10, ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росздрава, Оргкомитет научной конференции.

Тел./факс: (495) 624-01-15, 623-59-17.

E-mail: MBubnova@gnicPM.ru или Oganov@Online.Ru (для М.Г.Бубновой)

Правительство Пензенской области
ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической
медицины Росздрава
Всероссийское научное общество кардиологов
Российская медицинская ассоциация
Лига защитников пациентов

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

16-17 марта 2007г в г. Пенза состоится Приволжский кардиологический форум «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения, как приоритетное направление национального проекта Здоровье».

Программа Форума – обсуждение проблем и перспектив развития профилактики, а также новейших достижений и разработок в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения.

Программа форума размещена на Интернет-сайте www.cardiosite.ru.

В форуме примут участие ведущие специалисты России в области кардиологии. На форум приглашены 400 кардиологов и терапевтов из различных областей Приволжского региона.

Будет организована выставка с участием крупных фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования.

Планируется издание тезисов форума.

Тезисы объемом до 2 печатных страниц формата А4 принимаются в электронном виде по адресу: Patient3@yandex.ru до 25 февраля 2007г. В имени файла должна быть указана фамилия первого автора. Формат текста: Word for Windows – 95/97. Поля: 20 мм справа, слева, сверху и 25 мм снизу. Шрифт: размер 14, тип Times New Roman, интервал полутонный. В тексте тезисов рисунки и таблицы не допускаются.

Контактные телефоны оргкомитета:

Курбанова Татьяна Владимировна (8412) 55-27-81(Пенза)

Теплова Анна Анатольевна (495) 627-03-73 (Москва)

План мероприятий Всероссийского научного общества кардиологов на 2007 год

1. Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
2. Первая Всероссийская конференция «Проблемы женского здоровья и пути их решения»	08-09 февраля	г. Москва
3. Образовательный форум «Кардиология 2007»	12-14 февраля	г. Москва
4. II съезд кардиологов Уральского Федерального Округа	14-15 февраля	г. Екатеринбург
5. III Всероссийская научно-практическая конференция «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертензии»	1-2 марта	г. Казань
6. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современная кардиология: наука и практика»	11-12 мая	г. Санкт-Петербург
7. VII Российская научная конференция «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»	16-18 мая	г. Москва
8. Всероссийская конференция с международным участием «Острый коронарный синдром: механизмы развития и современная тактика лечения»	24-25 мая	г. Санкт-Петербург
9. II съезд кардиологов Сибирского федерального Округа	15-16 мая	г. Томск
10. Всероссийская конференция с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний»	20-21 сентября	г. Санкт-Петербург
11. Российский национальный конгресс кардиологов и конгресс кардиологов стран СНГ	09-11 октября	г. Москва
12. Всероссийская конференция «Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики неинфекционных заболеваний – снижение сердечно-сосудистого риска»	23-24 ноября	г. Москва
13. Конгресс ОССН «Сердечная недостаточность 2007»	05-07 декабря	г. Москва

О других мероприятиях ВНОК можно узнать на сайте: <http://www.cardiosite.ru>

К сведению авторов!

При оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город, страна.

3. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и при наличии - адрес электронной почты.

4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5-6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с.) возможен для обзоров и лекций.

5. Рукопись печатается на одной странице листа с двойным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. **ВНИМАНИЕ!** Статьи принимаются в двух экземплярах на бумажных носителях, оба направляются на адрес редакции. Необходимо также предоставить электронный вариант рукописи на дискете или по электронной почте вложением (на адрес редакции oganov@gnicpm.ru). Электронный вариант рукописи должен быть представлен в текстовом редакторе «MS Word». Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики и схемы принимаются в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним располагать под рисунком или графиком.

6. Оригинальные исследования должны содержать следующие разделы: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и краткое заключение.

7. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Рисунки не повторяют материалов таблиц. Название таблиц и рисунков, а также подписи к ним даются на отдельном листе.

9. Цитируемая литература печатается на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту. В тексте даются ссылки на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авто-

ров даются в оригинальной транскрипции. Ссылки на диссертации и неопубликованные работы не допускаются. За правильность приведенных в списке литературных источников данных ответственность несут авторы.

10. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: nauka@rinet.ru

11. В библиографическом описании достаточно привести фамилии трех авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать и др., для зарубежных публикаций - et. al. При описании статей из журналов указывают выходные данные в следующем порядке: фамилия, инициалы, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до). Примеры ссылок отечественных и зарубежных авторов:

Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология 1996; 4: 15-22.

Yu CM, Anderson JE, Shum IOL, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur Heart J 1996; 17: 1694-702.

12. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 250 слов) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо печатать через 2 интервала и структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова - не более 6 слов или словосочетаний, определяющих понятие. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

13. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

14. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

15. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается.

16. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

17. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

Статьи следует направлять по адресам:

Адрес редакции: 101990, Москва, Петровверигский пер., 10; тел. (495) 921 93 02; e-mail: oganov@gnicpm.ru

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