

Предупреждение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с факторами риска с позиции доказательной медицины

М.Г.Бубнова

ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. В обзоре изложены современные принципы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обозначены два важных подхода профилактических вмешательств – немедикаментозные воздействия (коррекция факторов риска, связанных с образом жизни) и при помощи медикаментозных средств. Среди классов лекарственных препаратов выделены клинические эффекты и показания к применению таких групп, как антиагреганты, гиполипидемические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В статье сделан акцент на особенностях лечения пациентов со множественными коронарными факторами риска. Представлены результаты клинического исследования по гипотензивной эффективности лизиноприла у пациентов высокого риска с артериальной гипертензией и несколькими факторами риска.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые осложнения, профилактика, медикаментозная терапия, лизиноприл.

Prevention of cardiovascular complications in patients with risk factors from the perspective of evidence-based medicine

M.G.Bubnova

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

Summary. This review embraces the modern principles of cardiovascular disease prevention (CVD) as well as two important approaches to their prevention: non-drug treatments (correction of risk factors related to lifestyle) and drug treatments. Clinical effects and indications for use of such drug groups as antiplatelet agents, lipid-lowering drugs, angiotensin-converting enzyme are marked. The article focuses on the treatment characteristics of patients with multiple coronary risk factors. The results of clinical study on the antihypertensive effectiveness of Lisinopril in patients with high-risk of hypertension and multiple risk factors are presented.

Key words: risk factors, cardiovascular complications, prevention, drug therapy, Lisinopril.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ, Москва, Петроверигский пер., д. 10.
E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Болезни системы кровообращения (БСК) вносят наибольший (57%) вклад в смертность от неинфекционных заболеваний (НИЗ) в Российской Федерации [1]. Около 40% всех смертей приходится на возраст населения от 25 до 64 лет. При этом в России показатели смертности от БСК трудоспособного населения в 9 раз превосходят таковые для 15 стран, вошедших в Европейский Союз до мая 2004 г. [1]. Итог – низкая средняя ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ), которая в 2008 г. составила в среднем 66 лет: для мужчин – 60,3 года и для женщин – 73,1 года.

Определено, что наибольший вклад в сокращение ОПЖ в России вносят такие факторы риска (ФР), как:

- повышенное артериальное давление (АД), встречающееся у 40% населения;
- высокий уровень холестерина (ХС), выявляемый у 56% населения;
- курение – курят 60% мужчин и 15,5% женщин;
- злоупотребление алкоголем – употребляют алкоголь в пересчете на чистый этанол ≥ 168 г/нед 17–21% мужчин и ≥ 84 г/нед 3–4% женщин.

Сочетание у одного человека нескольких ФР увеличивает риск его смерти от БСК в 5–7 раз. Причины такого неблагоприятного исхода известны, и вопрос заключается в том, как переломить сложившуюся ситуацию.

Для снижения распространенности НИЗ можно применять три стратегии:

- 1) *популяционная* – модификация тех сторон образа жизни населения, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ);
- 2) *высокого риска* – выявление и снижение уровней ФР у людей с повышенным риском развития ССЗ (первичная профилактика);
- 3) *вторичная профилактика* – предупреждение прогрессирования уже имеющегося у пациента ССЗ, выявление лиц с ранними стадиями заболевания.

Главные условия успешного профилактического вмешательства и лечения – комплексный подход и долгосрочность воздействия.

Среди ССЗ именно коронарная болезнь сердца (КБС) является ведущей причиной смерти большинства населения в мире, в том числе и в России. Установлено, что риск КБС начиная с уровня АД 115/75 мм рт. ст.

удваивается при повышении АД на каждые 20/10 мм рт. ст. В то же время нормализация уровней АД приводит к снижению риска развития смертельного и не смертельного мозгового инсульта (МИ) на 42%, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 14%, смертности от ССЗ на 21% и от всех причин на 14% [2]. Значимость липидных нарушений (гиперхолестеринемия, ГХС) для риска смерти от КБС демонстрирует Фрамингемское исследование с 30-летним наблюдением за популяцией: повышение уровня общего ХС в крови (более 6,7 ммоль/л) вело к двукратному увеличению смерти населения (против группы населения с низким уровнем общего ХС – менее 5,0 ммоль/л). Но если ГХС выявляется у пациента с КБС, то вероятность развития ССО возрастает до 6 раз [3].

Наличие неконтролируемых ФР у человека (повышенные уровни АД и ХС в крови, курение) подстегивает развитие атеросклероза в коронарных, мозговых артериях. Среди других значимых ФР развития атеросклероза и его осложнений (КБС) выделяют сахарный диабет (СД), наследственную предрасположенность, низкую физическую активность (ФА), ожирение. Перечисленные традиционные ФР прежде всего негативно воздействуют на сосудистую стенку, повреждают ее эндотелий, запуская процессы оксидативного стресса, асептического воспаления, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) с последующим образованием атеросклеротических бляшек. Разрыв таких бляшек ведет к тромбозу, например коронарной артерии (КА), в результате чего развивается инфаркт миокарда (ИМ) с возможным смертельным исходом.

Что служит мерилом эффективности профилактических мер в повседневной клинической практике? Это рекомендуемые целевые уровни ФР и показателей, вовлеченных в атеротромбогенез, установленные в ходе крупных рандомизированных исследований. Их достижение в процессе профилактического вмешательства увеличивает вероятность минимизации риска серьезных ССО (табл. 1).

Изменение образа жизни

В настоящее время оптимальной для профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом, признана «средиземноморская диета», основные принципы которой заключаются в большем потреблении разнообразных (свежих) овощей и фруктов, использовании в питании оливкового масла, увеличении потребления допустимых молочных продуктов с низким содержанием жира и большого количества рыбы. Установлено, что вероятность прогрессирования КБС снижается при потреблении рыбы 1 раз в неделю на 15%, 2–4 раза в неделю – на 23% и 5 и более раз в неделю – на 38%. Для профилактики повторного ИМ рекомендуется потреблять ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты 1 г/сут.

Важный принцип антиатеросклеротического питания – увеличение потребления продуктов растительного происхождения, способных связывать и выводить ХС из организма. Прежде всего речь идет о повышении потребления овощей и фруктов, которых так не хватает в пищевом рационе россиян. Следует заметить, что «вклад» низкого содержания в пищевом рационе фруктов и овощей в преждевременную смертность россиян составляет 12,9% (4-й из 10 по

ФР	Целевые значения	
	Первичная профилактика	Вторичная профилактика
АД	<140/90 мм рт. ст.	<130/80 мм рт. ст., может быть разумным
Общий ХС	<5,0 ммоль/л <4,5 ммоль/л при высоком риске	<4,5 ммоль/л, лучше <4,0 ммоль/л
ХС ЛПНП*	<3,0 ммоль/л	<4,5 ммоль/л, лучше <2,0 ммоль/л
Триглицериды	<1,7 ммоль/л	
ХС ЛПВП**	>1,0 ммоль/л (муж); >1,2 (жен) ммоль/л	

Примечание. *ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; **ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

значимости ФР), а в сокращение ОПЖ – 7,0% (6-й из 10 по значимости ФР).

Отказ от курения сопровождается благоприятным снижением уровня атерогенного ХС ЛПНП и заметным повышением концентрации антиатерогенного ХС ЛПВП уже через 1 мес [4]. У пациента с КБС отказ от курения в течение не менее 2 лет приводит к снижению риска коронарной смерти на 36% и нефатального ИМ на 32%. Существенное внимание следует уделять разъяснению вредности пассивного курения.

Всем лицам, в том числе с КБС, рекомендуется настойчиво советовать увеличить ФА в повседневной жизни. Первоначально у пациента для выработки приемлемых индивидуальных рекомендаций следует оценивать переносимость физических нагрузок (ФН) по анамнезу и/или результатам проб с ними.

Так, для длительных тренировок больных КБС лучше выбирать ФН умеренной интенсивности (до 60% от индивидуальной пороговой ФН). В работах, проводимых в ГНИЦ ПМ, показано, что только динамические ФН умеренной интенсивности в отличие от нагрузок высокой интенсивности динамического характера и статических нагрузок любого уровня вызывают изменения липидкорректирующего характера, сопряженные с антикоагуляционными сдвигами и улучшением функциональной активности эндотелия сосудов [5–7].

Сегодня определены положительные клинические эффекты ФН умеренной интенсивности, выражающиеся в улучшении клинического течения КБС и снижении риска осложнений: общей смертности на 24%, смертности от КБС на 20–25% и торможении прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях.

Каково отношение к немедикаментозным мерам профилактики в реальной клинической практике? К сожалению, коронарные ФР контролируются неадекватно, в том числе у больных КБС, относящихся к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Данные российского исследования ПЕРСПЕКТИВА, включающего анализ историй болезней 2768 пациентов со стабильной стенокардией, показали, что в настоящее время 18,5% пациентов активно продолжают курить, 68% имеют ГХС и 91,3% артериальную гипертензию (АГ), причем преобладают 2-я и 3-я степени повышения АД [8].

Опрос 2768 пациентов с КБС в исследовании ПЕРСПЕКТИВА показал, что врач поликлиники рекомендовал при наличии АГ сократить потребление поваренной соли 74,6% больных и соблюдать диету – 60,7% больных. При этом только 55% пациентов хорошо помнят эти рекомендации. Конкретные рекомендации от врача поликлиники по отказу от курения получили 57,5% пациентов, причем 40,9% пациентов врач просто сказал: «Вам необходимо бросить

курить». Только 3,8% пациентов было рекомендовано обратиться к специалисту-психотерапевту, и 5,2% больных был назначен препарат для облегчения процесса отказа от курения. Рекомендации по повышению ФА получили 81,9% больных, из них только 53,5% помнили, как это следует делать на практике. О необходимости соблюдения гипохолестеринемической диеты 67,4% пациентов, и только 54,9% помнили суть этих рекомендаций.

Опрос пациентов в исследовании ПЕРСПЕКТИВА выявил низкий процент строго следовавших рекомендациям врача по изменению образа жизни:

- соблюдали диету для снижения уровня АД только 17,4% пациентов;
- отказались от курения 25,2% пациентов;
- изменили свою ФА в сторону повышения 13,2% пациентов;
- придерживались советов по снижению веса 9,6% пациентов.

Таким образом, возможности немедикаментозных вмешательств, ведущих к снижению риска ССО, в клинической практике используются недостаточно как со стороны врача (рекомендации по модификации образа жизни врачи дают не всем пациентам с ФР и часто формально), так и со стороны пациента (низкий комплаенс к выполнению немедикаментозных рекомендаций отчасти из-за непонимания пациентом их важности в профилактике осложнений и просто из-за отсутствия у него мотивации).

Медикаментозные меры профилактики

Основу медикаментозного лечения пациента с ФР составляют группы препаратов, доказанно препятствующих появлению ССО, улучшающих прогноз и качество жизни.

У пациента с ФР профилактическое влияние оказывают антитромбоцитарные, антигипертензивные и гиполипидемические препараты.

Антитромбоцитарная терапия

Аспирин – идеальный антитромботический препарат для широкого круга пациентов. Он снижает частоту ИМ (первичного и повторного) и/или смерти при ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, после чрескожных вмешательств (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования, у больных со стабильной и нестабильной стенокардией, цереброваскулярной болезнью, а также у лиц со множественными ФР [9].

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) – обязательная основа вторичной профилактики ССО у всех пациентов с подтвержденной КБС, которым аспирин назначают пожизненно и в оптимальной дозе 75–150 мг/сут (средняя доза 100 мг согласно рекомендации АКК/АСС 75–162 мг/сут) [10]. По данным метаанализа (Antiplatelet Trialists`Collaboration),

включавшего более 50 исследований у 100 тыс. больных, применение аспирина с целью вторичной профилактики снижает сосудистую смерть на 15% и несмертельные сосудистые осложнения на 30% [11]. Применение аспирина после перенесенного ИМ уменьшает риск смерти на 25%.

У больных, не переносящих аспирин, альтернативным препаратом является клопидогрел (в дозе 75 мг/сут), рекомендуемый для профилактики тромбоза всем перенесшим эндоваскулярные вмешательства на КА [12].

В первичной профилактике применение аспирина может быть оправдано у больных среднего риска (ежегодный риск ССО около 1–3% в год) или высокого риска (ежегодный риск ССО >3% в год), который чаще определяется у лиц с несколькими ФР. Назначать аспирин в первичной профилактике можно, если у пациента имеются: СД типа 2; 10-летний риск смерти от ССО по системе SCORE >10%, при АГ с повышенным уровнем креатинина (>1,3 мг/дл или >115 мкмоль/л) в сыворотке крови (назначение аспирина возможно только после нормализации АД) или у пациентов с одним изолированным ФР высокого уровня (например, общий ХС \geq 8 ммоль/л или отношение общий ХС/ХС ЛПВП \geq 8).

В конце 2009 г. вышли обновленные рекомендации Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), касающиеся вопросов назначения аспирина в первичной профилактике [13]. USPSTF рекомендует назначать этот препарат мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет для снижения риска ИМ, поскольку в этом возрасте польза от него превышает риск осложнений (кровотечений), и женщинам в возрасте от 55 до 79 лет для снижения риска ишемического инсульта.

Гиполипидемическая терапия

Поскольку поражение КА атеросклерозом – прямая причина КБС, то главная задача первичной и вторичной профилактики – контроль уровня липидов и липопротеидов в крови посредством гиполипидемических средств.

В настоящее время для коррекции нарушений в липидном спектре крови применяют несколько классов гиполипидемических средств, однако ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы, т.е. статины рассматриваются как препараты первого выбора. При ведении пациента с ФР и КБС особый акцент делают на активный контроль уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови как первичной цели профилактики ССО [14]. При этом статины следует назначать в адекватных дозах, определяемых по достижению целевого уровня ХС ЛПНП согласно диагнозу пациента, величине сердечно-сосудистого риска и на неопределенно долгий период времени (пожизненно).

Первостепенность назначения статинов в профилактике ССО объясняется их мощным гипохолестеринемическим эффектом и положительным воздействием на другие липидные показатели (триглицериды, ХС ЛПВП) и выраженными плеiotропными свойствами (противовоспалительными, вазо- и кардиопротективными, противотромбогенными, антипролиферативными и т.д.), которые имеют существенное значение в предупреждении разрыва нестабильных атероматозных бляшек (чаще молодых рас-

тущих бляшек), профилактике рестенозов после имплантации стентов и клинических ССО (острого ИМ, МИ, внезапной смерти).

В крупном метаанализе с включением 90 056 пациентов показано, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается благоприятным достоверным уменьшением развития любого коронарного события на 23%, ИМ – на 26%, потребности в реваскуляризации миокарда – на 24%, МИ – на 21% и смерти от всех причин – на 12%.

Антигипертензивная терапия

Важной составляющей программ профилактики ССЗ является адекватный контроль уровней АД [15, 16]. В настоящее время для снижения и поддержания оптимального уровня АД рекомендуется применять пять классов антигипертензивных препаратов (АГП): тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК). Для отдельных пациентов выбор препарата первой линии определяется имеющимися у них ФР и сопутствующими заболеваниями.

Ингибиторы АПФ

В настоящее время ИАПФ среди других классов АГП, используемых при АГ в России, занимают первое место. Так, частота назначения ИАПФ в исследовании ПИФАГОР-III составляет 75%, в исследовании ПОРА – 96,5% и в исследовании ПЕРСПЕКТИВА – 74,7%. Это обосновано, поскольку сегодня препараты, контролирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), рассматриваются как фундамент антигипертензивной терапии [17].

РААС представлена не только в плазме крови, но и локализуется во многих органах и тканях (КА, почках, сердце, надпочечниках), что определяет ее важную роль в развитии ССЗ (при повышении активности) и в профилактике ССО (при ослаблении активности системы). Механизм действия ИАПФ связан с конкурентным подавлением АПФ – фермента, представляющего собой протеазу и участвующего в метаболизме многих небольших пептидов, в частности в превращении ангиотензина (АТ) I в активный АТ II. Кроме того, ИАПФ конкурентно подавляют киназу (киназу) II – фермент калликреин-кининовой системы, катализирующий разрушение брадикинина, энкефалинов, субстанции P. Последние вещества обладают мощными сосудорасширяющими свойствами.

Снижение уровня АПФ в плазме крови при длительном лечении имеет меньшее значение, чем подавление активности АПФ в различных органах и тканях (например, сосудах, почках, сердце). Поскольку все ИАПФ обладают одинаковым механизмом действия, эксперты Европейского общества кардиологов (ЕОК) полагают, что их эффекты являются общими для всего класса препаратов (класс-эффект) [18]. Тем не менее существенные отличия ИАПФ по силе связывания с АПФ в тканях и фармакологическим свойствам могут определять значительные различия их тканевых концентраций и клинических эффектов. Следовательно, выбор препарата и его дозы должен основываться на результа-

Показания	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
АГ		
Контроль АД	I	A
Вторичная профилактика		
Высокий риск (симптомы ССЗ или диабет и еще один ФР)	I	A
Острый ИМ (первые 24 ч)		
Высокий риск: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, не проводилась реперфузия, обширный ИМ	I	A
Все больные	Ila	A
Острый ИМ (>24 ч), перенесенный ИМ		
СН, бессимптомная дисфункция ЛЖ (фракция выброса <45%)	I	A
Больные диабетом или другие пациенты высокого риска	I	A
Профилактика внезапной смерти		
При сердечной недостаточности	I	A
ИМ в анамнезе	I	A
При дилатационной кардиомиопатии	I	B
Сердечная недостаточность		
Все больные с СН и сниженной фракцией выброса ЛЖ, II–IV ФК	I	A
Явная или скрытая систолическая дисфункция ЛЖ после острого ИМ	I	A
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса >40–45%) без ИМ в анамнезе	I	A
Диастолическая СН	Ila	C

тах клинических исследований, в которых показаны эффективность и полезность того или иного ингибитора АПФ.

К наиболее важным и доказанным эффектам ИАПФ относят гемодинамические, нейрогуморальные, антипролиферативные, антиатеросклеротические, нефропротективные, фибринолитические [18]. Дозу ИАПФ следует подбирать с учетом клинической ситуации и индивидуального ответа на лечение. Терапию ИАПФ проводят под контролем уровня АД, функции почек (скорости клубочковой фильтрации), сывороточного уровня калия (возможно, креатинина). При неэффективности монотерапии ИАПФ комбинируют с другими классами АП. Показания к применению ИАПФ в клинической практике представлены в табл. 2.

Лизиноприл

Лизиноприл в отличие от других ИАПФ поступает в организм в активной форме, поэтому после его всасывания не требуется предварительной биотрансформации в печени.

Важными проблемами лекарственных средств, подверженных печеночной биотрансформации (поступают в виде пролекарства), являются:

- невозможность предугадать, особенно у пациентов с нарушениями функции печени, какое количество препарата может быть активизировано у конкретного пациента;
- взаимодействие с препаратами, индуцирующими или ингибирующими ферменты печени, а также с алкоголем.

Лизиноприл – эффективный АП у разных категорий пациентов, в том числе с нарушенной функцией печени, где его можно применять (в отличие от других ИАПФ) с редкой частотой приема. Кроме того, лизиноприл не вступает во взаимодействия с лекарствами на уровне печени и не проникает в жировую ткань, что позволяет создавать более высокие его концентрации в крови, эндотелии сосуда и других

Показатель	
Мужчины/женщины, n (%)	9/11 (45/55)
Возраст, лет	63±9
Наличие 1 ФР, n (%)	3 (15)
Наличие 2 ФР, n (%)	12 (60)
Наличие 3 ФР, n (%)	5 (25)
САД (мм рт. ст.)	153±10
ДАД (мм рт. ст.)	89±9
ЧСС, уд/мин	70±8

органах и тканях. Этот препарат циркулирует в крови вне связи с белками плазмы, не изменяет фармакокинетику других препаратов и полностью выводится почками в неизменном виде.

Доказанные позитивные эффекты лизиноприла:

- антигипертензивный (дозозависимый эффект, не уступает другим ИАПФ и АП);
- вазопротективный (антифиброзный, антиоксидантный, антитромботический, антиишемический усиление синтеза простагландинов и стимуляция высвобождения оксида азота);
- нефропротективный (антипротеинурический, устранение внутриклубочковой гипертензии);
- антипролиферативный и ретинопротективный (при СД).

Лизиноприл позитивно влияет на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса в разных группах пациентов: курящих, имеющих дислипидемию, страдающих ожирением, диабетом, заболеваниями печени и тд.

Доказанные терапевтические эффекты лизиноприла в рандомизированных исследованиях:

- обратное развитие гипертрофии левого желудочка миокарда (исследование SAMPLE – Study on Ambulatory Monitoring of blood Pressure and Lisinopril Evaluation, ELVERA – Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) [19, 20];

Таблица 4. Динамика показателей САД на фоне терапии лизиноприлом (диротоном)

Показатель, М±SD		До лечения	После лечения	Δ, %	
Среднее АД, мм рт. ст.	сутки	САД	141±11	130±8	-7,4***
		ДАД	79±8	74±8	-6,2**
	день	САД	144±10	132±9	-7,7***
		ДАД	82±8	76±8	-7,2***
	ночь	САД	135±16	122±9	-8,9***
		ДАД	74±8	68±7	-7,9**
Индекс времени (ИВАД), %	день	САД	57±26	32±23	-39,6***
		ДАД	31±31	16±27	-49,6*
	ночь	САД	74±28	53±37	-34,9**
		ДАД	31±28	12±25	-18,6**
Индекс площади (ИПАД), мм рт. ст. × ч/24 ч	сутки	САД	286±174	115±88	-61,2***
		ДАД	60±79	18±20	-64,7***
	день	САД	233±161	79±74	-60,3***
		ДАД	59±90	16±33	-73,6*
	ночь	САД	435±299	196±159	-55,2***
		ДАД	78±76	22±44	-56,0**
Вариабельность АД, мм рт. ст.	сутки	САД	14,7±3,4	12,5±3,3	-16,4***
		ДАД	10,5±3,6	8,8±2,5	-14,3**
	день	САД	14,3±3,1	11,8±3,3	-18,5***
		ДАД	9,9±3,8	8,3±2,6	-12,8*
	ночь	САД	14,8±4,6	11,2±3,1	-22,7***
		ДАД	10,8±3,7	8,1±2,7	-23,1***

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

- уменьшение суррогатного маркера атеросклероза – толщины комплекса интима–медиа сонных артерий (исследование ELVERA) [21];
- профилактика СД (ALLHAT) [22];
- при СД без АГ снижение на 18,8% протеинурии, на 49,7% микроальбуминурии, на 5,5% уровня гликозилированного гемоглобина и на 45,7% прогрессирования ретинопатии (исследование EUCLID – Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria) [23];
- при СД в сочетании с АГ уменьшение отека сосочка зрительного нерва [24];
- при остром ИМ снижение риска смерти на 11% (исследование GISSI-3 – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) [25];
- при хронической сердечной недостаточности (СН, фракция выброса левого желудочка менее 30%) снижение риска ССО на 12%, общей смертности на 8% и риска новых госпитализаций из-за СН на 24% на высокой (до 30 мг/сут) дозе лизиноприла против низкой (2,2–5 мг/сут) дозы (исследование ATLAS – Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) [26].

Собственные данные

Целью исследования, проведенного в ГНИЦ ПМ, было изучение антигипертензивной эффективности лизиноприла (Диротона) у больных АГ и дополнительными коронарными ФР.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и дополнительными коронарными ФР, такими как ожирение, гиперлипидемия и курение. В исследование не вошли пациенты с тяжелой АГ

– систолическое АД (САД) >180 мм рт ст и/или диастолическое АД (ДАД) >110 мм рт ст., вторичной АГ, двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, гиперкалиемией, СД типов 1 и 2, нарушением функции почек (уровень креатинина сыворотки крови >2,0 мг/дл) и известными противопоказаниями к ИАПФ. Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 3.

До включения в исследование пациенты в течение 2 нед не принимали АГП (период отмычки). На 1-м визите (начало исследования) пациентам назначали диротон в начальной дозе 10 мг 1 раз/сут в утренние часы. Если начальная доза была неэффективной (сохранение уровня АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт. ст.), то через 2 нед (2-й визит) дозу препарата увеличивали до 20 мг 1 раз в день. В течение последующих 4 нед лечения (до последнего, 3-го, визита) дозу препарата не изменяли. Общая продолжительность лечения составила 6 нед.

Гипотензивный эффект препарата на всех визитах оценивался посредством традиционного измерения АД (мм рт. ст.) в положении больного сидя три раза с вычислением средней величины. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось портативным аппаратом MEDITECH АВРМ-02 (Венгрия) исходно и на 3-м визите. По данным СМАД анализировались среднесуточные, среднедневные и средненочные значения САД и ДАД (мм рт. ст.), вариабельность (В) АД (мм рт. ст.), индекс времени (ИВ) АД (%), индекс площади (ИП) АД (мм рт. ст. × ч/24 ч).

При каждом визите пациента отмечалась субъективная переносимость препарата (наличие нежелательных явлений). Больным проводилось психологическое тестирование с помощью опросника «Качество жизни больных АГ», модифицированного теста СМИЛ.

Результаты исследования статистически обработаны с использованием программы Excel 7 и представлены в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (SD).

Результаты исследования

В исследовании 10 мг/сут диротона принимали 38,8% пациентов и 20 мг/сут – 61,1% пациентов. После 6 нед приема диротона количество больных, достигших целевых уровней офисного АД (менее 140/90 мм рт. ст.), составило 55,6%, причем снижение уровня ДАД менее 90 мм рт. ст. определялось у 72,2% пациентов. По данным СМАД в дневное время суток уровень САД менее 140 мм рт. ст. выявлялся у 88,8% пациентов, а уровень ДАД менее 90 мм рт. ст. – у 83,3% пациентов. Достижение целевых уровней АД у большинства пациентов со множественными ФР на монотерапии диротоном свидетельствовало о его выраженном антигипертензивном эффекте.

По данным СМАД через 6 нед терапии диротоном у пациентов отмечалось достоверное уменьшение величины максимального (max) АД за сутки: САД_{max} со 174±17 до 157±14 мм рт. ст. (на 9,4%, $p<0,001$) и ДАД_{max} со 101±10 до 93±9 мм рт. ст. (на 7,4%, $p<0,05$). Достоверно снижались и средние значения АД за сутки, в периоды бодрствования и сна (табл. 4).

О выраженности антигипертензивного эффекта диротона свидетельствовало достоверное снижение ИВСАД и ИВДАД к окончанию 6-й недели лечения пациентов с дополнительными ФР, соответственно в период бодрствования на 39,6 ($p<0,001$) и 49,6% ($p<0,05$), в период сна – на 34,9 и 18,6% ($p<0,01$). ИПСАД и ИПДАД существенно уменьшались, соответственно в дневные часы на 60,3 ($p<0,001$) и 73,6% ($p<0,05$), а также в ночные часы на –55,2 ($p<0,001$) и 56,0% ($p<0,01$). Таким образом, лечение диротоном (10–20 мг) приводило к выраженному снижению суточной нагрузки давлением.

Оценка психологического статуса и качества жизни пациентов в процессе монотерапии диротоном показала заметное улучшение их общего благополучия и физического состояния. У пациентов реже возникало чувство тревоги, депрессии, прослеживалась тенденция к повышению настроения. Суммарный показатель качества жизни на фоне 6-недельной терапии диротоном благоприятно увеличился на 17% ($p<0,01$).

Таким образом, систематическое лечение пациентов сопровождалось стабильным гипотензивным эффектом, приводя к восстановлению нормального суточного ритма АД, что может быть использовано для профилактики ССО при АГ, сочетающейся с другими коронарными ФР. Нормализация уровней АД на фоне диротона оказывала позитивное влияние на улучшение качества жизни пациентов и их психологического самочувствия.

Заключение

В современных условиях в арсенале врача имеются весьма эффективные и оптимальные средства с позиции доказательной медицины для профилактики и лечения ССЗ и их осложнений. Это дает возможность врачу в своей ежедневной клинической практике вполне активно управлять сердечно-сосудистым риском пациента и контролировать коронарные ФР с целью улучшения прогноза и качества его жизни.

Литература

1. Оганов РГ, Масленникова ГЯ, Колтунов ИЕ, Калинина АМ. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 9 (6): 4–9.
2. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation 2007; 4 (Suppl. 2).
3. Шальнова СА, Деев АД, Оганов РГ. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4 (1): 4–9.
4. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D et al Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006.
5. Аронов ДМ, Бубнова МГ, Перова НВ и др. Физические нагрузки и атеросклероз: проатерогенное влияние статических нагрузок высокой и умеренной интенсивности на липидтранспортную систему крови. Кардиология. 2003; 2: 35–9.
6. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Перова НВ и др. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную дислипидемию. Кардиология. 2003; 3: 43–9.
7. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Перова НВ, Зволнская ЕЮ. Физические нагрузки и атеросклероз: влияние динамических нагрузок разной интенсивности на показатели липид-транспортной системы и углеводного обмена у больных коронарной болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2005; 11: 33–40.
8. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Оганов РГ. др. (от имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56.
9. Бубнова МГ. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца. Рос. кардиол. журн. 2010; 4 (84): 115–21.
10. 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Group of Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. Circulation 2007; 116: 2762–72.
11. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: 1 Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81–106.
12. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2008; 51: 172–209.
13. Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG et al. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2009; 150: 396–404.
14. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation 2007; 4 (Suppl. 2).
15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1442–536.
16. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP et al. Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease. A Scientific Statement From the American Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2007; 115: 2761–88.
17. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–58.
18. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004, 25: 1454–70.
19. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. Circulation 1997; 95: 1464–70.
20. Terpsstra WF, May JF, Smit AJ et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elder-

ly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertension* 2001; 19: 303–39.

21. Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Effect of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; 22 (7): 1309–16.

22. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.

23. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or

microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787–92.

24. Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E et al. Quantitative measurement of retinal thickness in patients with diabetic macular edema is useful for evaluation of therapeutic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66 (3): 219–27.

25. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.

26. Packer M, Poole-Wilson PM, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312–8.