



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Оценка риска развития фибрилляции
предсердий у больных
с метаболическим синдромом
при регистрации предсердной
экстрасистолии

Контроль гликемии при
сахарном диабете:
обзор международных
исследований по
кардиологической
безопасности
сахароснижающих
препаратов

Взаимоотношения
болезней пародонта
и сердечно-сосудистых
заболеваний

Главный редактор: **Оганов Р.Г.**
Зам. главного редактора: **Мамедов М.Н.**

Главные консультанты: **Nathan Wong,**
Richard Williams



GW-ICC 2016

APHC | ICCPR

OCT.13-16
BEIJING, CHINA

The 27th Great Wall International Congress of Cardiology

The World Heart Failure Congress 2016 (WHFC 2016)

The 21st Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP)

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору.

Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте. Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте www.cardioprogress.ru.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р.Г., Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мамедов М.Н., Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Киселева Н.В., Россия

ПОМОЩНИК ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Anna Artyeva, Великобритания

ГЛАВНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

КОНСУЛЬТАНТ ПО СТАТИСТИКЕ

Деев А.Д., Россия

МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Adnan Abaci, Турция

Berndt Luderitz, Германия

Dayi Hu, Китай

Dusko Vucic, Босния и Герцеговина

Митченко Е.И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Vanach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Канорский С.Г., Россия

Seth Baum, США

Хирманов В.Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю.А., Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Бердалин А.Б., Россия

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л.Л., Россия

Контактная информация:

Адрес фонда «Кардиопрогресс» и редакции:

127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6,

стр. 2, оф. 213

Телефон редакции: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт: www.cardioprogress.ru

Письма в редакцию отправлять по адресу:

Мамедов Мехман, заместитель главного

редактора: editor.ihvdj@gmail.com

Статьи для публикации отправлять

по адресу:

Anna Artyeva, помощник редактора:

submissions.ihvdj@gmail.com

©Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

Отпечатано в России

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии
«Кардиопрогресс»

Том 4, номер 11, сентябрь 2016

Содержание

Обращение главного редактора 2

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Перспективы новой тактики липид-снижающей терапии: клиническая эффективность и профиль безопасности ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин /кексина типа 9
Nevrez Koylan, Мамедов М.Н. 3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Контроль гликемии при сахарном диабете: обзор международных исследований по кардиологической безопасности сахароснижающих препаратов
Ахмедова Э.А., Дудинская Е.Н., Марданов Б.У., Абдалкина Е.Н., Канорский С.Г. 8

Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний
Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом при регистрации предсердной экстрасистолии
Олесин А.И., Литвиненко В.А., Шлапакова А.В., Константинова И.В. 25

Взаимосвязь статинов и маркера эндотелиальной функции, эндотелина, у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом
Климушина М.В., Гуманова Н.Г., Горшков А.Ю., Гаврилова Н.Е., Метельская В.А. 34

Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования БАСТИон
Аверин Е.Е. 40

ОТЧЕТ О КОНГРЕССЕ

Новости Европейского конгресса кардиологов 2016 47
Российский национальный конгресс кардиологов 2016: основные итоги 51

Инструкция для авторов 53



Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, одиннадцатый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, обзорная и оригинальные статьи, а также итоги двух крупных научных мероприятий.

Передовая статья номера посвящена обзору клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности новой группы липид-снижающих препаратов — ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9. В европейских рекомендациях по дислипидемии за 2016 г обозначены показания к применению новой группы липид-снижающих средств.

В разделе «Обзорные статьи» представлены две работы. В первой из них приводится анализ международных исследований по кардиологической безопасности сахароснижающих препаратов. Статья подготовлена с участием авторов из трех российских научных школ. Во второй обзорной статье приводится обзор исследований о взаимосвязи между болезнями пародонта и сердечно-сосудистой патологией.

В раздел «Оригинальные статьи» включены 3 работы. В первой статье оценивается риск развития фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом. Во второй работе, включенной в настоящий номер, опубликованы результаты крупного, клинико-экспериментального исследования по выявлению связи между терапией статинами и маркерами дисфункции эндотелия у лиц с доказанным коронарным атеросклерозом. Еще в одной оригинальной клинической статье представлены результаты исследования под названием БАСТИон, в котором изучена безопасность комплексной терапии лиц с хронической сердечной недостаточностью.

В этом выпуске журнала представлены отчеты двух крупных научных событий:

— 27–31 августа 2016 г в Риме состоялся ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов, в работе которого принимали участие > 30 тыс. специалистов из 106 стран. В 500 научных сессиях были обсуждены вопросы по 150 направлениям, в т. ч. новые клинические рекомендации и 28 клинических исследований «Hot Line»;

— 20–23 сентября 2016 г в Екатеринбурге состоялся очередной ежегодный Российский национальный конгресс кардиологов. Научная программа состояла из 169 заседаний. На пленуме правления обсуждались вопросы о стратегии развития и роли общества в новой системе постдипломного образования врачей.

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

Р.Г. Оганов

Главный редактор журнала,
Президент Фонда «Кардиопрогресс»



Перспективы новой тактики липид- снижающей терапии: клиническая эффективность и профиль безопасности ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9

Nevrez Koylan^{1*}, Мамедов М.Н.²

¹ Медицинский факультет Стамбульского университета, Стамбул, Турция

² ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава
России, Москва, Россия

Сведения об авторах:

Nevrez Koylan, профессор кафедры внутренних болезней медицинского факультета Стамбульского университета, Стамбул, Турция.

Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Резюме

Выраженное и безопасное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений является актуальной проблемой современной кардиологии. Результаты новых клинических, плацебо-контролируемых, сравнительных исследований с применением моноклональных антител (мАт) путем ингибирования пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9 свидетельствуют о перспективах новой группы препаратов в составе сочетанной липид-снижающей терапии. В обзорной статье анализируется клиническая эффективность и профиль безопасности алирокумаба и эволокумаба в составе сочетанной со статинами терапии.

Ключевые слова

Липид-снижающая терапия, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9.

Opportunities of new lipid-lowering therapy: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors' clinical efficacy and safety profile

Nevrez Koylan¹, Mamedov M. N.²

¹Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

²National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Authors

Nevrez Koylan, MD, FACC, FESC, EHS, Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

Mekhman N. Mamedov, M.D., Ph.D., doctor of sciences, Professor, head of the Department for Prevention of Comorbid conditions, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Summary

Safe and evident reduction of LDL cholesterol in order to reduce the risk of cardiovascular complications is an important problem of modern cardiology. Results of new clinical placebo-controlled comparative studies investigating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition with monoclonal antibodies (mAb) indicate high potential of new group of drugs. This review article analyzes clinical efficacy and safety profile of alirocumab and evolocumab as a part of combined statin therapy.

Keywords:

lipid-lowering therapy, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors.

Список сокращений

ГХС — гиперхолестеринемия

ЛНП — липопротеиды низкой плотности

мАт — моноклональные антитела

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХС — холестерин

FDA — Food and Drug Administration

PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9

SREBP — трансмембранные белки эндоплазматического ретикула

Эволюция взглядов на липид-снижающую терапию

Нарушение липидного обмена сохраняет лидерство среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Ее актуальность определяется, в т.ч. высокой распространенностью в популяции (по данным эпидемиологических исследований до 55% взрослого населения в России) и неадекватным контролем среди пациентов с ишемической болезнью сердца.

В популяции высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемия обусловлена несколькими причинами: семейная гиперхолестеринемия (ГХС), эссенциальная ГХС, ишемическая болезнь сердца, мозговой инсульт, периферический атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, хронические заболевания почек, мозговой инсульт, ревматические и аутоиммунные заболевания [2].

В последнее время ведется дискуссия по тактике подбора липид-снижающей терапии. Американский колледж кардиологии/Американская ассоциация сердца в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска рекомендует комбинированную терапию двумя представителями липид-снижающих средств. Европейские рекомендации продолжают принцип таргетной терапии для достижения целевых уровней липидов [3].

Известно, что для лечения гиперлипидемии широко применяются статины в различных дозах. Параллельно проводится поиск других эффективных липид-снижающих препаратов, что обусловлено необходимостью более интенсивного снижения уровня холестерина (ХС), ограниченного применения статинов из-за побочных эффектов и плохой переносимости, а также наличия противопоказаний. Для достижения целевых уровней липидов нередко прибегают к комбинации двух и более препаратов.

С этой целью в клинической практике применяется эзетимиб, и в некоторых случаях — фенофибрат [1].

Ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9): механизм действия

Впервые связь PCSK9 с нарушениями липидного обмена была выявлена у больных семейной ГХС [4]. В 2003 г был выявлен новый ген PCSK9, мутация которого приводила к развитию семейной ГХС. Впоследствии было показано, что PCSK9 непосредственно участвует в деградации липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — рецепторов, рецепторов к липопротеидам очень низкой плотности и рецепторов к аполипопротеину-Е 2 типа. Главным образом PCSK9 экспрессируется в тканях печени, а также в кишечнике и почках. Мутации гена PCSK9 связаны с развитием как семейной ГХС (мутации, повышающие активность гена), так и с развитием семейной гипобеталипопротеинемии (мутации, приводящие к снижению функции гена). В популяционных исследованиях среди разных этнических групп, показана корреляция плазменного уровня PCSK9 с показателями общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПН. В тоже время ни в одном исследовании не показана корреляция плазменного уровня PCSK9 с уровнем ХС липопротеидов высокой плотности. У больных семейной ГХС, с мутациями в гене PCSK9, повышающими функцию гена (gain-of-function, GOF), не отмечается четкой корреляции плазменного уровня PCSK9 с типом мутации. В тоже время, при мутациях со сниженной функцией гена (R46L, Y142X или C679X), вызывающих гипохолестеринемия, имеется достоверная корреляция плазменного уровня PCSK9 с типом мутации независимо от уровня ХС ЛНП [5].

На фоне лечения статинами происходит увеличение плазменного уровня PCSK9, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня общего ХС и ХС ЛНП [6]. В ряде исследований показано увеличение плазменных концентраций PCSK9 на 14–47% в зависимости от типа и дозы статинов. Механизм повышения концентрации PCSK9 на фоне лечения статинами кратко может быть представлен следующим образом. Прием статинов приводит к снижению внутриклеточного уровня ХС. В ответ на снижение внутриклеточного уровня ХС SREBP — трансмембранные белки эндоплазматического ретикулума расщепляются сериновой протеазой-1 и транспортируются белком SCAP в аппарат Гольджи. Затем SREBP подвергаются дальней-

шему процессингу цинковой металлопротеиназой (протеазой-2), которая освобождает регуляторные домены SREBP. Последние переносятся в ядро и активируют транскрипцию гена PCSK9.

Потенциальные направления ингибирования PCSK9 включают подавление синтеза PCSK9, блокирование взаимодействия PCSK9 и рецепторов ХС ЛНП, а также увеличение клиренса PCSK9. Среди препаратов, находящихся на стадии разработки для ингибирования синтеза PCSK9 и блокады взаимодействия PCSK9/рецепторов ХС ЛНП, моноклональные антитела (mAb) прошли определенные этапы клинических испытаний [4]. Три ингибитора PCSK9 — алирокумаб (рег. номер 727/SAR236553; Regeneron/ Sanofi), эволокумаб (AMG-145; Amgen) и бокосизумаб (рег. номер 316 / PF-04950615; Pfizer) достигли третьей стадии испытаний, и первые 2 из них одобрены со стороны Food and Drug Administration (FDA), два вещества LGT209 (Novartis) и LY3015014 (Eli Lilly) находятся на этапе клинического испытания второй фазы. Испытание препарата RG7652 (Roche/Genentech) было прекращено в 2014 г.

Обзор клинических исследований по эффективности и профилю безопасности ингибиторов PCSK9

Итак, одним из актуальных направлений в липидологии является создание лекарственных препаратов, снижающих уровень PCSK9 в крови. Перспективным является применение этих препаратов в сочетании со статинами, т.к. они могут потенциально увеличивать гиполипидемический эффект статинов.

Применение ингибиторов PCSK9, в первую очередь, было предусмотрено у пациентов с семейной ГХС. В 2015 г. были опубликованы результаты ряда многоцентровых, рандомизированных, клинических исследований III фазы. В плацебо-контролируемом исследовании RUTHERFORD-2 под наблюдением находились 329 пациентов, которые на фоне статинотерапии не менее 4 нед. получали эволокумаб по 140 мг в 2 нед. или 420 мг в мес. [7]. Через 12 нед. терапии по сравнению с плацебо отмечалось снижение ХС ЛНП на 59% и 61%, соответственно. Целевые уровни ХС ЛНП были достигнуты в более чем 60% случаев. В исследовании ODYSSEY FH II на фоне высоких доз статинов или комбинации с другими липид-снижающими препаратами применение аликумаба в дозе 75/150 мг в каждые 2 нед. по сравнению с плацебо, после 24 нед. те-

рапия привела к снижению ХС ЛНП в среднем на 51–58%. Целевой уровень ХС ЛНП был достигнут в диапазоне 60–68% случаев. В другом исследовании из серии ODYSSEY HIGH FH изучали эффективность алирокумаба 150 мг/2 нед. у 106 пациентов с ХС ЛНП >4 ммоль/л, сохранявшимся на высоких дозах статинов и применении других липид-снижающих препаратов. Через 24 нед. лечения отмечалось снижение ХС ЛНП на 46% по сравнению с плацебо. Целевые уровни ХС ЛНП были достигнуты у 57% пациентов [8, 9].

Параллельно изучалась эффективность ингибиторов PCSK9 у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне других липид-снижающих препаратов и без них. В доступной литературе были представлены данные клинических исследований III фазы.

В исследование LAPLACE-2 были включены 2067 пациентов с первичной ГХС или смешанной дислипидемией на фоне умеренной или интенсивной статинотерапии. Пациенты основной группы получали эволокумаб 140 мг/2 нед. или 420 мг/мес. В группе сравнения пациенты получали эзетимиб 10 мг/сут. или плацебо. По итогам 10–12-недельного наблюдения снижение ХС ЛНП в группе терапии эволокумабом составило 66–75% (140 мг/2 нед.) и на 17–21% на фоне эзетимиба [10]. В другом исследовании DESCARTES изучалась эффективность эволокумаба 420 мг/4 нед. у 901 пациента с гиперлипидемией на фоне диеты с или без липид-снижающей терапии. В конце 52-недельного наблюдения в основной группе по сравнению с плацебо наблюдалось снижение ХС ЛНП на 56% на фоне диеты, и на 62% на фоне 10 мг аторвастатина, на 57% — 80 мг аторвастатина, и на 49% — в подгруппе аторвастатина 80 мг/эзетимиба 10 мг.

В серии из 7 исследований под общим названием ODYSSEY (общее количество пациентов составило около 5 тыс. человек) изучалась клиническая эффективность другого ингибитора PCSK9 алирокумаба в дозе 75/150 мг в каждые 2 нед. Контрольные группы составили пациенты, получавшие плацебо или эзетимиб 10 мг/сут. Базовая терапия в основных группах включала статины — аторвастатин в дозе 20–40 мг/сут. или розувастатин 10–20 мг/сут., а также более высокие дозы статинов, и в одном исследовании — эзетимиб, фенофибрат или диету. Средняя продолжительность исследования составила 24 нед. В конце наблюдения по сравнению с плацебо отмечено уменьшение концентрации ХС ЛНП от 38% до 62% [8, 9].

Таким образом, очевидно, что применение ингибиторов PCSK9 дополнительно усиливает липид-снижающий эффект статинов, а в перспективе может рассматриваться в качестве составной части комбинированной гиполипидемической терапии.

Мониторинг профиля безопасности ингибиторов PCSK9 также находится в центре внимания клиницистов, т.к. мишенью действия препаратов является интенсивное снижение ХС ЛНП.

В зарубежных обзорных статьях представлены подробные данные результатов клинических исследований о побочных эффектах ингибиторов PCSK9. Систематизированные данные о побочных действиях разделены на несколько групп: общее количество побочных эффектов, причины отмены терапии, серьезные побочные действия, реакция на инъекции и нейрокогнитивные последствия [11]. Данные параметры были включены в протоколы исследования с применением как эволокумаба, так и алирокумаба. Необходимо подчеркнуть, что безопасность ингибиторов PCSK9 изучена по сравнению с плацебо или эзетимибом. В обеих группах вмешательства применялись статины в сопоставимых дозах и терапевтических режимах.

На фоне терапии алирокумабом в дозе 75–150 мг/сут. и плацебо или эзетимибом на протяжении 24 нед. зарегистрированы те или иные побочные действия в 81% и 82,5% случаях и 71,2% и 67,2%, соответственно. Досрочное прекращение терапии отмечалось во всех группах, эти показатели, в целом, зарегистрированы до 8% случаев: алирокумаб vs плацебо (7,2% и 5,8%), или эзетимиба (7,5% и 5,4%), соответственно. Стоит отметить, что эти различия не достигали уровня статистической достоверности. Серьезные побочные действия описаны в первых группах в 18,7% и 19,5% случаев. Аналогичные тенденции отмечаются при сравнении алирокумаба с эзетимибом — 18,8% и 17,8%, соответственно. Специфические побочные явления в виде локальных реакций как следствие подкожных инъекций в группе алирокумаба зарегистрированы в 5,9% случаев vs 4,2% — в группе плацебо, а в сравнительном исследовании с участием алирокумаба vs эзетимиба подобные эффекты описаны в 2,5% и 0,8% случаев, соответственно. В рамках исследования также проводился мониторинг нейрокогнитивных реакций, которые были зарегистрированы соответственно в 1,2% и 0,5%, а также 0,8% и 1,2% случаев [12].

В клинических, плацебо-контролируемых исследованиях с применением эволокумаба 420 мг

на протяжении 52 нед. общее количество побочных действий зарегистрировано в диапазоне 31–60% случаев в основной группе, и 24–49% случаев — в контрольной. Досрочное прекращение терапии из-за побочных явлений отмечалось в 1–2% vs 2–4%, соответственно. Серьезные побочные явления выявлены в 0,9–2,7% в группе лечения эволокумабом vs 1,8–3,6% в группе плацебо. Локальная побочная реакция на подкожные инъекции зарегистрирована в 0% и 1,3% случаев [13].

Таким образом, обзор международных клинических, сравнительных, плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал, что снижение ХС ЛНП с помощью мАт путем ингибирования пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9 является перспективной терапевтической стратегией, ввиду значимой клинической эффективности и благоприятного профиля безопасности. Очевидно, что спектр их применения будет расширен от лечения семейной ГХС до показаний в случаях ограничения статинов и необходимости выраженного липид-снижающего эффекта с целью достижения целевых уровней ХС. В дальнейшем целесообразно проведение серии клинических исследований по конечным точкам и оценки отдаленных результатов проведенной терапии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2999–3058.
2. Tsao CW, Vasan RS. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2015 Dec;44 (6): 1800–13.
3. Wong ND, Young D, Zhao Y, et al. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2012. *J Clin Lipidol.* 2016 Sep-Oct;10 (5): 1109–18.
4. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012; 366 (12): 1108–18.
5. Marian McDonagh, Kim Peterson, Brittany Holzhammer, Sergio Fazio. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy.* 2016; 22 (6): 641–53
6. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2012; 367 (20): 1891–900.
7. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385 (9965): 331–40.
8. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015; 36 (19): 1186–94.
9. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J.* 2015;169 (6): 906–15.e913.
10. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet.* 2012; 380 (9858): 2007–17.
11. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014; 370 (19): 1809–19.
12. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372 (16): 1500–09.
13. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1489–99.



Контроль гликемии при сахарном диабете: обзор международных исследований по кардиологической безопасности сахароснижающих препаратов

Ахмедова Э.А.¹, Дудинская Е.Н.¹, Марданов Б.У.¹, Абдалкина Е.Н.², Канорский С.Г.³

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава
России, Москва, Россия

²Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

³ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия

Авторы:

Ахмедова Эсмеральда Биннатовна, младший научный сотрудник лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Дудинская Екатерина Наилевна, к.м.н., отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия.

Марданов Баходир Умаркулович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Абдалкина Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины, заведующий курсом эндокринологии медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия.

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии № 2 ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар, Россия.

Резюме

В обзорной статье приведены данные о социально-медицинской значимости сахарного диабета и прогноз динамики в ближайшее десятилетие. Анализируются современные сахароснижающие препараты, механизмы их действия, эффективность и побочные действия. Большое место занимает обзор клинических исследований по кардиологической безопасности сахароснижающих препаратов. Представлены результаты 5 крупных международных клинических исследований по изучению кардиологических последствий на фоне терапии современными сахароснижающими препаратами. В целом, для широкого применения важна не только эффективность, но и безопасность сахароснижающих средств.

Ключевые слова

Сахарный диабет, кардиологическая безопасность, сахароснижающие препараты.

Glycemic control in diabetes mellitus: review of international studies of glucose-lowering drugs cardiological safety

Akhmedova E.A.¹, Dudinskaya E.N.¹, Mardanov B.U.¹, Abdalkina E.N.², Kanorskii S.G.³

¹ National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Medical university "Reavis", Samara, Russia

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Authors

Esmeralda B. Akhmedova, junior researcher of the Department for Prevention of Comorbid conditions, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Ekaterina N. Dudinskaya, M.D., Ph.D., Department of aging studies and age-related diseases prevention, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Bakhodir U. Mardanov, M.D., PhD, Senior researcher of the Department for Prevention of Comorbid conditions, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Elena N. Abdalkina, M.D., Ph.D., Assistant professor of the Department of clinical medicine, Head of endocrinology course of Medical University "Reavis", Samara, Russia

Sergey G. Kanorskii, MD, Professor, Head of the Department of Therapy № 2 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Summary

This review article observes the data about social and medical significance and dynamic prognosis for the next decade. It analyzes modern glucose-lowering drugs, their mechanism of action, efficacy and side effects. Big part of this article is concentrated on the review of clinical studies of lipid-lowering drugs cardiological safety. It demonstrates the results of 5 major international clinical studies dedicated to investigation of cardiological consequences of modern glucose-lowering drugs therapy. In general, not only efficacy but also safety of glucose-lowering drugs is important for their wide use

Keywords

Diabetes mellitus, cardiological safety, glucose-lowering drugs

Список сокращений

АМФ-киназа — аденозинмонофосфат-активируемая киназа

ГПП-1 (GLP-1) — глюкагоноподобный пептид-1

ДИ — доверительный интервал

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИМ — инфаркт миокарда

ингибиторы ДПП-4 (DPP-4) — ингибиторы дипептидилпептидазы-4

НТГ — нарушение толерантности к глюкозе

ОР — относительный риск

СД — сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СН — сердечная недостаточность

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

PPAR α — пероксисомный пролифератор-активируемого рецептора альфа

PPAR γ — гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом

SGLT2-ингибиторы — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Сахарный диабет: основы социально-медицинской значимости

Сахарный диабет (СД) является одной из серьезных медико-социальных проблем в развитых и развивающихся странах мира, что обусловлено его высокой распространенностью, значимостью осложнений и расходов на лечение и реабилитацию.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения в 2014 году во всем мире насчитывалось порядка 387 млн больных СД (8,3% взрослого населения), через 20 лет прогнозируется увеличение числа больных СД до 600 млн человек. Наибольший рост СД ожидается в странах Южной Америки, Африки, Ближнего Востока, Юго-

Восточной Азии, а также в России и некоторых государствах СНГ [1]. Отмечается также увеличение факторов риска (ожирение и метаболический синдром), являющихся предикторами развития СД.

По результатам Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007–2012 годы», в России было зарегистрировано 3,549 млн больных СД. В 2014 г отмечалось увеличение количества больных СД до 3964 889 человек, 91,4% из которых составляли пациенты с СД 2 типа [2]. При этом наиболее высокие показатели заболеваемости СД 2 типа среди взрослых отмечены в Центральном и Приволжском ФО — 224,6 и 227,0 на 100 тыс. взрослого населения. Наиболее низкие — в Северо-Кавказском и Дальневосточном Федеральных округах — 139,9 и 187,8 на 100 тыс. взрослого населения, соответственно.

Согласно данным, приведенным в Атласе Международной Федерации Диабета, расходы на лечение СД и его осложнений в РФ составляют ~ 13% общего бюджета здравоохранения Российской Федерации. В условиях прогнозируемого роста частоты СД в перспективе требуется увеличение и расходов на его лечение [1].

Известно, что прогноз жизни больных, страдающих СД 2 типа, зависит от пола, возраста и наличия осложнений, и коррелирует со степенью контроля заболеванием. Основной причиной инвалидизации и смертности больных СД являются сердечно-сосудистые осложнения. В частности, инфаркт миокарда (ИМ) является причиной смерти ~ 50% пациентов с СД 2 типа [3]. Характерной особенностью течения ИМ при СД является частое развитие атипичных форм: безболевого и синкопальной, что затрудняет его своевременную диагностику и значительно ухудшает прогноз.

Постоянный рост заболеваемости СД и его омоложение при высоком риске развития осложнений, в т.ч. фатальных, подчеркивают значимость проблемы и определяют необходимость многостороннего подхода в лечении и профилактике.

Контроль гликемии: обзор сахароснижающих препаратов

Согласно данным проспективных исследований контроль гликемии является одним из важных методов уменьшения прогрессирования заболевания и его осложнений. За последнее время портфель сахароснижающих препаратов значительно расширился. Препараты для контроля гликемии

можно разделить на четыре группы: 1) препараты, стимулирующие секрецию инсулина — секретогоги (производные сульфонилмочевины и меглитиниды, аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1 — GLP-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4 — DPP-4); 2) повышающие чувствительность к инсулину — сенситайзеры (бигуаниды, тиазолидиндионы); 3) ингибирующие всасывание глюкозы в кишечнике (ингибиторы альфа-глюкозидаз); 4) угнетающие реабсорбцию глюкозы в почках — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2-ингибиторы) [4].

Препараты сульфонилмочевины, меглитиниды и миметики инкретина (агонисты GLP-1 и ингибиторы DPP-4) напрямую или опосредованно увеличивают эндогенную секрецию инсулина. Агонисты рецептора GLP-1 и ингибиторы DPP-4, кроме того, имеют дополнительные эффекты в желудочно-кишечном тракте и головном мозге, что оказывает влияние на чувство насыщения (ингибиторы DPP-4 нейтральны в отношении массы тела, агонисты рецепторов GLP-1 способствуют снижению веса). При этом стимуляция секреции инсулина имеет четкий глюкозозависимый эффект, что, в отличие от препаратов сульфонилмочевины и меглитинидов, не приводит к риску развития гипогликемических состояний [5].

Пиоглитазон, относящийся к группе тиазолидиндионов, является агонистом гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ) с эффектом пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора альфа (PPAR α), который снижает глюкозу путём снижения ее продукции печенью и подавления резистентности к инсулину и, тогда как метформин — это бигуанид, достигающий тех же эффектов за счёт активации аденозинмонофосфат-активируемая киназа (АМФ-киназы).

Акарбоза снижает абсорбцию глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а ингибиторы SGLT2 снижают абсорбцию глюкозы в извитых канальцах почек.

При СД 2 типа метформин — препарат первой линии, особенно, при ожирении. Основной проблемой при использовании метформина был риск лактацидоза, особенно при нарушении функции почек или заболеваниях печени. Однако, в ряде обзоров соответствующих исследований с тем или иным набором пациентов, лактацидоз встречается сравнительно редко [6]. Тем не менее, метформин не рекомендуется при расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 50 мл/мин [7]. По-прежнему

нет согласия в отношении этой величины, которая считается чрезмерно высокой. Рекомендации Британского национального института клинической эффективности в этом плане более свободные: разрешено использовать метформин до СКФ 30 мл/мин с уменьшением дозы, начиная с 45 мл/мин.

Ожидаемое снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) при применении каждого из пероральных препаратов или подкожного введения агонистов ГПП-1 в качестве монотерапии, находится в интервале 0,5–1,0%, хотя и зависит от длительности СД и других индивидуальных факторов. Двойная и тройная комбинация — метформин плюс один или два препарата на выбор из пиоглитазона, сульфонилмочевины, миметиков инкретина, меглитинида и ингибиторов абсорбции глюкозы — повсеместно рекомендуется при прогрессировании заболевания [8]. Для достижения целевых показателей гликемии, применение комбинации снижающих уровень сахара препаратов рекомендуется вскоре после установки диагноза. Ранняя агрессивная терапия, похоже, играет роль в снижении сердечно-сосудистых исходов, однако пока не исследована в проспективных протоколах.

Сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих средств

Вопрос касательно сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих средств актуально обсуждается с момента появления информации о побочных действиях розиглитазона, особенно в комбинации с другими средствами. В целом, 10-летнее наблюдение после завершения исследования UKPDS показало, что у пациентов, получавших лечение сульфонилмочевинной и инсулином отмечалось снижение риска в отношении ИМ до 0,85 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,97; $p=0,01$) и в отношении смерти до 0,87 (95% ДИ 0,79–0,96; $p<0,007$) [9]. Рекомендуемое снижение рисков по метформину для пациентов с избыточной массой тела было 0,67 (95% ДИ 0,51–0,89; $p=0,005$) и 0,73 (95% ДИ 0,59–0,89; $p=0,002$). Хотя в исследовании UKPDS было показано, что метформин имеет преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов, что привело к признанию этого препарата средством первой линии при ожирении и СД 2 типа, важно отметить недостаточную доказательную базу такого мнения. Существует также предположение, что при сочетании с сульфонилмочевинной возможно развитие тяжёлых последствий, которые внесут вклад и в заболеваемость, и в смертность. Тем не

менее, результаты данного мета-анализа также предполагают преимущества длительного лечения у более молодых пациентов [10].

Пиоглитазон уменьшал частоту вторичной комбинированной конечной точки по общей смертности, фатальному ИМ и инсульту в исследовании PROActive (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72–0,98; $p=0,027$) у больных СД 2 типа и высоким риском макрососудистых осложнений [11]. Поскольку первичные исходы в исследовании PROActive не достигли статистической значимости, интерпретация этих результатов остаётся не совсем верной. Использование пиоглитазона связано с задержкой жидкости ввиду вторичных воздействий на функцию почек, что ведёт к отёкам и ухудшению функционального класса сердечной недостаточности (СН) у предрасположенных лиц. Терапия диуретиками для уменьшения такого влияния возможна.

В исследовании STOP-NIDDM акарбоза, применяемая у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), снижала количество сердечно-сосудистых событий, включая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Меглитинид формально не исследовался при СД 2 типа, но у пациентов высокого риска с НТГ натеглинид не приводил к снижению как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий [12]. До настоящего времени не было данных по исходам в отношении препаратов агонистов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов DPP-4 или ингибиторов SGLT-2. В таблице 1 приведен сравнительная эффективность и профиль безопасности основных пероральных сахароснижающих средств.

Анализ последних международных клинических исследований по кардиологической безопасности сахароснижающих препаратов

Ранее проведенные крупные исследования ингибиторов дипептидил пептидазы-4 (саксаглиптина и алоглиптина) у больных СД 2 типа показали повышение риска СН, что вызывало озабоченность эндокринологов и кардиологов. В исследовании TECOS [13] оценивалась кардиоваскулярная безопасность другого представителя этого класса препаратов — ситаглиптина ($n=7332$) по сравнению с плацебо ($n=7339$), добавлявшихся к стандартной терапии СД 2 типа и сопутствующих ССЗ. При медиане наблюдения в 2,9 лет ситаглиптин по сравнению с плацебо не повышал частоту комбинированной первичной конечной точки (сердечно-со-

Таблица 1

Эффективность и побочные действия сахароснижающих препаратов

Класс препаратов	Эффекты	Изменение веса	Гипогликемия (на монотерапии)	Комментарии
Метформин	Чувствительность к инсулину	Нет/ потеря	Нет	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, лактат-ацидоз, снижение СКФ, гипоксия, дегидратация
Сульфонилмочевина	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Аллергия, риск гипогликемии, набора веса
Меглитиниды	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Частое дозирование, риск гипогликемии
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Ингибитор абсорбции глюкозы	Нет	Нет	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, частое дозирование
Пиоглитазон	Чувствительность к инсулину	Повышение	Нет	СН, отёки, переломы, рак мочевого пузыря (?)
Агонист GLP-1	Повышение уровня инсулина	Снижение	Нет	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, панкреатит, парентеральный приём
Ингибитор DPP-4	Повышение уровня инсулина	Нет	Нет	Панкреатит
Инсулин	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Парентеральный приём, риск набора веса и гипогликемии
Ингибиторы SGLT2	Блок реабсорбции глюкозы в проксимальном извитом канальце	Снижение	Нет	Инфекции мочевыводящих путей

судистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) (относительный риск (ОР) 0,98 при 95% ДИ от 0,88 до 1,09; $p < 0,001$ для заключения «не хуже»). Частота госпитализаций по причине СН составляла по 3,1% в группах ситаглиптина и плацебо (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,84 до 1,20; $p = 0,95$), а сумма случаев госпитализаций по причине СН или сердечно-сосудистой смерти — 7,3% и 7,2%, соответственно ($p = 0,81$). При анализе в подгруппе 2643 пациентов с ранее имевшейся СН также не отмечалось повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении ситаглиптином. Полученные результаты демонстрировали кардиоваскулярную безопасность терапии ситаглиптином у больных СД 2 типа, в т. ч. в отношении СН.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов спиронолактон и эплеренон снижают заболеваемость и смертность пациентов с хронической СН (ХСН), но широкое их применение ограничивается риском гиперкалиемии. Препарат финеренон превосходит спиронолактон в селективности, а эплеренон — в степени сродства к минералокортикоидным рецепторам. В исследовании ARTS-NF участвовали 1055 пациентов с СД 2 типа и/или хронической болезнью почек, госпитализированных в связи с ухудшением течения систолической СН [14]. Больных рандомизировали в шесть групп для лечения с применением эплеренона, титруя его дозу от 25 мг 1 раз в 2 дня до 50 мг/сут., или

пять групп с титрованием доз финеренона от 2,5 до 20 мг/сут., стараясь не допускать гиперкалиемии. Снижение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида на $\geq 30\%$ от исходного за 90 дней лечения (первичная конечная точка) отмечалось со сходной частотой в группе эплеренона и группах использования различных доз финеренона. При этом терапия финереноном сопровождалась существенным уменьшением частоты госпитализации по сердечно-сосудистым причинам ($p = 0,0229$), смерти по любой причине ($p = 0,0262$) и смерти от сердечно-сосудистых осложнений ($p = 0,0108$). Наибольшее снижение суммы неблагоприятных кардиоваскулярных событий достигалось при начальной дозе финеренона 10 мг/сут. с возможным повышением до 20 мг/сут. (ОР 0,56; $p = 0,0157$). Повышение уровня калия в плазме до $\geq 5,6$ ммоль/л регистрировалось только при дозе финеренона 15–20 мг/сут., а при назначении препарата по 2,5–15 мг/сут. он оказался безопаснее эплеренона.

В проект ELIXA включали больных СД 2 типа, перенесших ИМ (83% случаев) или госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией за последние 6 мес. [15]. После рандомизации в дополнение к стандартной терапии применяли ежедневные подкожные инъекции агониста рецепторов глюконоподобного пептида ликсисенатида ($n = 3034$) или плацебо ($n = 3034$). Первичная комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ,

инсульт или нестабильная стенокардия) регистрировалась в 13,4% и 13,2% случаев (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,89 до 1,17) в группах ликсисенатида и плацебо, соответственно. Ликсисенатид оказался безопасным у выбранной категории больных, в т. ч. в отношении СН, но не снижал риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа.

В исследование SCOT [16] включили 7297 пациентов без ССЗ, получавших селективный ингибитор циклооксигеназы-2 целекоксиб или неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, ибупрофен) для лечения остеоартроза или ревматоидного артрита. Композитная первичная конечная точка включала госпитализацию по поводу нефатального острого коронарного синдрома с повышенным уровнем биомаркеров некроза миокарда, нефатального инсульта, смерть от сердечно-сосудистых причин и регистрировалась на протяжении в среднем 3,2 года в 1,8% и 2,2% случаев в группах терапии целекоксибом или другими нестероидными противовоспалительными препаратами, соответственно (ОР 1,12; $p=0,50$). Недостоверными оказались и различия в частоте серьезных побочных реакций — 5,2% в группе целекоксиба vs 5,8% в группе других нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако общее число побочных эффектов было выше у получавших целекоксиб — 22% vs 16,1% случаев ($p<0,001$), его отмена также требовалась чаще, чем других нестероидных противовоспалительных препаратов — 50,9% vs 30,2% ($p<0,0001$). В целом у больных без серьезных ССЗ применение нестероидных противовоспалительных препаратов ассоциировалось с невысоким риском кардиоваскулярных осложнений.

В проекте OPTIDUAL [17] участвовали 1799 пациентов, которым имплантировали 1 или более стента с лекарственным покрытием на фоне стабильной ишемической болезни сердца или острого коронарного синдрома. Через 12 мес. двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) 1385 больных, не испытывавших тяжелых сердечно-сосудистых/цереброваскулярных осложнений или кровотечений, рандомизировали для продолжения приема клопидогрела по 75 мг/сут. (продленная еще на 36 мес. двойная антитромбоцитарная терапия, $n=695$) или прекращения лечения клопидогрелом (группа аспирина, $n=690$). При медиане наблюдения после стентирования 33,4 мес. первичная композитная конечная точка (смерть, ИМ, инсульт или кровотечение) регистри-

ровалась у 5,8% и 7,5% (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,50 до 1,28; $p=0,17$), смертельный исход у 2,3% и 3,5% (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,34 до 1,22; $p=0,18$), кровотечение в 2,0% и 2,0% случаев ($p=0,95$) в группах продленной двойной антитромбоцитарной терапии и аспирина, соответственно. Несмотря на обнадеживающие тенденции, категорическое заключение об эффективности и безопасности продленной двойной антитромбоцитарной терапии не может быть сформулировано из-за недостаточной статистической мощности исследования.

Заключение

СД является одним из серьезных, социально значимых заболеваний в XXI веке. Первичная и вторичная профилактика СД значительно улучшает качество и продолжительность жизни пациентов. Контроль гликемии является одним из важных аспектов в лечении больных СД. Применение новых сахароснижающих средств в виде монотерапии и комбинации расширяют возможности контроля гликемии. Однако безопасность новых препаратов также является важным аспектом в плане длительного применения у пациентов с СД и коморбидными состояниями. Вместе с тем, существует мнение, что в условиях финансового ограничения контроля гликемии не стоит тратить большие средства на изучение кардиобезопасности новых сахароснижающих средств. На наш взгляд, должен быть некий консенсус в этом вопросе, т.к. для широкого применения важна не только эффективность и безопасность сахароснижающих средств.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2014 update. Online version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. The results of the implementation of sub-program «Diabetes» Federal Target Program «Prevention and Control of Social Diseases 2007–2012». Edited by Dedov II., Shestakova MV. Diabetes 2013; Special Issue: 1–48. Russian (Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В. Сахарный диабет 2013; Специальный выпуск: 1–48).
3. IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2011. Diabetes Res Clin Pract. 2013; 100 (2): 277–9.

4. Algorithms specialized medical care to patients with diabetes mellitus. Edited by Dedov II, Shestakova MV. 6th edition. Moscow. 2013; 14–23. Russian [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедов И.И., Шестаковой М.В. 6-й выпуск. Москва. 2013; 14–23].
5. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medication for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007; 147 (6): 386–99.
6. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27 (7): 1791–3.
7. Summary of Product Characteristics (SPC) — Glucophage (metformin), Merck Pharmaceuticals, electronic Medicines Compendium. Updated 3rd November 2008.
8. Clifford S, Perez-Nieves M, Skalicky AM, et al. A systematic literature review of methodologies used to assess medication adherence in patients with diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2014;30 (6): 1071–8.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321:405–12.
10. Home P. Cardiovascular disease and oral agent glucose-lowering therapies in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2012; Suppl 1:S33–42.
11. Charbonnel B, John Dormandy J, Erdmann E, et al. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive). Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? *Diabetes Care.* 2004; 27: 1647–53.
12. Hanefeld M, Pistrosch F, Koehler C, Chiasson JL. Conversion of IGT to type 2 diabetes mellitus is associated with incident cases of hypertension: a post-hoc analysis of the STOP-NIDDM trial. *J Hypertens.* 2012;30 (7): 1440–3.
13. Van der Werf F, Armstrong P. Trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin in patients with type-2 diabetes: TECOS. European Society of Cardiology 2015 Congress; August 31, 2015; London, UK. Abstract 3147.
14. Pitt B, Anker SD, Böhm M. Rationale and design of MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* 2015;17 (2): 224–32.
15. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. ELIXA Investigators. *N Engl J Med.* 2015;373 (23): 2247–57.
16. MacDonald T.M. The Standard Care versus Celecoxib Outcome Trial (SCOT): A randomized, trial comparing the cardiovascular safety of celecoxib versus traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. European Society of Cardiology 2015 Congress; August 31, 2015; London, UK. Abstract 3156.
17. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, et al.; OPTImal DUAL Antiplatelet Therapy Trial Investigators. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 2015; Sep 12. [Epub ahead of print].



Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний

Трухан Д.И.*, Трухан Л.Ю.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России, Омск, Россия

Авторы:

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России», Омск, Россия.

Трухан Лариса Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач стоматолог, ФГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Омск, Россия.

Резюме

Болезни пародонта и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют много общих факторов риска: метаболический синдром, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия. В обзоре рассматриваются многогранные взаимоотношения между болезнями пародонта и ССЗ.

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о наличии тесной связи между пародонтитом и ССЗ, что обуславливает необходимость выяснения при сборе анамнеза возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации интернистами пациентов с ССЗ, сахарным диабетом, метаболическим синдромом; а при их наличии направление пациентов на консультацию и лечение к стоматологу. С другой стороны, для повышения эффективности лечения болезней пародонта, стоматологу для уточнения имеющейся соматической патологии целесообразно отправить пациента на консультацию и лечение к интернисту.

Ключевые слова

Болезни пародонта, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Relationship between periodontal and cardiovascular diseases

Trukhan D.I., Trukhan L.Yu.

Omsk State Medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia

Authors

Dmitry I. Trukhan, M.D., Ph.D., doctor of sciences, associate professor, professor of the Department of Internal Medicine and Outpatient therapy, Omsk State Medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Omsk, Russia

Larisa Yu. Trukhan, Doctor of dental medicine, Ph.D, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Summary

Periodontal and cardiovascular diseases share many common risk factors like metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia and arterial hypertension. The review discusses multifaceted relationship between periodontal and cardiovascular diseases.

The data available today demonstrate close relationship between periodontal disease and cardiovascular disease, that makes it necessary to clarify possible dental complaints obtaining medical history and inspect his oral cavity during observation of patients with cardiovascular diseases, diabetes mellitus, metabolic syndrome, and if any of them are found it is necessary to refer person to dentist. On the other hand, to increase the effectiveness of periodontal diseases treatment, it is reasonable to refer dentist's patient to physician to clarify existing somatic pathology.

Keywords

Periodontal disease, cardiovascular disease, risk factors

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

ДИ — доверительный интервал

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка

ЛЖ — левый желудочек

МС — метаболический синдром

ОИМ — острый инфаркт миокарда

ОХС — общий холестерин

СД — сахарный диабет

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТГ — триглицериды

ТИМ — толщина интима-медиа

TNF α — фактор некроза опухоли альфа

Хронические воспалительные заболевания пародонта (гингивит, пародонтит) занимают после кариеса 2 место по распространенности среди стоматологической патологии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения > 60% населения европейских стран и ~ 50% населения США имеют признаки хронического воспаления десен [1].

Пародонтит — заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [1]. Американской академией пародонтологии пародонтит рассматривается как воспалительное заболевание бактериального происхождения [2].

Значимость данной проблемы определяется длительным хроническим течением воспалительного процесса, негативным влиянием на организм пациентов и снижением качества их жизни. Нарушения в микроциркуляторном русле и нали-

чие пародонтопатогенных микроорганизмов относятся к основным факторам, приводящим к развитию воспаления в тканях пародонта.

Существенный вклад в этиопатогенез болезней пародонта вносят соматические болезни: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), болезни органов пищеварения, системный остеопороз, заболевания дыхательных путей [3].

Заболевания сердечно-сосудистой системы часто сопровождаются различными изменениями со стороны органов и тканей полости рта. Болезни пародонта и ССЗ имеют много общих факторов риска: метаболический синдром (МС), СД, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ).

Тесные взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта хорошо известны и основаны на многочисленных исследованиях 90-х годов прошлого века, позволяющих рассматривать пародонтит в качестве одного из основных осложнений СД [4]. На наличие связи между МС и заболеваниями

пародонта указывает большое число обзоров и исследований.

В рамках данного обзора остановимся более подробно на связи патологии пародонта с ССЗ.

Патология пародонта и АГ

Эпидемиологические данные указывают на потенциальную связь пародонтита с повышением уровня артериального давления (АД) и распространенностью АГ. Данные из перекрестных исследований позволяют предположить, что при АГ наличие у пациентов пародонтита может увеличить риск и степень поражения органов-мишеней [5, 6]. Повышение АД у пациентов с патологией пародонта отмечено в целом ряде исследований.

В польском исследовании Franek E, et al. (2010) было показано, что при наличии патологии пародонта (пародонтит и гингивит) у пациентов с СД 2 типа отмечается гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) — увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на фоне повышения систолического и диастолического АД [7].

В пилотном исследовании, проведенном в Бразилии Vieira CL, et al. (2011), при обследовании 79 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией у пациентов с тяжелым пародонтитом по сравнению с пациентами с умеренно выраженным пародонтитом отмечены повышение диастолического АД, более высокие значения холестерина, триглицеридов, глюкозы, скорости пульсовой волны, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий [8]. После проведенной коррекции с учетом исключения традиционных факторов риска атеросклероза, подтверждена только связь между тяжелым пародонтитом и уровнем диастолического АД (OR = 3,1; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,1–8,5; $p=0,03$). В другом бразильском исследовании Vidal F, et al. (2011) отмечены достоверные ассоциации АГ с тяжелой формой хронического пародонтита (OR = 4,04; 95% ДИ: 1,92–8,49) и с распространенной формой хронического пародонтита (OR = 2,18; 95% ДИ: 1,04–4,56) [9].

Независимая ассоциация пародонтита и АГ была выявлена в китайском исследовании Zhang L, et al. (2011) у взрослых уйгуров (1415 жителей уйгуров ≥ 18 лет), проживающих в сельской местности [10]. Рассеянный логистический регрессионный анализ полученных результатов, после внесения поправок на возраст, пол, индекс массы тела, окружность талии, нарушения углеводного обмена, дислипидемию и хронические заболевания показал, что па-

родонтит был в значительной степени связан с АГ (OR = 1,75; 95% ДИ: 1,30–2,36; $p<0,01$).

Соотношения между различными показателями состояния пародонта и АГ были оценены Iwashima Y et al. (2014) у японцев, проживающих в городской местности. Всего обследовано 1643 участников, не имеющих ССЗ (средний возраст 66,6 лет; 43,4% женщин). У лиц с изменениями ≥ 3 показателей состояния пародонта риск АГ составил 1,82 (95% ДИ = 1,23–2,72; $p=0,003$) [11].

Наличие патологии пародонта связывают с повышенным риском экстрагенитальной патологии и неблагоприятных исходов беременности, включая АГ у беременных. В индийском исследовании Pralhad S, et al. (2013) были обследованы 200 беременных женщин — 100 с АГ беременных и 100 без АГ [12]. Распространенность заболеваний пародонта составила 65,5% и была значительно выше ($p<0,0001$) у женщин с АГ (OR = 1,5; 95% ДИ = 1,3 до 1,9).

В шведском исследовании Zeigler CC, et al. (2015), в котором принимали участие пациенты в возрасте 12–18 лет с ожирением, установлена связь между наличием патологических пародонтальных карманов (глубиной ≥ 4 мм) и диастолического АД ($p=0,006$). Выявленная ассоциация не зависела от факторов риска сердечно-сосудистых событий или заболеваний пародонта [13].

У пациентов с тяжелым пародонтитом в немецком исследовании Jockel-Schneider Y, et al. (2014) отмечены значительно более высокая скорость пульсовой волны ($p=0,0004$), более высокий индекс аугментации ($p=0,0049$) и снижение пульсового давления ($p=0,028$), чем у лиц без патологии пародонта [14].

В интервенционном проспективном пилотном исследовании когорты пациентов с диагнозом рефрактерной АГ и хронического пародонтита [15] оценивали влияние безоперационного лечения пародонта на АГ, увеличение ММЛЖ, скорость пульсовой волны. После лечения хронического пародонтита отмечено снижение медианы значения систолического и диастолического АД на 12,5 мм рт. ст. и 10,0 мм рт. ст., соответственно, при уменьшении ММЛЖ на 12,9 г и снижении скорости пульсовой волны на 0,9 м/с ($p<0,01$).

Для анализа возможного влияния гигиены полости рта на уровень АД корейские ученые использовали данные по 19 560 взрослым лицам из национального репрезентативного опроса Korea National Health and Nutrition Examination Survey

(KNHANES) в 2008–2010 годах [16]. Проведенный анализ показал, что люди с плохим гигиеническим уходом за полостью рта имеют более высокую распространенность АГ еще до развития пародонтита. Авторы предлагают рассматривать гигиеническое состояние полости рта в качестве независимого показателя риска АГ.

Патология пародонта и инсульт

В ряде исследований изучалась ассоциация между пародонтитом и инсультом [17,18].

Связь между пародонтитом и геморрагическим инсультом оценивалась с помощью многовариантного анализа логистической регрессии с учетом возраста, пола, дохода, образования, АГ, СД, индекса массы тела, ССЗ, семейного анамнеза, курения и употребления алкоголя [17]. Выявлена связь пародонтита с геморрагическим инсультом (OR=2,5; 95% ДИ: от 1,1 до 5,6), наибольший риск отмечен у мужчин и пациентов с ожирением.

Ассоциация между клиническими и рентгенологическими маркерами заболеваний пародонта и ишемическим инсультом изучалась в другом проспективном исследовании [18]. Из исследованных стоматологических параметров наибольшая связь с ишемическим инсультом отмечена между индексом BOP (bleeding on probing) (OR = 1,049; 95% ДИ = 1,012–1,88, $p=0,009$) и потерей костной ткани > 20% (OR = 1,053; 95% ДИ = 1,017–1,091, $p=0,004$). Связь парадонтальных стоматологических параметров с инсультом (OR = 1,58; 95% ДИ 1,1–3,022) отмечена Diouf M, et al. (2015) у сенегальского населения [19].

Патология пародонта и дислипидемия

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что дислипидемия может быть связано с патологией пародонта у соматически здоровых людей. Так, в иранском исследовании Golpasand Nagh L, et al. (2014) средние значения общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) были значительно выше у пациентов с пародонтитом ($p<0,001$), при этом частота патологических значений ОХС и ТГ также были значительно выше в группе пародонтита, по сравнению с лицами со здоровым пародонтом ($p=0,002$ и $p=0,015$, соответственно) [20]. В индийском исследовании Sandi RM, et al. (2014) у пациентов с хроническим пародонтитом отмечено существенное повышение уровня ОХС и ХС липопротеинов низкой плотности ($p<0,05$) по сравнению с лицами со здоровым пародонтом [21]. При лечении заболеваний пародонта отмечается улучшение

показателей липидного профиля у больных пародонтитом [22,23].

Пародонтит и атеросклероз

В целом ряде исследований отмечается наличие определенной положительной связи клинических проявлений и воспалительных изменений при заболеваниях пародонта с атеросклерозом и ССЗ.

Консенсус по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ, опубликованный в American Journal of Cardiology и Journal of Periodontology, рекомендует информировать пациентов с умеренным и тяжелым пародонтитом о возможном повышенном риске ССЗ и необходимости пройти кардиологическое обследование [24].

При исследовании распространенности болезни пародонта у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без ОИМ Kodovazenitis G, et al. (2011) было отмечено, что болезни пародонта чаще диагностировали у пациентов с ОИМ — 38,3% и 17,5%, соответственно ($p=0,03$) [25]. В другом исследовании Heaton B, et al. (2014) отметили связь увеличения показателя потери альвеолярной кости (MBLS) с повышением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [26].

В перекрестном и аналитическом исследовании Marfil-Álvarez R, et al. (2014) определяли содержание в крови сердечного тропонина I и миоглобина, и оценивали ассоциацию степени тяжести хронического пародонтита и распространенности ОИМ. В исследование были включены 112 пациентов с ИМ [27]. Опосредованный регрессионный анализ показал, что степень (индекс Arbes) и тяжесть (Periodontal Inflammatory Severity Index) хронического пародонтита были связаны с уровнями тропонина I после проверки влияющих социально-демографических и клинических факторов (изменение $R(2) = 0,041$, $P < 0,02$, а $R(2) = 0,031$, $p=0,04$). Величина индекса Arbes была связана с уровнями миоглобина (изменение в $R(2) = 0,030$, $p<0,05$), лейкоцитов (изменение $R(2) = 0,041$, $p<0,02$) и нейтрофилов (изменение в $R(2) = 0,059$, $p<0,01$). Результаты исследования показывают, что степень и тяжесть пародонтита положительно связаны с ОИМ и его размером, по уровням тропонина I и миоглобина в сыворотке крови.

В качестве объективного показателя связи болезни пародонта с атеросклерозом в многочисленных исследованиях определяли ТИМ сонных артерий. Связь между ТИМ сонной артерии и по-

ток-опосредованной дилатацией с патологией пародонта была исследована в британском мета-анализе Orlandi M, et al. [2014]. Авторы проанализировали 2009 абстрактов и 101 полный текст статей. Мета-анализ показал, что диагноз пародонтита была связан со средним ростом в ТИМ на 0,08 мм (95% ДИ 0,07–0,09) и средней разницей FMD в 5,1% по сравнению с контролем (95% ДИ = 2,08–8,11%). Мета-анализ влияния лечения пародонтита на поток-опосредованную дилатацию показал среднее улучшение на 6,64% (95% ДИ = 2,83–10,44%), что указывает на улучшение функции эндотелия [28].

У пациентов с СД 2 типа и наличием болезней пародонта (гингивит и пародонтит) величина ТИМ была выше [29] по сравнению с пациентами без патологии пародонта — $0,804 \pm 0,112$ и $0,772 \pm 0,127$ vs $0,691 \pm 0,151$ мм, соответственно ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, OR = 5,25 при ТИМ $\geq 0,8$ мм; 95% ДИ 1,1–25).

В китайском исследовании Yu H, et al. [2014] у пожилых пациентов (847 участников, в возрасте $70,64 \pm 9,03$ лет, с наличием ≥ 10 зубов) средний индекс зубного налета, отражающий состояние гигиены полости рта, коррелировал с максимальной ТИМ и атеросклеротической бляшки в целом ($\beta = 0,068$, $p < 0,001$; OR = 2,051, $p < 0,001$) и у пациентов без нарушений углеводного обмена ($\beta = 0,066$, $p = 0,008$; отношение шансов OR = 2,122, $p = 0,009$). В этом исследовании у пациентов с нарушениями углеводного обмена методами множественной линейной регрессии ($p = 0,006$) и многомерного логистического регрессионного анализа ($p = 0,025$) после корректировки на традиционные факторы риска атеросклероза была отмечена линейная и дозозависимая связь между средней величиной индекса CAL (clinical attachment loss) и максимальной ТИМ [30]. Каждое увеличение CAL на 1 мм соответствовало увеличению ТИМ на 0,018 мм. Риск развития атеросклеротической бляшки увеличивался на 18,3% с каждым увеличением CAL на 1 мм. Другие параметры состояния пародонта также коррелировали с ТИМ и атеросклеротической бляшкой у пациентов с гипергликемией.

Новые данные к уже значительному объему эпидемиологических доказательств связи между ССЗ и болезнями пародонта добавляет исследование INVEST (Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study) [31]. Наблюдения в течение 3 лет за 420 участниками (средний возраст в начале исследования 68 ± 8 лет) показали, что средняя ТИМ увеличилась в течение периода наблюдения

на $0,139 \pm 0,008$ мм. Прогрессирование ТИМ сонной артерии ослаблялась с улучшением клинического или микробиологического состояния пародонта.

Пародонтальные бактерии и атеросклероз

Вместе с тем, остаются неясными возможные механизмы, определяющие ассоциацию патологии пародонта и атеросклероза [32]. В качестве возможных факторов рассматриваются пародонтальные бактерии и маркеры системного воспаления. На возможное участие пародонтальных бактерий и их связь с изменениями ТИМ сонных артерий указывают результаты исследования INVEST [15] и ряд других исследований [33, 34]. Выявлено, что повышение ТИМ сонных артерий параллельно увеличению пародонтальных бактерий в зубодесневых карманах [35] и с использованием множественной логистической регрессии [36] показано увеличение ТИМ при пародонтите (OR = 4,22; $p < 0,05$), при наличии 2 поддесневых микроорганизмов *Prevotella nigrescens* (OR = 4,08; $p < 0,05$) и *Porphyromonas gingivalis* (OR = 7,63; $p < 0,01$).

В исследовании Tapashetti RP, et al. [2014] в качестве возможного основного пути в ассоциации между заболеваниями пародонта и ТИМ сонной артерии рассматривался С-реактивный белок (СРБ) [37]. Было отмечено, что средние уровни СРБ были значительно выше у пациентов с хроническим пародонтитом — $19,58 \pm 17,03$, по сравнению с пациентами без патологии пародонта — $5,54 \pm 1,63$ ($p < 0,004$). Среднее значение ТИМ было значительно выше у пациентов с хроническим пародонтитом — $1,09 \pm 0,45$, чем у пациентов без патологии пародонта — $0,57 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). Была отмечена значительная корреляция между СРБ и увеличением ТИМ у пациентов с хроническим пародонтитом ($r = 0,863$, $p < 0,001$).

Одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки считают её воспаление. Полагают, что причиной воспалительной реакции может быть инфекция, вызванная хламидиями, хеликобактером, вирусами [3]. Действительно в литературе описана связь острого коронарного синдрома и хронической инфекции грамотрицательных бактерий, таких как *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori*.

Эпидемиологические параллели между инфекциями полости рта и ССЗ продемонстрированы в целом ряде исследований *in vitro* и *in vivo*, что позволяет предполагать вероятную связь между бак-

териями полости рта и атеросклерозом. При этом взаимодействие между бактериями полости рта и ССЗ является чрезвычайно сложным и многофакторным.

Для хронического пародонтита характерен дисбиоз поддесневой микробиоты. Пародонтит клинически дебютирует с воспаления десен, и сопровождается образованием пародонтальных карманов, что способствует развитию и росту анаэробных грамотрицательных бактерий, в т.ч. *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Tannerella forsythia* [38].

В исследовании INVEST [31] отмечено преобладание бактерий, традиционно считающихся причинно-связанными с заболеваниями пародонта, которые наиболее тесно связаны с прогрессированием атеросклероза. Эти виды бактерий имеют тесную связь с клиническими проявлениями пародонтита и воспалительными маркерами. Бактерии пародонта, попадая в кровоток, могут внедряться в эндотелиальные клетки, индуцировать эндотелиальную дисфункцию клеток и активировать воспалительные и иммунные реакции. В серологических исследованиях отмечены высокие титры антител к пародонтальным бактериям при атеросклерозе и ССЗ.

Иммунные и инфекционные изменения, происходящие в пародонте, могут повлиять на развитие и тяжесть ССЗ. Одной из таких возможностей является транслокация бактерий полости рта в атеросклеротическую бляшку [39]. В совместном бразильско-канадском исследовании [39], в котором оценивали микробный пейзаж зубодесневых карманов и атеросклеротических бляшек, были найдены 17 одинаковых флотипов, что может свидетельствовать о возможной бактериальной транслокации между микрофлорой пародонтальных карманов и коронарных артерий. Подобная возможность продемонстрирована выделением жизнеспособных *Porphyromonas gingivalis* из атеросклеротической бляшки [40]. Дезоксирибонуклеиновая кислота пародонтальных бактерий выявлена в 10 из 17 образцов из коронарных артерий: *Porphyromonas gingivalis* присутствовал в 52,9%, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в 35,5%, *Prevotella intermedia* в 23,5%, *Tannerella forsythia* в 11,7% [41, 42].

Таким образом, присутствие пародонтальных бактерий в коронарных и внутренних грудных артериях может быть связано с развитием и прогрессированием атеросклероза, а также с поражением сердечных клапанов, что подтверждается

в ряде экспериментальных исследований. Так, результаты ряда исследований указывают на роль *Porphyromonas gingivalis* в патогенезе ССЗ у мышей: наличие пародонтита существенно увеличивало степень атеросклеротических поражений, а пародонтальные бактерии выделялись из сосудистой стенки [2].

Пародонтит и системное воспаление

Ответная реакция на инфекцию часто сопровождается выделением провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 бета (IL-1 β), IL-6, и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), которые изменяют липидный метаболизм и способствуют гиперлипидемии. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , TNF- α , интерферон γ , индуцируют продукцию простагландинов E2 (PGE2) и матриксных металлопротеиназ — молекул, которые способствуют разрушению внеклеточного матрикса тканей десны и пародонтальной связки, а также резорбции альвеолярной кости [2].

Кроме этого, провоспалительные цитокины обуславливают системный ответ организма — повышение уровней СРБ и фибриногена. Системные воспалительные реакции, развивающиеся при пародонтите, могут быть значимыми для повреждения сосудов, но при этом остается не совсем понятно непосредственное действие пародонтальных бактерий на сосудистую стенку [43].

Пародонтит рассматривается как фактор риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов, что, соответственно, может влиять на другие органы и системы организма [43, 44].

Многочисленные исследования свидетельствуют о повышенном уровне СРБ при заболеваниях пародонта. В колумбийском исследовании Ramírez JH, et al. (2014) у больных пародонтитом отмечены более высокие уровни в плазме E-селектина — 64,5 \pm 30,9 vs 43,8 \pm 22,2 (p=0,026) и миелопероксидазы — 103 \pm 114,5 vs 49,1 \pm 35,6 (p=0,032), что также подтверждает системный характер воспаления [45].

Воспаление и эндотелиальная дисфункция связаны с развитием атеросклеротических заболеваний. Инфицирование пародонта и последующее увеличение уровней маркеров воспаления может быть связаны с ИМ, заболеваниями периферических сосудов и цереброваскулярными заболеваниями.

Лечение заболеваний пародонта и ССЗ

Плохая гигиена полости рта, снижение частоты чистки зубов, могут быть связаны с эндотелиальной дисфункцией [46]. Использование зубной нити и межзубной щетки, как показано в исследовании Reichert S, et al. (2015) может уменьшить риск для новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и пародонтитом (OR = 0,2, ДИ 0,06–0,6, $p=0,01$) [47].

У соматически здоровых лиц с пародонтитом, лечение пародонта в исследовании Leite AC, et al. (2014) было связано со снижением уровней СРБ и повышением ХС липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови [48]. В исследовании Caúla AL, et al. (2014) медиана значения СРБ, скорости оседания эритроцитов, ОХС и ТГ были снижены после 6 мес. лечения пародонтита ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ и $p=0,015$ соответственно) по сравнению с пациентами с задержкой лечения или без лечения [49]. Снижение СРБ под влиянием лечения пародонтита было отмечено и в других исследованиях [7, 50].

В австралийском исследовании Cullinan MP, et al. (2015) оценивали уровень ОХС, ХС липопротеинов высокой и низкой плотности, ТГ, СРБ, скорость оседания эритроцитов, гемоглобин, число лейкоцитов, скорость клубочковой фильтрации и функциональные пробы печени ежегодно в течение 5 лет [51]. В исследовании приняли участие 283 пациента с ССЗ, которые были разделены на 2 группы: 1 группа ($n=193$) использовала зубную пасту с триклозаном и 2 группа ($n=190$) использовала плацебо-зубную пасту. Использование триклозан-содержащей зубной пасты сопровождалось снижением ОХС ($p=0,03$) и ХС липопротеинов низкой плотности ($p=0,04$) по сравнению с плацебо-зубной пасты.

В двойном слепом, рандомизированном, клиническом исследовании длительностью 1 год у чилийских пациентов с пародонтитом [50] маркеры воспаления и клинические параметры состояния пародонта оценивались исходно и каждые 3 мес. до 12 мес. после терапии. В основной группе исследования в лечении пародонтита наряду с местной терапией использовались системные антибиотики: амоксициллин и метронидазол. В контрольной — только местная терапия + плацебо. Параметры состояния пародонта значительно улучшились в обеих группах через 3 мес. после терапии ($p=0,0001$) и оставались ниже базового уровня в течение 12 мес. В основной группе, получавшей системную антибактериальную терапию, отмечено более зна-

чимое улучшение состояния пародонта ($p=0,0001$). Уровень СРБ снизился со временем, и это сокращение было значительным через 9 мес. ($p=0,024$) и 12 мес. ($p=0,001$) в обеих группах без различий между группами. Уровень фибриногена значительно снизился только в основной группе через 6 и 12 мес.

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что ингибирование сосудистого воспаления, обусловленного эндогенными медиаторами, обуславливает новый подход в профилактике атерогенных событий и пародонтита.

Таким образом, лечение заболеваний пародонта важно не только для поддержания хорошего здоровья полости рта, но, возможно, как это отмечено в ряде обзоров [52, 53], и для смягчения патологических изменений, таких как атеросклероз и ИБС, а впоследствии ОИМ и инсульта.

Определенное влияние на состояние пародонта могут оказывать и лекарственные препараты, применяемые для лечения ССЗ. Наиболее значимыми негативными для пародонта побочными эффектами селективных блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, фелодипин, лерканидипин, верапамил, дилтиазем и др.) являются гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность) и гипертрофический гингивит [3].

При использовании ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, тиклопидина, варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (надропарин, далтепарин, эноксапарин, бемипарин, репиварин), фондапаринукса натрия, ривароксабана, дабигатрана этексилата, абциксимаба, эптифибатида может отмечаться повышенная кровоточивость десен. Тромболитическая терапия (стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа) также может быть причиной развития десневых кровотечений [3].

Позитивные эффекты лекарственной терапии ССЗ на состояние пародонта связаны с препаратами группы статинов. Статины вызывают следующие системные (плейотропные) эффекты: улучшение функционального состояния эндотелия (восстановление или улучшение эндотелийзависимой дилатации); нормализация (улучшение) реологических и снижение тромбообразующих свойств крови.

Перспективным считается снижение активности всех воспалительных маркеров под воздействием статинов, причём выраженность этого эффекта не зависит от влияния статинов на липиды. Предполагают, что противовоспалительное дей-

ствие данных препаратов предшествует по времени их гиполлипидемическому эффекту.

Противовоспалительный эффект липидоснижающей терапии обеспечивается такими механизмами, как улучшение эндотелиальной функции за счёт повышения уровня NO, стабилизация атеросклеротической бляшки, затруднение тромбообразования вследствие уменьшения агрегации тромбоцитов и снижения уровня фибриногена, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа. В ряде исследований показано, что статины снижают концентрацию СРБ, и могут уменьшать секрецию некоторых цитокинов: IL-6, TNF- α .

В систематическом обзоре с использованием баз данных PUBMED и BIREME [54] отмечается, что статины снижают резорбцию кости путем ингибирования образования остеокластов, и могут приводить к увеличению апоптоза этих клеток. Эффект статинов на формирование кости связан с повышенной экспрессией морфогенетического гена белка кости в остеобласты. Уменьшение потери костной массы альвеолярной кости сопровождается снижением клинических признаков воспаления пародонта.

Высокие дозы статинов (80 мг аторвастатина) по сравнению с низкими (10 мг) в исследовании Subramanian S, et al. (2013) приводили к снижению воспаления пародонта по данным позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии в начале лечения, и через 4 и 12 нед [55]. Отмечена и достоверная корреляция снижения активности воспаления пародонта с изменениями в сонной артерии (OR = 0,61, $p < 0,001$).

Конфликт интересов: не заявлен.

Заключение

Рассмотренные взаимоотношения между ССЗ и болезнями пародонта не позволяют однозначно оценить их характер. Вместе с тем, имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о наличии тесной связи между патологией пародонта и ССЗ, что обуславливает необходимость выяснения при сборе анамнеза возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации интернистами пациентов с ССЗ, а при их наличии направление пациентов на консультацию и лечение к стоматологу. С другой стороны для повышения эффективности лечения болезней пародонта стоматологу целесообразно для уточнения имеющейся соматической патологии отправить пациента на консультацию и лечение к интернисту.

Литература

1. URL: [http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/Clinical guidelines \(treatment protocols\) in the diagnosis of periodontitis](http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/Clinical_guidelines_(treatment_protocols)_in_the_diagnosis_of_periodontitis). URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014. Russian (Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014).
2. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2013 Dec 16; 2 (6): e000657.
3. Trukhan DI, Viktorova IA, Trukhan Lyu. Changing the organs and tissues of the oral cavity at diseases of internal organs. М.: Practical Medicine, 2012. 208 p. Russian (Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. 208 с).
4. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)*. 2014 Sep 2. pii: S0025-7753 (14) 00 571-5.
5. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219 (1): 1-9.
6. Leong XF, Ng CY, Badiah B, Das S. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *Scientific World Journal*. 2014 Jan 8;2014: 768 237.
7. Franek E, Napora M, Blach A, et al. Blood pressure and left ventricular mass in subjects with type 2 diabetes and gingivitis or chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2010 Oct;37 (10): 875-80.
8. Vieira CL, Cury PR, Miname MH, et al. Severe periodontitis is associated with diastolic blood pressure elevation in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: a pilot study. *J Periodontol*. 2011 May;82 (5): 683-8.
9. Vidal F, Domingo P, Viladés C, et al. Pharmacogenetics of the lipodystrophy syndrome associated with HIV infection and combination antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Nov;7 (11): 1365-82.
10. Zhang L, Li YF, Liang ZZ, et al. The association between chronic periodontitis and hypertension in rural adult Uygur residents. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2011 Dec;39 (12): 1140-4.
11. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, et al. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: the Suita Study. *Am J Hypertens*. 2014 May;27 (5): 710-9.
12. Pralhad S, Thomas B, Kushtagi P. Periodontal disease and pregnancy hypertension: a clinical correlation. *J Periodontol*. 2013 Aug;84 (8): 1118-25. doi: 10.1902/jop.2012.120 264. Epub 2012 Oct 29.
13. Zeigler CC, Wondimu B, Marcus C, Modéer T. Pathological periodontal pockets are associated with raised diastolic blood pressure in obese adolescents. *BMC Oral Health*. 2015 Mar 24;15:41. doi: 10.1186/s12903-015-0026-6.

14. Jockel-Schneider Y, Harks I, Haubitz I, et al. Arterial stiffness and pulse wave reflection are increased in patients suffering from severe periodontitis. *PLoS One*. 2014 Aug 1;9 (8): e103449. doi: 10.1371
15. Vidal F, Cordovil I, Figueredo CM, Fischer RG. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2013 Jul; 40 (7): 681–7.
16. Choi HM, Han K, Park YG, Park JB. Associations Among Oral Hygiene Behavior and Hypertension Prevalence and Control: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2015 Mar 5:1–19.
17. Kim HD, Sim SJ, Moon JY, et al. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study. *J Periodontol*. 2010 May;81 (5): 658–65.
18. Lafon A, Tala S, Ahossi V, et al. Association between periodontal disease and non-fatal ischemic stroke: a case-control study. *Acta Odontol Scand*. 2014 Nov;72 (8): 687–93.
19. Diouf M, Basse A, Ndiaye M, et al. Stroke and periodontal disease in Senegal: case-control study. *Public Health*. 2015 Dec;129 (12): 1669–73.
20. Golpasand Hagh L, Zakavi F, Hajizadeh F, Saleki M. The association between hyperlipidemia and periodontal infection. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Dec 25;16 (12): e6577. doi: 10.5812.
21. Sandi RM, Pol KG, Basavaraj P, et al. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jan;8 (1): 214–6. doi: 10.7860/JCDR/2014/6686.3927. Epub 2014 Jan 12.
22. Leite AC, Carneiro VM, Guimarães Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014 Jan-Mar;29 (1): 69–77.
23. Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014 Sep;41 (9): 875–82.
24. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2009;80:1021–32.
25. Kodovazenitis G, Pitsavos C, Papadimitriou L, et al. Association between periodontitis and acute myocardial infarction: a case-control study of a nondiabetic population. *J Periodontol Res*. 2014 Apr;49 (2): 246–52.
26. Heaton B, Applebaum KM, Rothman KJ, et al. The influence of prevalent cohort bias in the association between periodontal disease progression and incident coronary heart disease. *Ann Epidemiol*. 2014 Oct;24 (10): 741–6.
27. Marfil-Álvarez R, Mesa F, Arrebola-Moreno A, et al. Acute myocardial infarct size is related to periodontitis extent and severity. *J Dent Res*. 2014 Oct;93 (10): 993–8.
28. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2014 Sep;236 (1): 39–46.
29. Franek E, Januszkiewicz-Caulier J, Błach A, et al. Intima-media thickness and other markers of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and periodontal disease. *Kardiol Pol*. 2012;70 (1): 7–13.
30. Yu H, Qi LT, Liu LS, et al. Association of Carotid Intima-media Thickness and Atherosclerotic Plaque with Periodontal Status. *J Dent Res*. 2014 Aug;93 (8): 744–51.
31. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, et al. Changes in Clinical and Microbiological Periodontal Profiles Relate to Progression of Carotid Intima-Media Thickness: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. *J Am Heart Assoc*. 2013 Dec; 2 (6): e000254.
32. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2013 Dec 16;2 (6): e000657.
33. Meurman JH, Sanz M, Janket S. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004;15 (6): 403–13.
34. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, et al. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2008; 117:1668–74.
35. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Circulation*. 2005; 111:576–82.
36. Yakob M, Söder B, Meurman JH, et al. *Prevotella nigrescens* and *Porphyromonas gingivalis* are associated with signs of carotid atherosclerosis in subjects with and without periodontitis. *J Periodontol Res*. 2011 Dec;46 (6): 749–55.
37. Tapashetti RP, Guvva S, Patil SR, et al. C-reactive Protein as Predict of Increased Carotid Intima Media Thickness in Patients with Chronic Periodontitis. *J Int Oral Health*. 2014 Jul;6 (4): 47–52.
38. Socranski S, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135–87.
39. Serra e Silva Filho W, Casarin RC, Nicoleta EL. Microbial diversity similarities in periodontal pockets and atheromatous plaques of cardiovascular disease patients. *PLoS One*. 2014 Oct 16;9 (10): e109761.
40. Kozarov E. Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. *Future Cardiol*. 2012 Jan; 8 (1): 123–38.
41. Oliveira FJ, Vieira RW, Coelho OR, et al. Inflamação sistêmica causada pela periodontite crônica em pacientes vítimas de

- ataque cardíaco isquêmico agudo. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25 (1): 51–8.
42. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, et al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008;23 (12): 2079–86.
43. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol.* 2013 Apr; 84 (4 Suppl): 51–69.
44. Badran Z, Struillou X, Verner C, et al. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? *Med Hypotheses.* 2015 Mar 2. pii: S0306-9877 (15) 00 090–0.
45. Ramírez JH, Parra B, Gutierrez S, et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J.* 2014 Mar;59 (1): 29–36.
46. Kimura K, Takase B. Significant association between periodontitis and cardiovascular risk. *Circ J.* 2014;78 (4): 837–8.
47. Reichert S, Schlumberger W, Dähnrich C, et al. Association of levels of antibodies against citrullinated cyclic peptides and citrullinated α -enolase in chronic and aggressive periodontitis as a risk factor of Rheumatoid arthritis: a case control study. *J Transl Med.* 2015 Aug 29;13:283.
48. Leite AC, Carneiro VM, Guimarães Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014 Jan-Mar;29 (1): 69–77.
49. Caúla AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014 Sep;41 (9): 875–82. doi: 10.1111/jcpe.12 290. Epub 2014 Aug 3.
50. Lopez NJ, Quintero A, Casanova PA, et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012 Mar;83 (3): 267–78.
51. Cullinan MP, Palmer JE, Faddy MJ, et al. The Influence of Triclosan on Biomarkers of Cardiovascular Risk in Patients in the Cardiovascular and Periodontal Study (CAPS): A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol.* 2015 Jul;86 (7): 847–55.
52. Graves DT, Jiang Y, Genco C. Periodontal disease: bacterial virulence factors, host response and impact on systemic health. *Curr Opin Infect Dis.* 2000;13 (3): 227–32.
53. Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontol.* 2000;23:121–6.
54. Estanislau IM, Terceiro IR, Lisboa MR, et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis — a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Dec 1. doi: 10.1111/bcp.12 564.
55. Subramanian S, Emami H, Vucic E, et al. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *JACC.* 2013 Dec 24;62 (25): 2382–91.



Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом при регистрации предсердной экстрасистолии

Олесин А.И.^{1*}, Литвиненко В.А.², Шлапакова А.В.², Константинова И.В.¹

¹ Кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

² Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Россия.

Авторы

Олесин Александр Иосифович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ГБОУ ВПО «Северо-западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

Литвиненко Вадим Адольфович, к.м.н., заместитель главного врача по терапии гор. больницы Св. Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия.

Шлапакова Анна Викторовна, врач по оказанию интенсивной терапии инфарктного и кардиологического отделений гор. больницы Св. Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия.

Константинова Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ГБОУ ВПО «Северо-западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

Резюме

Цель

Оценка использования предикторов развития фибрилляции предсердий (ФП) для определения долгосрочного и краткосрочного рисков ее развития у больных с метаболическим синдромом (МС) при регистрации предсердной экстрасистолии (ПЭ) на основании проведения проспективного исследования.

Материал и методы

С 1998 по 2012 гг. наблюдали 1427 больных с МС в возрасте от 45 до 75 лет с регистрацией у них ПЭ. Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили исследование гемодинамики, поздних потенциалов предсердий (ППП), дисперсии зубца Р (Pd), а также оценивали характер ПЭ с расчетом индекса риска развития ФП (ИРРФП). После включения в исследование больные наблюдались от 1 года до 4–5 лет. Конечной точкой за этот период наблюдения явилось наличие или отсутствие развития ФП.

Результаты

У 156 (10,93%) из обследованных больных при проспективном наблюдении в течение 4–4,5 лет отмечалось развитие пароксизмальной или персистирующей формы ФП. Выявление при однократном исследовании у больных МС в возрасте старше 55 лет и индексом массы тела ≥ 30 кг/м², дилатации предсердий и/или ППП, патологических значений Pd, ПЭ определяют долгосрочный риск развития ФП. Краткосрочный риск (в течение 1–2 лет после первого обследования) развития этой аритмии у больных с МС можно оценить только при наблюдении пациентов в динамике: при уменьшении значений ИРРФП на $\geq 35\%$ в течение каждые 3–4 мес. наблюдения в сравнении с исходными данными определяют развитие ФП у больных с МС в течение 1–2 лет, а при выявлении значений ИРРФП $\leq 0,5$ ед. с последующем его уменьшением на $\geq 70\%$ 1–3 мес. в течение 6 мес. после обследования.

Заключение

Комплексное обследование больных с МС, включающее определение ППП, Pd, ИРРФП, позволяет определить долгосрочный и краткосрочный риски развития ФП.

Ключевые слова

Фибрилляции предсердий, метаболический синдром, определение риска развития.

Estimation of atrial fibrillation risk development in patients with metabolic syndrome during atrial extrasystole registration

Olesin A.I.¹, Litvinenko V.A.², Shlapakova A.V.², Konstantinova I.V.¹

¹ Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, North-western State Medical University named after I.I.Mechnikov, St.Petersburg, Russia

² Elizabeth City Hospital, St.Petersburg, Russia

Authors

Alexandr I. Olesin, M.D., Ph.D., doctor of sciences, Professor of the Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, North-western State Medical University named after I.I.Mechnikov, St.Petersburg, Russia

Vadim A. Litvinenko, M.D., Ph.D., Deputy head in internal medicine of St. Elizabeth City Hospital, St.Petersburg, Russia

Anna V. Shlapakova, M.D. intensive care unit of myocardial infarction and cardiology departments of St. Elizabeth City Hospital, St.Petersburg, Russia

Irina V. Konstantinova, M.D., Ph.D., assistant professor of the Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, North-western State Medical University named after I.I.Mechnikov, St.Petersburg, Russia

Summary

Objective

To estimate atrial fibrillation (AF) risk development in order to determine its long-term and short-term development risks in patients with metabolic syndrome (MS) during atrial extrasystole (AE) registration according with performed prospective study

Materials and methods

1427 patients of the age between 45 and 75 years with MS and registered AE were observed from 1998 to 2012. Apart of general examination, patients underwent hemodynamic monitoring, atrial late potential (ALP) and P-wave dispersion (Pd) measurement and estimation of AE character with quantification of AF development risk index (AFDRI). After inclusion into the study patients were observed during the period from 1 to 4-5 years. Presence or absence of AF development during the period of observation was considered the endpoint of this study.

Results

156 (10,93%) of examined patients developed paroxysmal or persistent form of AF during 4-4.5 years of prospective observation. Atrial dilatation and/or ALP detection after single examination

in patients above 55 years with MS determine long-term risk of AF development. Short-term risk (during 1-2 years after the first examination) of AF development can be estimated just after dynamic observation of patients: AFDRI reduction to 35% and more during each 3-4 month of observation comparing with initial results determines AF development in patients with MS during 1-2 years, and if AFDRI levels are less than 0,5 units with subsequent reduction to 70% and more each 1-3 months, it determines AF development during 6 months after examination.

Conclusions

Complex examination of MS patients that includes ALP and Pd measurement and AFDRI estimation allows to determine both long-term and short-term risks of AF development.

Keywords

atrial fibrillation, metabolic syndrome, development risk identification

Список сокращений

Е и А — максимальные скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения

ДИ — доверительный интервал

ИММлж — индекс массы миокарда левого желудочка

ИРРФП — индекс риска развития фибрилляции предсердий

КДОлп — конечный диастолический объем левого предсердия

ЛО — линейное отклонение

МС — метаболический синдром

ОШ — отношение шансов

ПДИкор. — скорректированный предэктопический интервал экстрасистолии

ППП — поздние потенциалы предсердий

ПЭ — предсердная экстрасистолия

ФВлж — фракция выброса левого желудочка

ФП — фибрилляция предсердий

ЭКГ — электрокардиограмма

D5 — продолжительность сигналов в конце волны «Р» < 5 мкВ

FiP и UnFiP — продолжительность фильтрованной и нефильтовой волны «Р»

Pd — дисперсия зубца «Р»

Введение

В международных и Российских рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий (ФП) отмечается, что метаболический синдром (МС) является одной из частых причин развития этой аритмии. Для своевременной диагностики ФП рекомендуется проведение скрининга с помощью пальпации пульса у больных преимущественно > 65 лет и при появлении его нерегулярности — регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) для верификации диагноза этой аритмии [1,2]. В последние годы определены предикторы развития ФП, такие как дилатация левого предсердия, кальциноз митрального клапана, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВлж), ухудшение спектра трансмитрального потока, наличие поздних потенциалов предсердий (ППП), увеличение дисперсии зубца «Р» (Pd) и т.д. [1–4]. Однако комплексное использование ППП, Pd в сочетании с определением характера предсердной экстрасистолии (ПЭ), при ее выявлении, для оценки риска развития ФП у больных с МС при проспективном исследовании в доступной литературе обнаружено не было.

Цель исследования — оценка использования предикторов развития ФП для определения долгосрочного и краткосрочного рисков ее развития у больных с МС при регистрации ПЭ на основании проведения проспективного исследования.

Материал и методы

С 1998 по 2012 гг. наблюдалось 1427 больных с МС в возрасте 45–75 лет (в среднем 66,3±2,7 лет). Диагноз МС основывался на общепринятых критериях [3]. Критерием включения являлось наличие синусового ритма, регистрация патологического количества ПЭ (> 50 экстрасистол в сутки) [3], хронической сердечной недостаточности I–II функциональных классов по NYHA, отсутствие регистрации ФП, в т.ч. при проведении 2–3 процедур 1–3-суточного мониторирования ЭКГ, информированного согласия больного на проведение исследований и лечения. В исследование не включали больных с острыми коронарными синдромами, синдромом WPW, синдромом слабости синусового узла, атриоventрикулярной блокадой, имплантированным

искусственным водителем ритма, желудочковой тахикардией и экстрасистолией (II–V классов по классификации Rayn), пороками сердца, кардиомиопатиями, дисфункцией щитовидной железы, неконтролируемой артериальной гипертензией, тяжелыми соматическими заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования, а также пациенты, имеющие ФВлж < 45 %, аневризму левого желудочка, хроническую сердечную недостаточность III–IV функциональных классов (по NYHA) [3]. У 1133 (79,40 %) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 245 (17,69 %) — инфаркт миокарда в анамнезе, у 914 (64,05 %) — сахарный диабет, у 216 (15,14 %) — хронический бронхит.

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили исследование центральной и внутрисердечной гемодинамики эхокардиографом Hitachi EUB-5500 с доплер-эхокардиографическим исследованием по общепринятым методикам, а также рассчитывали такие гемодинамические показатели, как ФВлж, конечный диастолический объем левого предсердия (КДОлп), причем за дилатацию предсердия принимался его диастолический объем, превышающий 28 мл/м² [3, 5], индекс массы миокарда левого желудочка (ИММлж), определяли максимальные скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего (Е), позднего диастолического наполнения (А), их соотношение Е/А, причем наличие диастолической дисфункции левого желудочка определяли при значениях Е/А < 1,0 [5]. Определение показателей сигнал-усредненной ЭКГ, таких, как продолжительность фильтрованной волны «Р» (FiP-P), продолжительность сигналов в конце волны «Р» < 5 мкВ (D5) и среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс волны «Р» (RMS-20), а также Pd, отношение FiP-P к Pd, выраженное в ед., были описаны ранее [6].

Всем больным проводилась базисная антигипертензивная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента — эналаприл (эдинит, ренитек, и т.д.), салуретиками — индапамид (арифон) и т.д., включая всех больных, перенесших инфаркт миокарда, а также коррекция содержания глюкозы и липидов крови путем использования диеты, гипогликемических и гиполипидемических препаратов, в частности статинов. У всех больных рассчитывали индекс риска развития ФП (ИРРФП) по формуле ИРРФП = ИРРФП = (FiP-P ÷ Pd) × (А ÷ В), где ИРРФП — индекс риска развития ФП, FiP-P — продолжительность фильтрованной волны «Р» сиг-

нал-усредненной ЭКГ (в мс), Pd — дисперсия зубца «Р» (в мс), определяемая как разница между максимальными и минимальными значениями продолжительности зубца «Р» при регистрации 12 отведений стандартной ЭКГ, А — линейное отклонение (ЛО) корригированного предэктопического интервала (ПДИкор.) не менее чем в 20 ПЭ, В — число ПЭ, используемых для исследования, выраженное в количестве экстрасистол в час [7]. Определение не менее чем 20 экстрасистол ПДИкор. исключает наличие ложноположительных данных в оценке этого показателя [8]. Следует отметить, что при частой ПЭ для более четкой визуализации зубца Р, особенно, когда он плохо визуализировался или наслаивался на зубец Т, использовалась чреспищеводная регистрация ЭКГ.

После включения в исследование больные наблюдались от 1 года до 4–5 лет. Конечной точкой за этот период наблюдения явилось наличие или отсутствие развития ФП. Все исследования, включая суточное мониторирование ЭКГ, проводились не реже 1 раза в 3–4 мес., контроль за состоянием пациентов, регистрацию ЭКГ — 1 раз в мес. Регулярный контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений пациенты осуществляли самостоятельно.

При статистической обработке полученных результатов использовали критерий «t» Стьюдента, χ^2 , отношение шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ) средних величин и ОШ, а также стандартные пакеты программ «Statistica», версия 11.0.

Результаты и обсуждение

После включения в исследование в течение 1–4 лет после первого обследования у 156 (10,93%) из 1427 больных наблюдалось развитие пароксизмальной или персистирующей формы ФП. Все больные были распределены на две группы. В I группу вошло 1271 (89,07%) больной без развития ФП, остальные больные с развитием этой аритмии за период проспективного наблюдения составили II группу. У 8 (5,13%) больных II группы обследование проводили за 3–6 мес., у 15 (9,62%) — за 6–12 мес., у 35 (22,44%) — за 1–2 года и у остальных — от 2 до 4 лет до развития этой аритмии. Достоверного различия по полу, частоте выявления гипертонической болезни, сахарного диабета, хронического бронхита, клинических форм ишемической болезни сердца у больных I и II группы выявлено не было.

Клинико-лабораторные показатели у больных I и II группы представлены в табл. 1. Как видно из

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у больных I и II группы (M±m)

Группы больных	I группа n = 1271	II группа n = 156
Показатели	M±m	M±m
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4±0,2	33,9±0,5*
Объем талии, см	101,2±5,1	125,2±1,5*
Возраст, годы	53,7±3,2	65,9±0,5*
Глюкоза крови, моль/л	6,4±0,2	6,8±0,5
Общий холестерин, моль/л	6,3±0,2	6,9±0,3
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,2±0,2	4,3±0,5*
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,8±0,2	0,9±0,2
Триглицериды, ммоль/л	2,1±0,2	3,6±0,5*

Примечание: * — достоверное различие показателей в сравнении с I группой (при p<0,05).

таблицы, у больных II группы отмечалась более старшая возрастная категория, а также достоверное увеличение значений индекса массы тела, объема талии, содержания триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности в сравнении с I группой, в то время как достоверного различия остальных изучаемых показателей у больных этих групп не наблюдалось. Состояние гемодинамики, показатели сигнал-усредненной ЭКГ, ИРРФП у больных II группы при проспективном обследовании представлены в табл. 2. У больных II группы при обследовании за 4–4,5 года до развития ФП наблюдалось достоверное увеличение КДОлп, ИММлж, FiP, D5, Pd и достоверное уменьшение со-

отношения FiP/Pd, E/A, значений RMS-20, ИРРФП в сравнении с I группой, в то время как достоверного различия остальных изучаемых показателей не наблюдалось. У 386 (30,36 %) и у 94 (60,26 %) больных I и II группы, соответственно, были выявлены ППП (p<0,05), чувствительность, специфичность и прогностическая значимость составила 60 %, 95 % и 19 %, соответственно; у 254 (19,99 %) и у 105 (67,31 %) — патологические значения Pd (p<0,05), чувствительность, специфичность и прогностическая значимость составила 67 %, 96 % и 29 %, соответственно; у 273 (21,48 %) и у 118 (75,64 %) — дилатация предсердий (p<0,05), чувствительность, специфичность и прогностическая значимость

Таблица 2

Состояние гемодинамики, показатели сигнал-усредненной ЭКГ, ИРРФП у больных II группы в динамике наблюдения при проспективном обследовании (M±m и 95 % ДИ средних величин¹)

Группы Больных	I группа ¹ (n=1271)	II группа (n=156) Обследование до развития ФП (годы)				
		4–4,5 года*	3 год*	2 год*	1 год*	>0,5 года*
Показатели						
ФВлж, %	58,43±0,23 49–71	57,83±0,76 48–69	56,84±0,77 47–66	56,64±0,76 47–68	57,89±0,85 48–69	58,87±0,97 49–71
E/A, ед	1,14±0,02 0,96–1,32	1,01±0,02* 0,72–1,29	0,95±0,02* 0,71–1,23	0,91±0,02* 0,66–1,15	0,86±0,02* 0,61–1,11	0,85±0,02* 0,61–1,09
КДОлп, мл/м ²	25,37±0,44 18–33	30,06±0,52* 24–38	31,56±0,53* ¹ 25–39	32,96±0,51* 25–41	34,79±0,64* 28–43	35,93±0,52* 29–45
ИММлж, г/м ²	128±0,3 115–143	132±0,3* 122–143	134±0,3* 123–145	135±0,3* 127–148	136±0,3* 128–150	138±0,3* 128–152
FiP-P, мс	116±0,5 93–134	138±1* 125–151	141±1* 126–154	142±1* 129–155	143±1* 130–155	144±1* 132–155
D ₅ , мс	25±0,1 10–30	26±0,5* 20–32	27±0,4* 23–33	31±0,5* 26–36	34±0,3* 30–38	37±0,3* 33–41
RMS-20, мкВ	4,2±0,04 2,3–5,2	3,3±0,07* 2,2–4,3	2,9±0,07* 2,0–3,7	2,7±0,07* 1,7–3,5	2,6±0,07* 1,6–3,3	2,4±0,07* 1,4–3,2
Pd, мс	31±1 17–52	42±1* 35–59	52±1* 39–63	57±1* 51–65	65±1* 58–78	67±0,6* 59–79
FiP-P/Pd, ед.	3,74±0,05 5,39–2,41	3,29±0,03* 3,67–2,53	2,71±0,01* 3,23–2,34	2,49±0,02* 2,59–2,31	2,20±0,02* 2,51–2,02	2,15±0,02* 2,33–2,01
ИРРФП, ед.	24,18±2,34 2,31–54,17	10,25±1,8* 1,93–28,57	8,57±1,15* 1,28–19,44	0,43±0,09* 0,12–1,34	0,29±0,04* 0,05–0,7	0,12±0,02* 0,01–0,5

Примечание: 1 — сверху M±m, внизу — 95 % ДИ средних величин, * — усредненные данные за период наблюдения, * — достоверное различие показателей в сравнении с I группой, * — с данными за 4–4,5 года до развития ФП (при p<0,05).

составила 76%, 97% и 30%, соответственно. При оценке изменений изучаемых показателей у больных II группы в динамике наблюдения было выявлено, что у больных II группы, начиная с 3 года и при последующем наблюдении до развития ФП отмечалось достоверное увеличение КДОлп, FiP, D5, Pd, ИММлж и достоверное уменьшение соотношения FiP/Pd, E/A, RMS-20 в сравнении как с обследованием за 4–4,5 года до развития аритмии, так и с I группой, в то время как достоверного изменения остальных изучаемых показателей не наблюдалось. Начиная со 2 года обследования и при последующем наблюдении у больных II группы отмечалось достоверное уменьшение значений ИРРФП (в среднем на $\geq 95\%$) в сравнении как с обследованием за 3 года до развития ФП, так и с I группой (табл. 2). Развитие ФП коррелировало (при значимости $> 0,7$) с возрастом > 60 лет, индексом массы тела > 30 кг/м², RMS-20 $< 3,1$ мкВ, E/A $< 0,95$, КДОлп > 30 мл/м², Pd > 55 мс, FiP > 135 мс, FiP/Pd $< 2,5$ ед., ИРРФП $< 0,5$ ед., выявление ≥ 1200 ПЭ за сутки наблюдения (табл. 3). Выявление значений FiP/Pd $\leq 2,5$ ед. наряду с FiP ≥ 135 мс и/или КДОлп ≥ 30 мл/м² и в сочетании с уменьшением значений ИРРФП на $\geq 35\%$ в течение каждых 3–4 мес. наблюдения в сравнении с исходными величинами коррелировало с развитием ФП в течение 1–2 лет ($r=0,93$, ОШ=16,2, ДИ=14,7–17,9), а при наличии значений ИРРФП $\leq 0,5$ ед. при последующем уменьшении этого показателя на $\geq 70\%$ в течение 1–3 мес. наблюдения коррелировало с развитием ФП на протяжении 6 мес. после обследования ($r=0,95$, ОШ=17,6, ДИ=16,7–18,4).

В настоящее время известно, что любые заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч. наличие МС, могут вызвать прогрессирующее структурное ремоделирование желудочков и предсердий, приводящее к электрической диссоциации, укороче-

нию рефрактерности и локальной неоднородности проведения в миокарде предсердий, способствующих появлению, как правило, множественных волн ге-энтри и развитию ФП [1–4]. Следует отметить, что наличие частой ПЭ и/или коротких бессимптомных эпизодов ФП увеличивают риск инсульта и других осложнений [1–4]. Поэтому прогнозирование развития ФП и проведение ранней первичной профилактики является актуальной проблемой в современной кардиологии.

Перспективному исследованию были подвергнуты 1427 больных с МС и ПЭ в возрасте 45–75 лет. Каждый больной после включения в исследование наблюдался от 1 года до 4–5 лет: конечной точкой за этот период наблюдения явилось наличие или отсутствие развития ФП. У 10,93% из обследованных больных при проспективном наблюдении в течение 4–4,5 лет отмечалось развитие пароксизмальной или персистирующей формы ФП.

Одной из наиболее частых причин развития этой аритмии является МС, проявляющийся абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, гипергликемией и/или гиперлипидемией, приводящей в большинстве случаев к развитию дисфункции левого желудочка, дилатации левого предсердия, ухудшению спектра трансмитрального потока и т.д. [1–4].

Кроме того, известны предикторы, такие как ППП, патологические значения Pd, идентифицирующие отсроченное, фрагментированное проведение возбуждения, которое представляет собой анатомический субстрат предрасполагающий к формированию петли ге-энтри [6], причем частота их выявления у больных с МС без ФП колеблется от 10% до 40% [3,4,6,8–10]. Сходные результаты были получены в настоящем исследовании. Следует отметить, что, согласно Фраменгемской шкале оценки риска развития ФП [11], у всех обследованных

Таблица 3

Корреляционная взаимосвязь (при значимости $r > 0,7$) и ОШ клинико-инструментальных показателей в отношении развития ФП у больных с МС

Показатели	R	ОШ	ДИ ОШ
Возраст > 60 лет	0,72	2,8	2,0–3,5
Индекс массы тела > 30 кг/м ²	0,83	3,4	2,4–3,9
RMS-20 $< 3,1$ мкВ	0,75	6,3	5,6–6,8
E/A $< 0,95$	0,77	3,3	2,6–3,8
КДОлп > 30 мл/м ²	0,79	6,2	5,1–6,8
Pd > 55 мс	0,87	8,4	7,9–8,9
FiP > 135 мс	0,91	7,6	6,8–8,1
FiP/Pd $< 2,5$ ед.	0,90	11,3	10,4–11,9
ИРРФП $< 0,5$ ед.	0,93	14,8	12,3–15,8
≥ 1200 ПЭ за сутки наблюдения	0,86	6,5	5,6–7,1

больных десятилетний риск развития этой аритмии составлял 25–30 % (или 12 % — 15 % в течение 4–5 лет). Выявленное в настоящем исследовании значительно меньшее развитие ФП у больных с МС, вероятно, было связано с исключением из исследования больных, имеющих ФВлж < 45 %, аневризму левого желудочка, клапанные пороки сердца, хроническую сердечную недостаточность III–IV функциональных классов по NYHA.

Результаты исследования показали, что развитие ФП у больных с МС достоверно чаще регистрировалось в возрасте > 60 лет с индексом массы тела ≥ 30 кг/м², повышенным содержанием триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, увеличением объема левого предсердия, наличием ППП и патологических значений Pd. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [1–4, 6, 9, 10].

При перерастяжении миокарда предсердий в результате их дилатации наблюдается прогрессирующее склерозирование сердечной мышцы, электрическая диссоциация между мышечными пучками, что приводит к неравномерному укорочению рефрактерности, развитию неоднородного проведения возбуждения по предсердиям, способствующих развитию и сохранению ФП. Наличие дисперсии проведения возбуждения, выявляемой по данным сигнал-усредненной ЭКГ и Pd, свидетельствует о потенциально возможном развитии циркуляции возбуждения (re-entry) в миокарде предсердий или вокруг анатомического препятствия, например, при движении волны вокруг легочных вен. Следует отметить, что, несмотря на достаточно высокую чувствительность и специфичность выявленных ППП, патологических значения Pd и дилатации предсердий, их прогностическая значимость в отношении развития ФП, согласно результатам настоящего исследования, не превышала 30 %. Сходные данные были получены в ранее проведенных исследованиях [3, 4, 6].

В настоящее время известно, что развитие ПЭ может быть обусловлено различными механизмами, например, наличием триггерной активности (ранней или задержанной постдеполяризации), re-entry, а также известны другие клеточные механизмы ее развития [3, 4]. Следует отметить, что по данным инвазивных электрофизиологических исследований не всегда возможно различить триггерные механизмы развития желудочковых экстрасистол от re-entry или формирования патологического аритмогенного очага [3, 4].

Ранее проведенные клинико-экспериментальные исследования показали, что при выявлении ЛО ПДИкор. экстрасистолии, например, ≤ 10 мс, косвенно подтверждают механизмы re-entry и наличие патологического эктопического очага, а большая вариабельность этого показателя — наличие триггерных механизмов [8].

В настоящем исследовании был использован метод оценки характера ПЭ с помощью исследования отношения ЛО ПДИкор. к количеству используемых для исследования экстрасистол, выраженное в количестве экстрасистол в час, а также использовались значения показателей сигнал-усредненной ЭКГ, в частности $FiP-P$ и Pd , что отражалось в определении ИРРФП [7]. Уменьшение значений ЛО ПДИкор. ПЭ в сочетании с выявлением частой экстрасистолии косвенно свидетельствует о наличии патологического эктопического очага в предсердиях и/или развития циркуляции возбуждения (re-entry) в миокарде предсердий, что отражается в уменьшении значений ИРРФП [7]. Следует отметить, что широкая вариабельность значений ИРРФП (от 0,01 до 54 ед.), выявленная в настоящем исследовании, косвенно указывает на наличие ПЭ с различными механизмами ее развития. Между тем, у больных за 2 года до развития ФП, согласно полученным результатам, отмечалось прогрессирующее уменьшение значений ИРРФП (в среднем на ≥ 35 % в течение каждых 3–4 мес. наблюдения), что, вероятно, обусловлено формированием патологического эктопического очага и/или развития циркуляции возбуждения (re-entry) в миокарде предсердий, а также формирование субстрата развития этой аритмии, что подтверждается результатами настоящего исследования: в этот период наблюдения отмечалось увеличение $FiP \geq 135$ мс в сочетании с соотношением $FiP/Pd \leq 2,5$ ед., а также $KДолп \geq 30$ мл/м². С другой стороны, устойчивая ПЭ, вероятно, может самостоятельно вызвать развитие неоднородного проведения возбуждения по предсердиям, способствующих развитию и сохранению ФП, что согласуется с результатами настоящего исследования: выявление ≥ 1200 ПЭ за сутки наблюдения высоко коррелирует с развитием этой аритмии ($r=0,86$, $ОШ=8,5$, $ДИ ОШ=7,8-9,1$). После формирования очередного фронта волны возбуждения ПЭ, например, при наличии эктопического очага или «re-entry», она, в конечном итоге, может фракционироваться, разделяться на дочерние волны, каждая из которых становится независимой, а при разделении более крупной волны в локаль-

ном участке блокированного проведения либо при активном движении по направлению к другому предсердию может формироваться критическое число блуждающих волн, необходимых для развития ФП [3, 4]. Следует отметить, что у большинства больных с пароксизмальной ФП удается выявить локальные источники аритмии, в то время как у пациентов с персистирующей формой этой аритмии участки повышенной электрической активностью распределяются по всем предсердиям [2]. Поэтому можно предположить, что выявление у больных персистирующей ФП ПЭ с различным механизмом ее формирования, вероятно, может являться независимым предиктором развития рецидива этой аритмии.

Исходя из полученных данных можно заключить, что выявление при однократном исследовании у больных с МС дилатации предсердий и/или патологических параметров сигнал-усредненной ЭКГ, Pd, ПЭ определяют долгосрочный риск возможного развития ФП, например, на протяжении ≥ 5 –10 лет, однако из этого не следует, что он, в конечном итоге, в дальнейшем реализуется. Использование категории долгосрочного риска обусловлено тем, что, во-первых, больные с МС и потенциальным риском развития ФП, который обычно представлен «низким» и «средним» рисками, составляют, согласно полученным результатам, $\sim 90\%$, во-вторых, согласно мнению разных авторов, для предупреждения развития ФП у больных с МС рекомендуется коррекция потенциально модифицируемых факторов, таких, как массы тела, артериальной гипертензии, нормализация содержания глюкозы и липидов крови и т. п., способствующих обратному ремоделированию миокарда предсердий [3,4,6,10]. Поэтому всем больным с МС, в первую очередь, следует активно использовать в качестве первичной профилактики ФП коррекцию модифицируемых факторов, что, в конечном итоге, в перспективе приведет к уменьшению количества больных с, так называемым, «высоким» риском [12].

Согласно полученным результатам, краткосрочный риск, отражающий конкретный временной интервал, в течение которого с наибольшей вероятностью у больных с МС разовьется ФП, согласно полученным данным, определяется только при наблюдении пациентов в динамике с кратностью не реже 1 раза в 3–4 мес., что подтверждается результатами настоящего исследования: при выявлении значений $FiP/Pd \leq 2,5$ ед. наряду с $FiP \geq 135$ мс и/или $KДолп \geq 30$ мл/м² и в сочетании с уменьше-

нием значений ИРРФП на $\geq 35\%$ в течение каждые 3–4 мес. наблюдения в сравнении с исходными величинами коррелировало с развитием ФП в течение 1–2 лет ($r=0,93$, ОШ=16,2, ДИ=14,7–17,9), а при наличии значений ИРРФП $\leq 0,5$ ед. при последующем уменьшении этого показателя на $\geq 70\%$ в течение 1–3 мес. наблюдения коррелировало с развитием ФП на протяжении 6 мес. после обследования ($r=0,95$, ОШ=17,6, ДИ=16,7–18,4). Этой категории пациентов в качестве первичной профилактики ФП, помимо коррекции модифицируемых факторов, по-видимому, показано использование противоаритмических препаратов, начиная, например, со II класса, а при их неэффективности — использование, вероятно, средства III (I) классов или других методов лечения [12].

Выводы

Больные с МС в возрасте > 60 лет с индексом массы тела ≥ 30 кг/м², увеличением содержания триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности относятся к группе риска развития ФП.

Выявление у больных с МС дилатации предсердий и/или патологических значения Pd, сигнал-усредненной ЭКГ, ПЭ характеризуют наличие долгосрочного риска развития ФП, например, на протяжении ≥ 5 –10 лет, однако из этого не следует, что он, в конечном итоге, в дальнейшем реализуется.

Краткосрочный риск развития ФП у больных с МС, отражающий сроки вероятного развития этой аритмии, определяется по изменению ИРРФП с кратностью не реже 1 раза в 3–4 мес.

Уменьшение значений ИРРФП у больных с МС на $\geq 35\%$ в течение каждые 3–4 мес. наблюдения в сравнении с исходными величинами определяет риск (при ОШ > 16) развития ФП в течение 1–2 лет, а при выявлении значений ИРРФП $\leq 0,5$ ед. с последующем его уменьшением на $\geq 70\%$ каждые 1–3 мес. в течение 6 мес. после обследования (при ОШ > 17).

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10): 1385–413.

2. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. National clinical guidelines 5th ed. Moscow: 2012. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные клинические рекомендации / 5-е издание. М.: 2012).
3. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Libby P. et al., Philadelphia, W.B. Saunders Company; 2011.
4. Clinical arrhythmology. / Ed. by Ardashev A.V. Medpractica-M.; 2009. Russian (Клиническая аритмология / Под ред. Ардашева А.В. Медпрактика-М.; 2009.).
5. Galito L, Badano L, Fox K, et al. The European Association of Echocardiography (EAE) Textbook of Echocardiography. Oxford Academ. 2011.
6. Olesin AI, Litvinenko VA, Al-Barbari AV, et al. Atrial fibrillation onset risk in patient with metabolic syndrome: prospective study. Russ J Cardiol., 2014; 12 (116): 25–30. Russian (Олесин А.И., Литвиненко В.А., Аль-барбары А.В. и др. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом: проспективное исследование. Российский кардиологический журнал, 2014; 12 (116): 25–30).
7. Olesin AI, Konstantinova IV, Litvinenko VA, Al-Barbary AV. Method for determine risk development of atrial fibrillation in patients with atrial extrasystoles. Patent RU № 2556 602, 2015. Russian (Олесин А.И., Константинова И.В., Литвиненко В.А., Аль-Барбары А.В. Способ определения риска развития фибрилляции предсердий у больных с предсердной экстрасистолией — Патент Российской Федерации № 2556 602, опубликован 10.07.2015 г., Бюллетень изобретений № 19).
8. Olesin AI, Konovalova OA, Koziy AV, et al. Ventricular extrasystolia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: assessing the risk of life-threatening ventricular arrhythmias (clinico-experimental study). Russ J Cardiol. 2009;1:24–31. Russian (Олесин А.И., Коновалова О.А., Козий А.В. и др. Желудочковая экстрасистолия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: оценка риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (клинико-экспериментальное исследование). Российский кардиологический журнал. 2009;1:24–31).
9. Perez MV, Dewey FE, Marcus R, et al. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation. Am Heart J. 2009;158 (4): 622–8.
10. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation. The Niigata Preventive Medicine Study. Circulation 2008;117 (5): 1255–60.
11. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. Lancet. 2009; 373: 739–45.
12. Olesin AI, Litvinenko VA, Konstantinova IV, Shlapakova AV. A possibility to use antiarrhythmic medication from II class and modulated kinesitherapy as primary prevention of atrial fibrillation in metabolic syndrome. Russ J Cardiol. 2015;11 (127): 75–80. Russian (Олесин А.И., Литвиненко В.А., Константинова И.В., Шлапакова А.В. Возможность использования противоаритмических препаратов II класса и модулированной кинезотерапии в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал. 2015;11 (127): 75–80).



Взаимосвязь статинов и маркера эндотелиальной функции, эндотелина, у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом

Климушина М.В., Гуманова Н.Г., Горшков А.Ю., Гаврилова Н.Е., Метельская В.А.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России, Москва

Авторы

Климушина Марина Вячеславовна, к.б.н., с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Гуманова Надежда Георгиевна, к.б.н., ведущ. науч. сотrud. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Горшков Александр Юрьевич, аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Гаврилова Наталья Евгеньевна, к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Метельская Виктория Алексеевна, д.б.н. профессор, рук. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Резюме

Цель

Анализ взаимосвязи между маркером эндотелиальной функции, эндотелином, и приемом гиполипидемических препаратов у пациентов с верифицированным поражением коронарных артерий (КА).

Материал и методы

В исследование были включены 429 пациентов (302 мужчин и 127 женщин) в возрасте $62,7 \pm 8,8$ лет с поражениями КА, подтвержденных методом коронароангиографии. Уровень эндотелина измеряли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа ELISA.

Результаты

Была выявлена отрицательная корреляция между терапией статинами и уровнем эндотелина у мужчин ($r = -0,11$, $p = 0,04$). Обнаружено, что у мужчин, находящихся на терапии статинами ($n = 294$), уровень эндотелина в 1,8 раз ниже, по сравнению с мужчинами, не принимающими статины. У женщин с поражением КА взаимосвязи между приемом статинов и уровнем эндотелина в сыворотке крови не выявлено.

Заключение

У мужчин с поражениями КА, в отличие от женщин, прием статинов отрицательно коррелирует с уровнем эндотелина и ассоциирован с почти 2-кратным снижением данного параметра. Взаимосвязи между концентрацией эндотелина и приемом других лекарственных препаратов не выявлено.

Ключевые слова

Атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, эндотелин, статины.

Interrelation between statins and endothelial dysfunction marker in male and female patients with coronary atherosclerosis

Klimushina M.V., Gumanova N.G., Gorshkov A.Y., Gavrilova N.E., Metelskaya V.A.

National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Authors

Marina V. Klimushina, Ph.D., senior researcher of the Department of studies of chronic non-infectious diseases biochemical markers, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Nadezhda G. Gumanova, Ph.D., leading researcher of the Department of studies of chronic non-infectious diseases biochemical markers, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Alexandr Yu. Gorshkov, Ph.D. student of the Department of clinical cardiology and molecular genetics, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Natalia E. Gavrilova, M.D., Ph.D., senior researcher of the Department of clinical cardiology and molecular genetics, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Victoria A. Metelskaya, Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Department of studies of chronic non-infectious diseases biochemical markers, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Summary

Objective

To analyze the interrelation between the marker of endothelial dysfunction endothelin and hypolipemic drugs administration in patients with verified coronary arteries (CA) lesions

Materials and methods

This study included 429 patients (302 males and 127 females) in the age of $62,7 \pm 8,8$ years with CA lesions verified with coronary angiography. Endothelin levels in serum were measured with immune-enzyme assay ELISA.

Results

Negative correlation between statins therapy and endothelin levels was identified in male patients ($r = -0,11$, $P = 0,04$). We revealed that males undergoing statin therapy ($n = 294$) had 1,8 times less endothelin levels comparing with the men who did not receive statins. The interrelation between statin administration and endothelin levels in female patients with CA lesions was not found.

Conclusion

In male patients with CA lesions, as opposed to females, statin administration correlates negatively with endothelin levels and is associated with its 2-fold decrease. Interrelation between endothelin concentration and administration of other drugs was not found.

Keywords

Atherosclerosis, endothelial dysfunction, endothelin, statins.

Список сокращений

АД — артериальное давление,
ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,
КА — коронарные артерии,
КАГ — коронароангиография;
ЛВП — липопротеины высокой плотности,

Введение

В основе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит атеросклероз, часто развивающийся бессимптомно в течение многих лет. Начальным этапом атерогенеза является эндотелиальная дисфункция (ЭД) сосудистой стенки, поэтому ее рассматривают как маркер раннего развития атеросклероза [1, 2]. ЭД обусловлена нарушением функциональной активности сосудистого эндотелия, сопровождающимся дисбалансом продукции вазодилататоров и вазоконстрикторов, что приводит к изменению сосудистого тонуса. Наиболее изученным с точки зрения путей сигнальной регуляции из известных в настоящее время вазоконстрикторов, продуцируемых эндотелием, является эндотелин [3]. Повышенный уровень эндотелина в плазме крови наблюдается при таких состояниях, как острый инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, гипертрофия миокарда, коронарная болезнь сердца, и ассоциирует с основными факторами риска ССЗ [4, 5]. Таким образом, дисбаланс продукции эндотелина может свидетельствовать о ЭД и о других ассоциированных нарушениях, детерминирующих развитие атеросклероза.

Возможности коррекции ЭД с помощью лекарственной терапии уделяется большое внимание. Для лечения ССЗ применяют широкий спектр препаратов, среди которых наиболее эффективными признаны следующие группы: статины, β -адреноблокаторы, антикоагулянты, антиагреганты, диуретики, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы кальциевых каналов и др. Плейотропным эффектом статинов — ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза) — уделяется особое внимание [6, 7]. Помимо гиполипидемической и антиатерогенной активности положительное влияние статинов на эндотелий связывают с их антиоксидантным и эндотелийпротективным действием [8–10]. Таким образом, изучение плейотропного эффекта статинов в части их влияния на сосудистый эндотелий представляет большой научный интерес.

ЛНП — липопротеины низкой плотности,
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания,
ТГ — триглицериды,
ХС — холестерин,
ЧСС — частота сердечных сокращений,
ЭД — эндотелиальная дисфункция.

Цель данной работы состояла в анализе взаимосвязи между маркером эндотелиальной функции, эндотелином, и приемом статинов и других лекарственных препаратов у пациентов с верифицированным поражением коронарных артерий (КА).

Материал и методы

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 30 до 80 лет, находившиеся на обследовании и лечении в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России в 2011–2012 гг. с подозрением на коронарную болезнь сердца, которые были направлены на коронароангиографию (КАГ).

Критерием включения в исследование было наличие поражения КА, подтвержденное методом КАГ. Критериями исключения из исследования служили: перенесенный менее полугодом назад инфаркт миокарда или мозговой инсульт; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина $> 7,5\%$); фракция выброса левого желудочка $< 40\%$; онкологические заболевания; заболевания системы крови, в т.ч. тромбоцитопатии и коагулопатии; заболевания иммунной системы, беременность и период лактации.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Артериальное давление (АД) измеряли на правой руке в положении сидя после 5–10-минутного отдыха 2 раза через 5 мин, анализировали среднее 2 измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли в течение 60 сек. в положении пациента сидя после отдыха.

Забор крови производили из локтевой вены после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали методом центрифугирования крови при 1000 г,

Таблица 1

Основные демографические показатели, концентрация эндотелина и липидный профиль

Параметры	Всего (n = 429)	Мужчины (n = 302)	Женщины (n = 127)
	Среднее ± SD		
Общие параметры			
Возраст, лет	62,7±8,8	59,8±9,1	65,6±8,4*
Вес тела, кг	83,0±13,8	88,4±15,6	77,5±12,0*
Индекс массы тела, кг/м ²	29,5±4,8	29,1±4,4	29,9±5,1
Систолическое АД, мм рт. ст.	131,6±15,3	130,3±15,2	132,8±15,3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,3±8,0	80,6±8,7	80,0±7,3
ЧСС, уд/мин	69,9±7,8	68,7±7,8	71,0±7,8*
Биохимический маркер эндотелиальной дисфункции			
Эндотелин, фмоль/мл	2,90±3,53	2,86±3,50	2,94±3,56
Липидный профиль			
Общий ХС, ммоль/л	5,02±1,33	4,83±1,20	5,20±1,45*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,14±1,23	2,99±1,05	3,28±1,40*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,00±0,25	0,95±0,20	1,06±0,30*
ТГ, ммоль/л	1,93±1,40	1,93±1,25	1,93±1,54

Примечание: * — различия между группой мужчин и женщин, $p < 0,05$.

20 мин, при 4 °С. Сыворотку алиquotили и хранили при -26 °С до анализа.

В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (после осаждения липопротеинов низких плотностей (ЛНП) фосфорновольфраматом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы «Human» (Германия) на автоанализаторе «Kopelab 20i» (Финляндия). Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда.

Концентрацию эндотелина 1–21 определяли с помощью набора реагентов фирмы «Biomedica» (Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISE в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ данных проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения, определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение (SD). Для оценки различий между двумя группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления связей между сопоставляемыми показателями применяли метод рангового корреляционного анализа Спирмена. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты

Когорту составили 429 пациентов (302 мужчин и 127 женщин) в возрасте 62,7±8,8 лет. Основные демографические характеристики когорты и уровень эндотелина представлены в табл. 1.

Группа мужчин отличалась от группы женщин по возрасту, массе тела, ЧСС, общему ХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП ($P < 0,05$).

Средняя концентрация эндотелина во всей когорте составила 2,90±3,53 фмоль/мл, различий в зависимости от пола не обнаружено.

97% мужчин и 93% женщин принимали статины в следующем соотношении: аторвастатин (78%), розувастатин (12%) и симвастатин (10%). Оценив взаимосвязь между терапией статинами и уровнем эндотелина у пациентов, была выявлена отрицательная корреляция между терапией статинами и уровнем эндотелина у мужчин ($r = -0,11$; $p < 0,05$). Более того, у мужчин, принимавших статины ($n = 294$), уровень эндотелина был в 1,8 раз ниже, по сравнению с мужчинами, не принимавших статины — 2,80±3,48 vs 4,98±4,24 фмоль/мл, соответственно ($p < 0,05$).

У женщин взаимосвязи приема статинов с уровнем эндотелина в сыворотке не выявлено.

Помимо статинов пациенты принимали следующие лекарственные препараты: антикоагулянты (варфарин), антиагреганты (клопидогрел, аспирин), ИАПФ, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, доноры оксида азота (органические нитраты), антагонисты альдостерона, диуретики. Взаимосвязи между концентрацией эндотелина и приемом других лекарственных препаратов ни у мужчин, ни у женщин не выявлено.

Обсуждение

Наши данные свидетельствуют о том, что взаимосвязь между терапией статинами и маркером эндотелиальной функции, эндотелина, у больных

с верифицированным коронарным атеросклерозом зависит от пола. У мужчин прием статинов ассоциируется с почти 2-кратным снижением уровня эндотелина у пациентов, принимавших статины, по сравнению с пациентами, не принимавшими статины. Снижение уровня эндотелина при терапии статинами согласуется с данными мета-анализа 15 независимых испытаний, где показано, что статины снижают уровень эндотелина в плазме крови [11].

У женщин взаимосвязь терапии статинами с уровнем эндотелина отсутствует. Женщины находились на аналогичной с мужчинами лекарственной терапии. Возможно различие в действии статинов на маркер эндотелиальной функции, эндотелин, у мужчин и женщин связано с гормональным статусом. Половые гормоны влияют на уровень эндотелина в плазме: мужские гормоны (тестостерон), в отличие от женских, повышают концентрацию эндотелина [12]. Данные мета-анализа подтвердили, что прием статинов сопровождается снижением уровня тестостерона [13]. Это связано с тем, что ингибирование фермента ГМГ-КоА редуктазы статинами приводит к снижению мевалоната, который является предшественником стеролов и изопреноидов, необходимых для синтеза стероидных гормонов, в т. ч. андрогенов. Таким образом, выявленная в нашей работе ассоциация статинов со сниженным уровнем эндотелина у мужчин, возможно, связана с опосредованным действием статинов через снижение уровня тестостерона, который, в свою очередь, повышает уровень эндотелина, либо с прямым действием статинов на сосудистый эндотелий, в результате которого наблюдается снижение уровня эндотелина. Также, мы не исключаем возможности того, что развитие атеросклероза у мужчин затрагивает иные механизмы, нежели у женщин.

Однако необходимо установить, оказывает ли снижение уровня эндотелина благотворное влияние на сердечно-сосудистые события. Недавно проведенный мета-анализ показал, что липофильные статины, включая аторвастатин и симвастатин, могут снижать риск сердечно-сосудистой смертности [14]; аналогичный вывод был получен в крупномасштабном проспективном исследовании Raugiah M, et al. [15]. Таким образом, вероятно, снижение уровня эндотелина благоприятно для организма в отношении нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Статины, очевидно, обладают эндотелийпротективным действием. Эндотелийпротективный эффект статинов может быть связан с полом. У мужчин с поражениями КА, в отличие от женщин, прием статинов отрицательно коррелирует с уровнем маркера эндотелиальной функции, эндотелином. У мужчин, принимавших статины, наблюдается почти 2-кратное снижение уровня эндотелина, по сравнению с мужчинами, не принимавшими статины.

Конфликт интересов: работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-7582.2016.4

Литература

1. Mudau M, Genis A, Lochner A, et al. Endothelial dysfunction — the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23 (4): 222–31.
2. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115:1285–95.
3. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016;68:357–418.
4. Bossard M, Pumpol K, van der Lely S, et al. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults. *Atherosclerosis.* 2015;239 (1): 186–91.
5. Gottlieb S.S., Harris K., Todd J., et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin 1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Biochem.* 2015;48 (4–5): 292–6.
6. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078–87.
7. Miller PE, Martin SS. Approach to Statin Use in 2016: an Update. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18 (5): 20.
8. Souza-Costa DC, Sandrim VC, Lopes LF, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin: modulation by the T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene. *Atherosclerosis.* 2007;193 (2): 438–44.
9. Hosokawa S, Hiasa Y, Tomokane T, et al. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2006;29 (8): 357–62.
10. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005; 6:352 (1): 20–8.
11. Sahebkar A, Kotani K, Serban C, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: A meta-analysis

- of 15 randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;241(2): 433–42.
12. Polderman K.H., Stehouwer C.D., van Kamp G.J., et al. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med*. 1993;118 (6): 429–32.
13. Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, et al. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*. 2013;11:57.
14. Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Effects of lipophilic statins for heart failure: a meta-analysis of 13 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ*. 2014;23:970–7.
15. Pauriah M, Elder DH, Ogston S, et al. High-potency statin and ezetimibe use and mortality in survivors of an acute myocardial infarction: a population-based study. *Heart*. 2014;100:867–72.



Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования БАСТИон

Аверин Е.Е.

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Автор

Аверин Евгений Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Резюме

Цель

Оценка безопасности комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при включении в нее диуретиков с различным влиянием на выделение калия.

Материал и методы

19 пациентов > 18 лет со стабильной ХСН II и III функциональных классов (по NYHA) были включены в открытое, рандомизированное, перекрестное исследование. Всем пациентам была назначена стандартная терапия ХСН: β-блокатор, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ингибитор минералокортикоидных рецепторов и диуретик. В течение 1 мес. до рандомизации терапия пациентов была без изменений. С помощью рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: первая группа (n=8) начинали диуретическую терапию с фуросемида, а вторая группа (n=11) — с торасемида. Через 1 мес. терапии была произведена оценка терапии, и больные, принимавшие торасемид, стали принимать еще 1 мес. фуросемид, и наоборот, принимающие фуросемид стали принимать торасемид. Все пациенты получали дозировки препаратов, необходимые по клиническому состоянию.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование — 68,2±9,5 лет. Мужчин было 52,6%. Средняя доза торасемида в исследовании была 24,5±7,4 мг/нед., а фуросемида — 111,6±16,8 мг/нед. Использование средних доз 4-компонентной терапии больных с ХСН, не приводило к возникновению гиперкалиемических состояний. По результатам теста 6-минутной ходьбы было обнаружено улучшение переносимости физической нагрузки при применении торасемида. Торасемид лучше переносился пациентами.

Заключение

Отсутствие развития рефлекторной тахикардии на применение терапии торасемидом позволяет рекомендовать его большинству пациентов с ХСН, особенно с коморбидными патологиями.

Ключевые слова

Торасемид, хроническая сердечная недостаточность, гиперкалиемия, гипокалиемия, тест 6-минутной ходьбы.

Safety of chronic heart failure complex therapy: results of randomized crossover study BASTion

Averin E.E.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Author:

Eugenii E. Averin, M.D. Ph.D., doctor of sciences, professor of the Cardiology Department of Faculty of Postgraduate Education, Pirogov RNRMU, Moscow, Russia

Summary:**Objective**

To estimate the safety of complex therapy of patients with chronic heart failure after adding to treatment diuretics with different influence on potassium excretion.

Materials and methods

19 patients over 18 years with stable chronic heart failure (CHF), II and III NYHA class, were included in randomized crossover study. All patients were administered with standard CHF therapy: β -blocker, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, mineral-corticoid receptor inhibitor and diuretic. Patients' therapy did not change until one month before randomization. After randomization patients were subdivided into two groups: first group (8 persons) started diuretic therapy with furosemide, second one (11 persons) started diuretic therapy with torasemide. Therapy was estimated after one month and patients who took torasemide started to take furosemide for one more month and vice versa, patients who previously received furosemide changed it to torasemide. All patients received medicines in necessary doses according with their clinical condition.

Results

Average age of patients included in the study was $68,2 \pm 9,5$ years. 52,6% of patients were males. Average dose of torasemide in the study was $24,5 \pm 7,4$ mg per week, and average dose of furosemide was $111,6 \pm 16,8$ mg per week. Used average doses of four-component therapy did not lead to occurrence of hyperkalemic conditions. Results of 6-minute walk tests revealed improved tolerability of physical exercise after torasemide treatment. Torasemide was better tolerated by patients.

Conclusion

Lack of reflex tachycardia in response to torasemide therapy allows to recommend it for the majority of patients with CHF especially to the ones with comorbid pathologies.

Keywords

Torasemide, chronic heart failure, hyperkalemia, hypokalemia, 6-minute walk test

Список сокращений

АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов

ВАШ — визуально-аналоговая шкала

ДАД — диастолическое артериальное давление

ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

САД — систолическое артериальное давление

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

При лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) используются обязательные препараты, такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/ сартаны, β-блокаторы и антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР). Как известно, ИАПФ и АМКР могут приводить к задержке калия в организме человека [1, 2]. Опасение развития у пациентов гиперкалиемии увеличивается в связи с тем фактом, что большинство больных > 60 лет, и у них могут быть нарушения функции почек. Тем не менее, существуют исследования [3], свидетельствующие о нечастом развитии гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек и использовании в терапии спиронолактона. Результаты исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [4] показали, что включение в терапию спиронолактона имело преимущество перед терапией без спиронолактона у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

Стоит отметить, что гипокалиемии встречается чаще, чем гиперкалиемии. В работе [12] было отмечено, что развитие гипокалиемии было в 13,5 раз чаще, чем гиперкалиемии.

Часто для лечения больных с сердечной недостаточностью используются диуретики, такие как торасемид или фуросемид. Одновременное применение ИАПФ/сартанов, АМКР и торасемида может вызывать опасение у врачей по поводу возможного развития гиперкалиемических состояний.

Целью настоящего исследования была оценка безопасности комплексной терапии больных с ХСН при включении в нее диуретиков с различным влиянием на выделение калия.

Материал и методы

В открытое, рандомизированное, перекрестное исследование БАСТион (Оценка Безопасности применения торАсемида в комбинированной Терапии (β-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, спиронолактон) у пациентов с хронИческой сердечнОй Недостаточностью) были включены 19 пациентов > 18 лет со стабильной ХСН II и III функциональных классов по NYHA. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: β-блокатор, ИАПФ, АМКР и диуретик. Такую терапию без изменений все пациенты получали не менее 1 мес. до рандомизации. С помощью рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: первая группа (n=8) начинали диуретическую терапию

с фуросемида, а вторая группа (n=11) — с торасемида. Все пациенты получали дозировки препаратов, необходимые по клиническому состоянию.

Критерии исключения: клинически значимые заболевания печени и почек (уровень креатинина плазмы > 221 ммоль/л и/или повышение аланин- и/или аспартатаминотрансфераз); исходный уровень калия плазмы крови > 5 ммоль/л или < 3,5 ммоль/л; исходный уровень натрия плазмы крови < 135 ммоль/л. Все пациенты подписали информированное согласие участия в исследовании.

Образцы крови брали по утрам натощак в начале исследования и в конце каждого периода исследования. Каждый терапевтический период длился 4 нед. без отмывочного периода между периодами перехода пациентов с одного препарата на другой.

Первичной конечной точкой были изменения плазменной концентрации калия и натрия через 8 нед. терапии по сравнению с исходными. Вторичной конечной точкой было изменение результатов теста 6-минутной ходьбы по сравнению с исходным.

Для оценки восприятия пациентом лечения использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) самочувствия. В данной шкале 0 являлся «хорошим самочувствием», а 10 — «очень плохим самочувствием. Хуже быть не может». Тем самым, чем меньше баллов указывал пациент, тем лучше самочувствие соответствовало этому. Каждому пациенту было предложено оценить свое текущее самочувствие по 10-бальной шкале. Оценку от 6 до 10 интерпретировали как низкое самочувствие. Оценка проводилась при включении пациента в исследование и после каждого из этапов исследования.

Для оценки удовлетворенности мочегонной терапией пациентов использовали ВАШ. В этой шкале 0 являлся «полностью удовлетворен», а 10 — «крайне не удовлетворен». Тем самым, чем меньше баллов указывал пациент, тем большее удовлетворение испытывал по отношению к диуретической терапии. Оценку проводили по 10-бальной шкале. Баллы от 6 до 10 интерпретировали как низкую удовлетворенность мочегонной терапией. Оценка проводилась при включении пациента в исследование и после каждого из этапов исследования.

Методы статистического анализа результатов исследования

Компьютерный анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета при-

кладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) — с применением параметрических и непараметрических алгоритмов вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя.

Для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали средние значения, стандартные отклонения, ошибки среднего значения, медианы, интерквартильные расстояния и т.п. Для показателей, измеряемых по номинальной («наличие/отсутствие») или ранговой шкале, определяли частоту регистрации разных порядковых оценок показателя в процентах.

При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам — в трех различных модификациях, учитывающих особенности статистического распределения конкретных показателей. Значимость внутригрупповой динамики таких показателей за период лечения оценивали по соответствующим критериям для парных измерений.

В случае «бинарных» показателей, достоверность различия частоты выявления некоторого фактора в двух сравниваемых группах больных оценивали также по *t*-критерию, но с учетом *arcsin*-преобразования Фишера.

Попарные корреляционные связи оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена, а также коэффициентов связи Тау-*b* Кендалла и коэффициентов сопряженности Крамера, статистическая значимость которых оценивалась системой SAS по специальным формулам. Множественные связи между показателями моделировали с помощью уравнений пошаговой многомерной регрессии — как линейных, так и логистических.

Связи между ранговыми и бинарными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности, а значимость таких связей — на основе трех

Таблица 1

Исходные характеристики больных

Параметр	Значение
Количество, человек	19
Пол, человек, м ж	10 9
Возраст, лет	68,3±9,6
Масса тела, кг	84,1±13,0
Индекс массы тела	29,5±4,6
Наличие диабета, человек	10
Инфаркт миокарда в анамнезе, человек	9

различных модификаций Хи-квадрат критерия Пирсона и критерия точной вероятности Фишера.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 68,2±9,5 лет. Мужчин было 52,6%. Средняя доза торасемида в исследовании была 24,5±7,4 мг/нед., а фуросемида 111,6±16,8 мг/нед.

Во время использования фуросемида уровень натрия плазмы крови достоверно снизился со 138,42±2,41 до 133,21±10,43 ммоль/л, т.е. произошло снижение на 5,21±9,32 ммоль/л (*p*<0,05). В то время как использование торасемида привело к снижению уровня натрия плазмы крови со 139,21±2,64 до 136,21±5,46 ммоль/л, т.е. снижение произошло на 3,00±4,73 ммоль/л (*p*<0,05). Статистически достоверной разницы между концентрациями натрия в плазме крови в конце исследования у пациентов, принимавших торасемид и фуросемид, не выявлено. Однако у пациентов, принимавших фуросемид, зафиксировано снижение уровня натрия плазмы крови ниже нормальных значений — 135 ммоль/л.

Во время использования фуросемида уровень калия плазмы крови снизился с 4,51±0,44 до 4,43±0,45 ммоль/л, т.е. на 0,08±0,49 ммоль/л. При использовании торасемида произошло повышение уровня калия плазмы крови с 4,43±0,50 до 4,51±0,43 ммоль/л, т.е. повышение только на 0,08±0,33 ммоль/л.

Таблица 2

Исходные характеристики больных по принимаемым препаратам

Параметр	Группа Торасемида	Группа Фуросемида
Количество, человек	11	8
Пол, человек м ж	6 5	4 4
Возраст, лет	67,4±9,0	69,5±10,8
Уровень натрия, ммоль/л	139,21±2,64	138,42±2,41
Уровень калия, ммоль/л	4,43±0,50	4,51±0,44
Тест 6-минутной ходьбы, м	261,1±49,3	290,8±43,4*

Примечание: * — *p*<0,01 при сравнении групп торасемида и фуросемида.

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, у пациентов, принимавших торасемид, изменилась с $75,6 \pm 15,2$ до $79,9 \pm 17,1$ мл/мин, т.е. повысилась на $4,3 \pm 11,2$ мл/мин. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов, принимавших фуросемид, изменилась с $75,9 \pm 15,2$ до $80,2 \pm 17,1$ мл/мин, т.е. повысилась на $4,3 \pm 11,2$ мл/мин.

По результатам теста 6-минутной ходьбы произошло увеличение расстояния, пройденного пациентами, принимавшими торасемид, на $35,6 \pm 24,9$ м (13,6%) ($p < 0,001$). У пациентов, принимавших фуросемид, отмечено снижение пройденного расстояния на $3,1 \pm 31,0$ м (1,1%).

Достоверной разницы по количеству пациентов прошедших > 300 м, до начала исследования не было. Однако достоверно возросло количество человек, прошедших > 300 м в конце исследования в группе, которая принимала торасемид, что не было отмечено в группе, принимавшей фуросемид.

Важным аспектом терапии является то, как воспринимает лечение пациент. При приеме торасемида было отмечено достоверное улучшение самочувствия пациентов на 21,4% ($p < 0,001$). При приеме фуросемида достоверных изменений не происходило. Более того, при приеме фуросемида отмечалась тенденция к ухудшению самочувствия на 11,3%.

Пониженным самочувствием считали при оценке его пациентом от 6 баллов и выше. При приеме торасемида количество пациентов с пониженным самочувствием снижалось с 36,8% до 5,3% ($p < 0,01$). На фоне приема фуросемида наблюдалась обратная картина, что выражалось в росте пациентов с пониженным самочувствием с 15,8% до 36,8%. До начала терапии у пациентов принимавших торасемид и фуросемид не было достоверной разницы в количестве пациентов с пониженным самочувствием. При оценке после терапии было выявлено, что пациентов, принимавших торасемид, с пониженным самочувствием было достоверно меньше ($p < 0,01$).

Изменения удовлетворенности мочегонной терапией полностью совпадали с динамикой самочувствия у пациентов. При приеме торасемида отмечалось достоверное увеличение удовлетворенностью мочегонной терапией пациентами на 29,6% ($p < 0,01$). При приеме фуросемида достоверных изменений не происходило. Более того, при приеме фуросемида отмечалась тенденция к снижению удовлетворенности мочегонной терапией на 15,1%.

Низкой удовлетворенностью мочегонной терапией считали при ее оценке пациентом от 6 баллов и выше. При приеме торасемида количество пациентов со сниженной удовлетворенностью уменьшалось с 31,6% до 10,5% ($p < 0,05$). На фоне приема фуросемида не было динамики удовлетворенности мочегонной терапией.

В представленном исследовании оценивали влияние терапии на различные клинические параметры. Систолическое артериальное давление (САД) на фоне приема торасемида снижалось на $7,4 \pm 6,9$ мм рт. ст. (5,5%, $p < 0,001$). На фоне приема фуросемида снижение составило $2,6 \pm 9,9$ мм рт. ст. (2,0%). Диастолическое артериальное давление (ДАД) на фоне приема торасемида снижалось на $5,4 \pm 6,6$ мм рт. ст. (6,8%, $p < 0,01$). На фоне приема фуросемида снижение составило $0,2 \pm 9,0$ мм рт. ст. (0,3%).

Интересно отметить тот факт, что частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне приема торасемида снижалась на $3,7 \pm 4,5$ уд./мин (5,3%) ($p < 0,01$). На фоне приема фуросемида произошло увеличение ЧСС на $4,3 \pm 4,9$ уд./мин (6,3%) ($p < 0,01$). Различий в ЧСС в начале терапии между группами пациентов, принимавших торасемид и фуросемид, не было. По окончании терапии разница в ЧСС между группами составляла $6,7 \pm 3,5$ уд./мин ($p < 0,001$).

Обсуждение

По результатам работы гиперкалиемических состояний зарегистрировано не было. Тем самым выявлено, в краткосрочной перспективе порядка 2 мес. от момента начала терапии ХСН развитие гиперкалиемии маловероятно. Однако в недавно опубликованном исследовании в реальной клинической практике было выявлено развитие гиперкалиемических состояний от 0,92–7,93 случаев на каждые 100 человеко-лет [8]. Необходимо учитывать, что средний возраст пациентов в этом исследовании составлял 75 лет. Наибольшая частота гиперкалиемии встречалась у пожилых пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями почек. В настоящем исследовании средний возраст больных был меньше.

В другом [9], недавно завершившемся исследовании, было выявлено 4,3% случаев развития гиперкалиемии у пациентов на современной терапии ХСН.

Таким образом, риски развития гиперкалиемии возможны. В связи с этим необходим контроль уровня калия плазмы крови перед началом терапии, через 1 и 3 мес. после начала терапии ХСН.

Добавление диуретиков к комплексной терапии пациентов, страдающих ХСН, преследует своей целью стабилизацию водно-солевого баланса. Предотвращение обострений и госпитализаций во многом зависит именно от стабильности данного показателя.

Полученные данные исследования свидетельствуют о снижении уровня натрия плазмы крови < 135 ммоль/л при использовании фуросемида, что может рассматриваться как неблагоприятный фактор. Учитывая, что торасемид не приводил к снижению этого показателя ниже нормы, то это может рассматриваться как преимущество торасемида над фуросемидом у амбулаторных пациентов с ХСН.

Динамика уровня калия в плазме крови больных на приеме фуросемида и торасемида была разнонаправленная: снижение калия на 0,08 ммоль/л на фуросемиде и повышение на 0,08 ммоль/л на торасемиде. В обоих случаях эти изменения были не достоверны. В исследовании [10] было показано, что потребность в коррекции гипокалиемических состояний была на порядок меньше при применении торасемида по сравнению с фуросемидом.

В связи с вышесказанным, прием фуросемида у амбулаторных больных требует дополнительного контроля электролитов крови, что является не только дополнительной нагрузкой на врача и ЛПУ, но и несет экономический груз на систему здравоохранения.

Электролитные нарушения могут быть причиной нарушений ритма сердца. В работе [11] было показано, что у пациентов с ХСН при использовании торасемида уменьшалось количество желудочковых нарушений ритма сердца по сравнению с пациентами, которые использовали фуросемид. Это, вероятно, было связано с меньшим выведением калия из организма человека торасемидом по сравнению с фуросемидом.

Положительным моментом можно считать тенденцию к увеличению скорости клубочковой фильтрации при применении обоих диуретиков.

Достоверное увеличение пройденного расстояния пациентов в тесте 6 минутной ходьбы было отмечено только у пациентов, принимавших торасемид. Эти данные согласуются с результатами исследования В.Ю. Мареева [5] у госпитальных пациентов с ХСН и результатами исследования ТРИОЛЯ профессора Ф.Т. Агеева у амбулаторных пациентов [6].

Более выраженное снижение САД и ДАД на фоне приема торасемида позволяет задуматься

о назначении торасемида пациентам, которым показан более строгий контроль АД. Например, больным с сопутствующим сахарным диабетом.

Снижение ЧСС на фоне комплексной терапии с применением торасемида свидетельствует об отсутствии активации симпатической нервной системы диуретической терапией торасемидом. Это также было подтверждено в исследовании Harada K. [7]. Таким образом, это может служить дополнительным аргументом для включения торасемида в комплексные терапевтические алгоритмы коморбидных пациентов.

Заключение

Четырех-компонентная терапия больных с ХСН II–III функциональных классов (NYHA), состоящая из β-блокатора, ИАПФ и спиронолактона 25 мг и диуретика, не вызывало значимого роста калия в плазме крови. В нашем исследовании БАСТИон не было зафиксировано ни одного гиперкалиемического состояния.

Результаты теста 6-минутной ходьбы значительно улучшались при применении торасемида, но не изменялись при использовании фуросемида. Торасемид лучше переносился пациентами.

Отсутствие развития рефлекторной тахикардии на применение терапии торасемидом позволяет рекомендовать его большинству пациентов с ХСН, особенно с коморбидными патологиями.

Благодарность

Автор выражает благодарность коллегам, принимавшим активное участие в организации, проведении и обработке результатов исследования БАСТИон: профессору С.Р. Гиляревскому, профессору И.И. Синициной, доценту М.В. Голдшмидт и В.В. Выгодину.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Shah K., Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. JACC. 2005;46:845–9.
2. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, et al; EPHEUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS). Circulation. 2008;118:1643–50.
3. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. J Hum Hypertens. 2012;26:502–6.

4. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of Baseline and Worsening Renal Function on Efficacy of Spironolactone in Patients With Severe Heart Failure: Insights From RALES [Randomized Aldactone Evaluation Study]. *JACC*. 2012;60:2082–9.
5. Mareev VYu, Vygodin VA, Belenkov YuN. Diuretic therapy is efficacious doses of oral diuretics torasemide (diuvera) and furosemide in treating patients with acute exacerbation of chronic heart failure (CHF-DUEL). *J Heart failure*. 2011;12 (3): 3–10. Russian [Мареєв В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12 (3): 3–10].
6. Ageev FT, Jurbina ES, Gilarevsky SR, et al. Comparative efficacy and safety of long-term use of torasemide and furosemide in patients with compensated heart failure. Effects on markers of myocardial fibrosis. *J Heart failure*. 2013;14 (2); 55–62. Russian [Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2013;14 (2); 55–62].
7. Harada K, Izawa H, Nishizawa T, et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;53 (6): 468–73.
8. Martín-Pérez M, Ruigómez A, Michel A, García Rodríguez L. Impact of hyperkalaemia definition on incidence assessment: implications for epidemiological research based on a large cohort study in newly diagnosed heart failure patients in primary care. *BMC Fam Pract*. 2016 May 4;17 (1): 51.
9. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016 Apr 29. pii: ehw132.
10. Cosin J, Diez J, on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4: 507–13.
11. Shugushev HH, Gaeva AA. Effect of furosemide and torasemide on heart rate variability and ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure complicating coronary heart disease: a comparative non-randomized study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6 (4): 513–7. Russian [Шугушев Х.Х., Гаева А.А. Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6 (4): 513–7].
12. Liamis G., Rodenburg EM, Hofman A, et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *The American Journal of Medicine*. 2013; 126: 256–63.



Новости Европейского конгресса кардиологов 2016

С 27 по 31 августа в Риме состоялся ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов. Это самое крупное международное научное мероприятие в области кардиологии, в котором принимали участие > 30 тыс. специалистов из 106 стран.

На церемонии открытия Председатель программного комитета конгресса, профессор Geneviève Degimeaux приветствуя участников, сказала: «Мы тепло приветствуем всех на Европейском конгрессе кардиологов 2016, который впервые состоится в вечном городе Риме. Я думаю, что это событие можно характеризовать словами великого итальянского режиссера Федерико Феллини: «Там нет конца. Там нет начала. Существует только бесконечная страсть жизни».

Масштабы научной программы действительно впечатляют. Было организовано > 500 сессий по 150 различным направлениям. Поступило 11 тыс. тезисов, из которых отобрано к публикации 4594. Наряду с этим на конгрессе представлены:

- 28 клинических исследований «Hot Line»;
- 26 обновленных клинических исследований;
- результаты 24 крупных международных и национальных регистров.

Одним из главных событий конгресса, безусловно, был визит Папы Римского Франциска. В приветственной речи, обращаясь к президенту Европейского общества кардиологов и участникам конгресса, Понтифик, в частности, сказал: «Вы отвечаете за исправную работу сердца. Сколько символов закреплено в этом слове! Сколько надежд содержится в этом человеческом органе! В ваших руках вы держите бьющееся ядро человеческого тела, и в этом качестве ваша ответственность очень велика! Я уверен, что вы, оказываясь перед этой книгой жизни, будете открывать многие

ее страницы. С этими чувствами я выражаю свою признательность за вашу работу. Я прошу Господа благословить ваши исследования и медицинскую помощь, чтобы каждый мог получить облегчение от страданий, качественную жизнь и растущее чувство надежды».

Традиционно на выставке Европейского конгресса был представлен стенд Российского кардиологического общества. В работе конгресса принимали участие > 300 делегатов из различных регионов России. Работы российских ученых и молодых специалистов были представлены в виде устных докладов и стендовых сообщений. В этом году наши ученые также выступали в качестве председателей симпозиумов.

Новые клинические рекомендации Европейского общества кардиологов

В рамках конгресса Европейского общества кардиологов были представлены 5 новых документов: рекомендации по лечению дислипидемий, лечению фибрилляции предсердий (ФП), диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, а также консенсусный документ, посвященный сердечно-сосудистой токсичности при лечении рака.

В рекомендациях по лечению дислипидемии, подготовленных Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по изучению атеросклероза, указывается на необходимость снижения уровня липидов крови, как в общей популяции, так и, особенно, у пациентов высокого риска. У пациентов с резистентной гиперхолестеринемией рекомендовано назначение комбинированной терапии, включающей применение статина и эзе-

тимиба. В отличие от соответствующих рекомендаций американских обществ, согласно которым назначение статинов показано всем пациентам высокого риска, даже при наличии низкого уровня холестерина, без указания целей, в обновленном европейском документе рекомендованы целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в зависимости от наличия коморбидной патологии и 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых заболеваний. У всех пациентов, независимо от степени риска, необходимо достигать как минимум 50-процентного снижения уровня холестерина ЛНП. Целевое значение ЛНП у пациентов высокого риска составляет < 2,6 ммоль/л, а у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском < 1,8 ммоль/л при исходном уровне ЛНП — 1,8–3,5 ммоль/л.

Отдельный раздел посвящен лечению гипертриглицеридемии.

В рекомендациях впервые обсуждается применение ингибиторов PCSK9 — их назначение может рассматриваться в случае сохранения высоких уровней холестерина ЛНП на фоне комбинированной терапии статином и эзетимибом. Отмечается, что ингибиторы PCSK9 могут быть высокоэффективны у пациентов с тяжелой семейной гиперхолестеринемией. С другой стороны, высокая стоимость терапии может ограничивать применение препаратов этого класса в некоторых странах.

В новом документе более подробно изложены вопросы изменения образа жизни. Приведены детальные рекомендации в отношении предпочтительных продуктов питания и продуктов, которые следует потреблять в умеренных и ограниченных количествах.

Еще одним нововведением стало утверждение необязательности выполнения забора крови натощак для определения уровней холестерина, т.к. результаты проведенных исследований выявили одинаковые уровни липидов при исследовании крови натощак и после приема пищи.

В четырнадцати подглавах описывается лечение дислипидемии в различных клинических ситуациях: семейная дислипидемия, у детей, у женщин, у пожилых, при сахарном диабете, у пациентов с ишемической болезнью сердца, после перенесенного инсульта и др.

Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации сердечного ритма по лечению ФП, одобренные Европейской организацией по инсульту, содержат ряд новых положений.

Важная роль отводится раннему выявлению бессимптомной ФП, являющейся частой причиной инсульта. Необходим целенаправленный скрининг с регистрацией электрокардиограммы для диагностики ФП у всех пациентов в возрасте > 65 лет или перенесших инсульт/транзиторную ишемическую атаку. Мужчин с ФП и 1 баллом, женщин с 2 баллами по CHA2DS2-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) следует рассматривать для антикоагулянтной терапии с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов. Мужчинам с ФП и 2 баллами, женщинам с 3 баллами по CHA2DS2-VASc рекомендован прием антикоагулянтов, причем новые пероральные антикоагулянты — терапия первой линии у подходящих пациентов вследствие большей их безопасности. Умеренный/тяжелый митральный стеноз, механические клапаны сердца и тяжелая хроническая болезнь почек являются показаниями для антагонистов витамина К. Аспирин и другие антитромбоцитарные средства не рекомендованы для профилактики инсульта. Факторы риска кровотечения и инсульта у больных ФП перекрывают друг друга и пациенты с высоким риском кровотечения, вероятно, получают выгоду от приема антикоагулянтов. Система оценки риска кровотечения больше не рекомендуется, а для уменьшения риска кровотечения приводится список модифицируемых факторов его риска, требующих коррекции.

Описана тактика действий при возникновении кровотечения на фоне антикоагуляции, включая вопросы возобновления терапии после кровотечения, ишемического инсульта или внутричерепного кровоизлияния.

Катетерная абляция признается альтернативой антиаритмическим препаратам для поддержания синусового ритма у пациентов с симптоматическими рецидивами пароксизмальной или персистирующей ФП на фоне фармакотерапии. При этом предпочтительной является изоляция устьев легочных вен, а более расширенные вмешательства рекомендованы в качестве терапии резерва для больных с рецидивирующей ФП.

Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) содержат новый алгоритм диагностики ХСН на основе клинической вероятности заболевания (анамнез болезни, объективное обследование, электрокардиография в покое), оценки циркулирующих натрийуретиче-

ских пептидов и трансторакальной эхокардиографии. В новом тексте Рекомендаций фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40 % называется сниженной, ≥ 50 % — сохраненной, а от 40 % до 49 % — средней.

Для профилактики ХСН рекомендовано лечение артериальной гипертензии, применение статинов при высоком риске развития ишемической болезни сердца, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при симптоматической дисфункции ЛЖ и β-адреноблокаторов при бессимптомной дисфункции ЛЖ и инфаркте миокарда в анамнезе.

Для лечения ХСН впервые предлагается сакубитрил/валсартан (LCZ696) — ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина, превзошедший эналаприл в снижении риска смерти и госпитализации у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в исследовании PARADIGM-HF. Это привело к изменению алгоритма терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Между тем все еще не разработаны принципы лечения, способные снизить смертность больных ХСН с ФВ ЛЖ < 50 %.

В новом документе имплантация трехкамерного электрокардиостимулятора для ресинхронизирующей терапии симптомной ХСН с ФВ ЛЖ < 35 % противопоказана больным с продолжительностью QRS < 130 мс.

При острой сердечной недостаточности предлагается немедленно определять наличие угрожающих жизни клинических состояний и/или провоцирующих факторов в соответствии с аббревиатурой CHAMP (острый коронарный синдром, гипертонический криз, аритмия сердца, острая механическая причина, тромбоэмболия легочной артерии) и проводить целенаправленную их терапию в соответствии с действующими Рекомендациями. В ранней стадии развития острой сердечной недостаточности следует применять алгоритм, основанный на клиническом профиле больного, оценивая наличие застоя и периферической гипоперфузии.

Новые Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике подготовлены экспертами Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации. Новая глава в них посвящена популяционному подходу к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включающему меры, направленные на пропаганду здорового образа жизни на уровне всего населения — здоровое питание, достаточная физическая активность, отказ от курения посред-

ством экономического стимулирования, введения запретов и др. Популяционная стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний дополняет действующий принцип коррекции «высокого риска» у выбранных индивидуумов.

Кратко обсуждаются наиболее важные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и даются рекомендации по оценке общего риска. Основное место в рекомендациях занимают способы модификации главных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, дислипидемии и дисгликемии. Новые разделы посвящены профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний у конкретных групп людей: женщин, молодых и пожилых, этнических меньшинств и пациентов, получающих лечение по поводу рака. Приведены новые ключевые рекомендации по профилактике осложнений в отдельных клинических ситуациях — при сердечной недостаточности, ФП, ишемической болезни сердца, болезни периферических артерий.

В конце документа имеется таблица, в которой представлены все основные положения новых Рекомендаций, способные улучшить профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

Консенсусный документ, посвященный сердечно-сосудистой токсичности при лечении рака, разработан комитетом экспертов Европейского общества кардиологов. Новый документ охватывает все аспекты сердечно-сосудистой токсичности, связанной с противораковой терапией, в условиях недостатка данных, полученных в рандомизированных исследованиях.

Внимание авторов сфокусировано на 9 категориях осложнений в кардиоонкологии: дисфункция миокарда и сердечная недостаточность; коронарная болезнь сердца; клапанная патология; аритмии сердца; артериальная гипертензия; тромбоэмболические расстройства; заболевания периферических артерий и инсульт; легочная гипертензия; перикардит, плеврит и автономная дисфункция. Основную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений при химио- и/или лучевой терапии рака играют спазм сосудов, повреждение эндотелия, тромбоз, удлинение интервала QT.

Большая часть документа посвящена дисфункции миокарда и сердечной недостаточности вследствие химиотерапии, особенно при применении антрациклинов, использование которых сопровождается дисфункцией ЛЖ в ~ половине случаев. Время проявления данного побочного эффекта ва-

рьюет от приема первой дозы до нескольких лет после химиотерапии. Дети, выжившие при лечении рака антрациклинами и/или медиастинальной лучевой терапией, имеют 15-кратное увеличение риска сердечной недостаточности с уменьшением продолжительности жизни. Кроме накопленной дозы антрациклинов к факторам риска кардиотоксичности относятся женский пол, почечная недостаточность, сопутствующая кардиотоксическая медикаментозная и лучевая терапия, уже имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания. Уменьшение ФВ ЛЖ более чем на 10% ниже границы нормы, а также относительное изменение глобальной продольной деформации > 15% от ис-

ходного уровня предполагает кардиотоксичность. Рекомендуются коррекция сердечно-сосудистых факторов риска до начала терапии, прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и/или β-адреноблокаторов в ранние сроки после обнаружения дисфункции сердца.

Более подробная информация о научных материалах Конгресса Европейского общества кардиологов 2016 г доступна на сайте: www.escardio.org, полные тексты Рекомендаций — на сайте: www.escardio.org/guidelines.

Следующий конгресс Европейского общества кардиологов пройдет в Барселоне с 26 по 30 августа 2017 года.



Российский национальный конгресс кардиологов 2016: основные итоги

20–23 сентября 2016 г в Екатеринбурге состоялась очередная ежегодная Российский национальный конгресс кардиологов. Проведение конгресса в столице Урала отражает один из основных принципов развития Российского кардиологического общества (РКО) — активное вовлечение регионов. Организаторами конгресса являлись Министерство здравоохранения РФ, РКО и правительство Свердловской области.

По данным оргкомитета в работе конгресса приняли участие ~ 5000 участников из > 150 городов России и 20 стран мира. Зарегистрированные участники конгресса в последний день мероприятия получили свидетельства Минздрава России с 24 кредитными часами о непрерывном постдипломном образовании.

На церемонии открытия Национального конгресса кардиологов участников приветствовал губернатор Свердловской области Куйвашев Е.В. Церемония торжественного открытия состоялась в Театре оперы и балета, на которой выступили Президент РКО академик РАН Шляхто Е.В. и экс-президент Европейского общества кардиологов Фаусто Пинто.

Научная программа состояла из 169 заседаний с участием лекторов из регионов России и 17 иностранных государств (среди лекторов были Роберт Хендель –Американский колледж кардиологов, США; Джон Клиланд, Великобритания; Томас Люшер — редактор Европейского журнала кардиологов, Швейцария). В рамках программы были организованы 3 постерных сессии и 2 пленарных заседания. Научная программа охватила широкий спектр вопросов: от эпидемиологии, методов диагностики до лечения и реабилитации

пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Оргкомитет уделил особое внимание молодым ученым. В этом году выделены гранты РКО для участия 89 молодых врачей. Традиционно в рамках конгресса проводилась «Битва Эрудитов». Были получены заявки от 50 команд из различных регионов. В нелегкой борьбе определилась команда-победитель, которая оценивалась не только по теоретическим знаниям, но и способности решать неординарные клинические задачи. Победителям присудили заслуженную награду — грант на поездку на Европейский конгресс кардиологов.

На выставке были представлены стенды 56 компаний — производителей лекарственных препаратов и медицинской техники, издательств и общественных организаций.

В рамках конгресса также была организована социальная акция «Марш здоровых сердец», в котором приняли участие ~ 2 тыс. человек под девизом: «движение — жизнь». По центральным улицам столицы Урала прошли медицинские работники, студенты, спортсмены, журналисты региональных и федеральных СМИ.

Во время конгресса в Екатеринбург-ЭКСПО прошла фотовыставка — «Женщины России говорят «Да! Здоровому сердцу». Многие российские звезды вместе с врачами кардиологами, надев красные платья, приняли участие в фотопроекте. Красное платье — символ проекта, олицетворяло тревогу в связи с увеличением числа людей с ССЗ в России и мире.

На пленуме правления обсуждались вопросы о стратегии развития РКО на 2016–2018 гг., и роль Общества в новой системе постдипломного образования врачей. Обсуждались также положение

о секции и рабочей группе, а также программа интеграции работы секций РКО в рабочие группы ассоциаций Европейского общества кардиологов. На повестке дня также стоял вопрос о создании рабочей группы правления РКО по формированию клинических рекомендаций и алгоритмов.

Фонд «Кардиопрогресс» был представлен на выставке стендом, круглым столом и устными докладами. На стенде анонсировались предстоящие научно-практические мероприятия: VI научно-образовательная конференция кардиологов и тера-

певтов Кавказа и VI Международный форум кардиологов и терапевтов. Были представлены русская и английская версия 10-го номера Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, а также бюллетень «Кардиопрогресс» с комментариями по новым европейским рекомендациям.

Следующий Российский национальный конгресс кардиологов состоится в Санкт-Петербурге в сентябре 2017 года. С материалами конгресса подробно можно ознакомиться на официальном сайте РКО: www.scardio.ru.



Инструкция для авторов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

Требования при подаче статей для публикации

Требования при подаче статей для публикации в «Международном журнале сердца и сосудистых заболеваний» основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE); они доступны для ознакомления на веб-сайте www.ICMJE.org.

Эти требования определяют основу отношений между редакторами «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний», далее называемые «Редакция», и автором (ами), который (е) представляет (ют) рукописи к публикации, далее называемый (ые) «Автор (ы)».

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. оригинальные клинические исследования, экспериментальные работы с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам кардиологии, отчеты о конгрессах, конференциях и симпозиумах, а также описания клинических случаев. Журнал издается 4 раза в год (каждые 3 месяца).

Журнал придерживается политики открытого доступа: все материалы бесплатны для читателей и организаций. Пользователи могут читать, скачивать, копировать, передавать, распечатывать, изучать, ссылаться на полнотекстовые версии статей в журнале без запроса на разрешение от издательства или автора. Такая политика

соответствует принципам Будапештской Инициативы по Открытому Доступу (*Budapest Open Access Initiative; BOAI*).

1. Правила подачи/издательская политика

1.1. Статьи следует направлять в электронном виде в Редакцию по e-mail: submissions.ihvdj@gmail.com. Номер телефона редакции: +7 (965) 236-16-00.

1.2. Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

1.3. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, поручает (ют) Редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным или текстовым материалом, в т. ч. рекламного характера, и разрешать это делать третьим лицам.

1.4. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, соглашается (ются) с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.; в т.ч. на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью Автора (ов)

в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения.

1.5. Указанные в п.п. 1.3. и 1.4. права Автор(ы) передает(ют) Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

1.6. Редакция вправе переуступить полученные от Автор(ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

1.7. Автор(ы) гарантирует(ют) наличие у него/нее (них) исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения этой гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется (ются) урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение авторских гарантий.

1.8. За Автором(ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в т. ч. научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов с ссылкой на основную публикацию.

1.9. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись будет опубликована.

1.10. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

1.11. В случае публикации рукописи в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения предоставить каждому Автору один экземпляр журнала, в котором опубликована его рукопись. Для этого при направлении рукописи в редакцию в конце рукописи должны быть указаны почтовые адреса Автор(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.

1.12. Редакция направляет материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип «двойного слепого рецензирования»: Автор(ы) не знает(ют), кто рецензент, а рецензент не знает, кто Автор(ы), включая место его/ее (их) работы или учреждения, откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента направляются автору (ам) для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автор(ов) на запрос Редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вно-

сить правки в рукопись или отказать в публикации. Цель научного редактирования, сокращения и исправления рукописи, изменения дизайна графиков, рисунков и таблиц — приведение материала в соответствие со стандартами журнала.

1.13. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).

1.14. Желательно соответствие представленной рукописи руководящим принципам, разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций». Необходимую информацию можно найти на сайте «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний» www.cardioproggress.ru, в разделе «Для авторов».

1.15. Следование стандартам, изложенным в этом документе, приведет к более быстрому рассмотрению, рецензированию, редактированию и публикации рукописей. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

2. Общие рекомендации для представления оригинальных научных работ

2.1. Желательно соответствие представленных результатов клинических исследований «Единым стандартам представления результатов испытаний» (*Consolidated Standards of Reporting Trials — CONSORT*), разработанным группой ученых и редакторов. Со всей необходимой информацией можно ознакомиться на веб-сайте CONSORT: www.consort-statement.org

2.2. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с двойным межстрочным интервалом; ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Объем оригинальной статьи с учетом списка литературы, графиков, рисунков и таблиц не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы); описания клинического случая (заметок из практики) — 6 страниц; обзоров и лекций — 25 страниц.

2.3. Рукопись должна быть организована следующим образом: (1) титульный лист; (2) структурированное резюме и ключевые слова; (3) если возможно – перечень сокращений; (4) текст; (5) благодарности (если применимо); (6) список литературы; (7) названия и легенды (там, где необходимо) рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи; (8) рисунки, таблицы, схемы, фотокопии – на отдельных страницах в по-

рядке представления в рукописи. Нумерация страниц должна начинаться с титульного листа.

2.4. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации. В ответственность Автора (ов) входит определить необходимость разрешения для копирования материала, а также получение соответствующего разрешения.

2.5. Рукописи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования); Материал и методы; Результаты исследования; Обсуждение полученных результатов и Заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

3. Публикация результатов неконтролируемых исследований

3.1. Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

3.2. Статьи, посвященные неконтролируемым исследованиям, будут приниматься к печати в рубрике «Практический опыт» только при условии обязательного отражения неконтролируемого дизайна (как ограничения исследования) в разделах Материал и методы и Обсуждение; раздел Заключение не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

4. Этические аспекты

4.1. Исследования должны проводиться в соответствии с руководящими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Автор (ы) должен (ы) предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе Материал и методы, и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе Материал и методы.

4.2. Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов или номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или

родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на ее опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в Редакцию.

4.3. Исследования на животных должны соответствовать «Правилам лабораторной практики» (Good Laboratory Practice), утвержденным «Международным рекомендациям по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», и принятым Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

5. Авторство

5.1. Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

5.2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение на представление рукописи. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности. Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что: 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте; 2) статья не была ранее опубликована; 3) все авторы читали и одобрили рукопись; 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов, 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

6. Конфликт интересов / финансирование

6.1. Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в т. ч. корпоративные).

7. Содержание рукописи

7.1. Титульный лист

7.1.1. Включает название (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна, почтовый адрес с индексом.

7.1.2. Краткое название статьи (не более 45 символов) для размещения на колонтитулах.

7.1.3. Сведения об авторах, включая их имена полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности по основному месту работы и совместительству, в т. ч. корпоративные).

7.1.4. Под заголовком «Автор, ответственный за переписку» дать полное имя, полный почтовый адрес, e-mail; номер телефона автора, с которым будет осуществляться связь.

7.1.5. Рукопись (или сопроводительное письмо) должна быть подписана всеми авторами.

7.1.6. Желательно также представить информацию о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки; заявление о конфликте интересов.

7.2. Резюме

7.2.1. К рукописи необходимо приложить резюме (объем не более 300 слов). Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, и его (их) полный адрес. В заголовке резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств.

7.2.2. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: Цель, Материал и методы, Основные результаты, Заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Все данные, представленные в резюме, должны отражаться в рукописи.

7.2.3. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов или словосочетаний.

7.2.4. Редакция будет благодарна авторам за предоставление помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

7.3. Список выбранных сокращений и их определения

7.3.1. Для экономии места в журнале во всей рукописи могут быть использованы до 10 сокращений общих терминов (например, ЭКГ, ЧКВ, АКШ) или названий (GUSTO, SOLVD, TIMI). На отдельной странице, следующей за структурированным рефератом, приводится список выбранных сокращений и их определения (например,

АКШ – аортокоронарное шунтирование). Специальные термины следует приводить в русском переводе (по возможности) и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Строго не рекомендуется применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

7.4. Текст

7.4.1. Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурирован на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

7.4.2. Текст рукописи описания клинического случая, обзоров и лекций может быть не структурирован, но желательно включать разделы (тексты) Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

7.4.3. В заголовке работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

7.4.4. Необходимо использовать заголовки и подзаголовки в разделах Методы, Результаты и Обсуждение. Каждая ссылка, рисунок и таблица должны быть пронумерованы и указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.5. Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

7.4.6. Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.7. Ссылки в тексте обозначать (представлять) арабскими цифрами в квадратных скобках.

7.5. Статистика

7.5.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

7.6. Благодарности

7.6.1. Раздел «Благодарности» или «Приложение» должен содержать не более 100 слов.

7.7. Ссылки

7.7.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

7.7.2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

7.7.3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т. п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках – (тезисы).

7.7.4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в Перечень журналов, рекомендуемых ВАК.

7.7.5. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация источников, представленные на других языках с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.

7.7.6. За правильность приведенных в списке литературы источников ответственность несут авторы.

7.7.7. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для её баз данных (Library's MEDLINE / PubMed database) и обновленному в 2009 г. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться на сайте NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Ниже приведены примеры оформления ссылок в соответствии с рекомендациями NLM.

Периодические издания

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications

for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285 (18): 2370-5.

Источники на других языках с транслитерацией:

Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). Vestnik aritmologii. 2002;24:65-86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2002;24:65-86).

Сначала пишутся фамилии авторов, затем следуют инициалы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Обратите, пожалуйста, внимание на пунктуацию ссылок. Между названием журнала и годом его выпуска ставится точка и пробел, после года выпуска следует без пробела точка с запятой, том (номер), двоеточие, страницы. Нет никаких обозначений «том», «№», «страницы». Ссылки на российские периодические источники литературы часто не имеют тома или сквозной нумерации страниц в течение года. В этом случае в скобках следует указывать номер выпуска.

Если авторов более 4, можно указать первых 3 авторов и написать «et al.» или «и др.». Если авторов 4 и менее, надо указывать всех авторов.

Главы в книге

Swanton RH, Banerjee S. Cardiac Failure. In: Swanton RH, Banerjee S, eds. Swanton's Cardiology: A concise guide to clinical practice Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp. 255-309.

Источники на других языках с транслитерацией:

Belenkov YuN. Cardiomyopathies. In.: Chazov EI, Belenkov YuN, eds. Rationale for drug therapy of cardiovascular diseases: A guide for medical practitioners. Moscow: Litterra Publishers; 2006. pp. 431-452. Russian (Беленков Ю.Н. Кардиомиопатии. В кн.: Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2006. с. 431-452).

В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.:» или «In:», потом редакторов (титовых авторов) книги, ее название, номер

издания, издательство, город выпуска, год и страницы, относящиеся к соответствующей главе. Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек. В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб, соответственно.

Книга

Источники на других языках с транслитерацией:

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo; 2008. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство; 2008).

Веб-сайты

Веб-сайты должны быть перечислены в списке литературы, но не в тексте. Ссылки на веб-сайты следует использовать только тогда, когда оригинальный текст недоступен. Ссылки должны быть оформлены следующим образом:

WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Дата последнего обновления: June 1 2010. Дата последнего доступа: June 10 2010.

7.8. Графики, схемы, рисунки

7.8.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть размещены на отдельных страницах, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь название и при необходимости примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3-D модели для гистограммы. В тексте статьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

7.8.2. Фотографии должны быть в электронном виде с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Место обрезки на микрофотографии должно показывать только основные поля. Необходимо указать особенности стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

7.8.3. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.

7.8.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды. Все используемые символы (стрелки, окружности и т. п.) должны быть объяснены.

7.8.5. Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

7.9. Таблицы

7.9.1. Таблицы должны быть напечатаны через двойной интервал, иметь номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не должны дублироваться в тексте или рисунке. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. При необходимости приводят пояснительные примечания ниже таблицы.

7.9.2. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, †† и т. д.

7.9.3. Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно* указание на письменное разрешение от издателя.



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2016.rnmot.ru

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioprogres.ru

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия