

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова  
Кафедра терапии и профессиональных заболеваний МПФ

И.М.Балкаров С.В.Моисеев Е.Н.Попова  
В.В.Фомин

## КОНЦЕПЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Учебное пособие для студентов лечебного  
и медико-профилактического факультетов

Под редакцией академика РАМН *Н.А.Мухина*

Москва

2003

# Содержание

Введение .....	3
1. История учения о факторах риска .....	3
2. Концепция факторов риска: общие положения .....	8
3. Артериальная гипертония .....	8
4. Нарушения обмена холестерина .....	20
5. Сахарный диабет .....	28
6. Метаболический синдром .....	31
7. Курение .....	35
8. “Новые” факторы риска .....	37
Заключение .....	42

# ВВЕДЕНИЕ

XX век характеризуется существенным изменением структуры наиболее распространенных заболеваний. Первое место среди причин смерти и стойкой утраты трудоспособности заняли болезни сердечно-сосудистой системы, при этом симптоматическая терапия ишемической болезни сердца (ИБС) не оказывала существенного влияния на прогноз при этих заболеваниях. Судьба больных ИБС и артериальной гипертонией (АГ) радикально изменилась после создания концепции факторов риска и разработки эффективных методов воздействия на них, позволившей эффективно предупреждать сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения. Позже концепция факторов риска нашла применение и в других областях медицины.

## 1. ИСТОРИЯ УЧЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА

Под факторами риска понимают ряд факторов внешней и внутренней среды, которые:

- ассоциированы с большей частотой возникновения заболевания по данным одномоментных популяционных исследований;
- увеличивают риск развития заболевания по данным проспективных популяционных исследований;
- и устранение или коррекция которых способствует снижению частоты развития заболевания или предупреждению обострений.

Основные факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы были установлены в процессе знаменитого Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), начатого в 1948 г. и изменившего подходы к пониманию многих заболеваний, прежде всего имеющих большое распространение в популяции (в первую очередь, сердечно-сосудистых и онкологических). Сегодня совершенно очевидна важность активного участия врача, в том числе интерниста, в профилактических программах, концепция которых и определяется результатами изучения факторов риска.

*История данного исследования берет свое начало в городе Фремингем (Framingham), расположенном в пригороде Бостона, крупнейшего университетского центра США. Выбор коллектива исследователей пал на Фремингем по нескольким причинам: с одной стороны, численность населения этого города была небольшой и, таким образом, представлялось возможным проследить в течение длительного периода судьбу, в том числе и изменения состояния здоровья, каждого жителя. Кроме того, близость Фремингема к Бостону позволяла рассчитывать на поддержку данного исследования со стороны высококвалифицированных*

специалистов медицинского факультета Университета г. Бостон. Наконец, в 1911 г. в Фремингеме было с успехом проведено исследование, направленное на изучение распространенности туберкулеза в данном регионе.

Основной целью исследования было выявление факторов, влияющих на развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы. Первоначально в исследуемую когорту было включено 5209 мужчин и женщин в возрасте от 30 до 62 лет, проживающих в Фремингеме. С 1948 г. проводилось периодическое (один раз в два года) комплексное обследование участников когорты, включавшее в себя физическое обследование, опрос по формализованным анкетам, направленным на выявление факторов, относящихся к образу жизни пациентов (в том числе особенности питания, курение, выраженность физической активности) и лабораторные исследования.

В 1971 г. было начато исследование, направленное на изучение профиля факторов риска болезней системы кровообращения у родственников первой степени родства участников первоначальной когорты (*Framingham Offspring*). Результаты данного исследования позволили представить закономерности развития болезней сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени воздействия определенных факторов риска, в том числе наследственно обусловленных, на материале двух последующих поколений (детей и внуков пациентов, включенных в когорту в 1948 г.).

Началом третьего этапа фремингемского исследования можно считать 1995 г. — дату начала исследования *Framingham Omni*, направленного на изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в генетически гомогенных, замкнутых группах. В данное исследование были включены представители 5 национальных меньшинств, проживающих в этом городе. Помимо возможности изучения закономерностей развития сердечно-сосудистых заболеваний в изолятах, результаты данного исследования могут способствовать описанию изменения заболеваемости при взаимодействии двух генетически разнородных популяций (то есть при ассимиляции национального меньшинства — так называемой “американизации”).

Фремингемское исследование стало первым **проспективным когортным исследованием**. Понятие **проспективное** подразумевает наблюдение за изучаемой группой в течение длительного времени без осуществления каких либо вмешательств извне, что обеспечивает большую достоверность в выявлении тех или иных закономерностей. Термин **когортное** характеризует включение в исследование большой по объему группы, сформировавшейся в силу естественных



причин, без вмешательства исследователей (например, население целого города). С позиций **медицины, основанной на доказательствах (evidence-based medicine)**, результаты данного типа исследований в настоящее время считаются наиболее достоверными.

Структура когортного исследования подразумевает:

- включение в изучаемую группу значительной по размерам выборки, состоящей из субъектов, подверженных и не подверженных действию возможных факторов;
- в дальнейшем производится наблюдение за обеими группами в течение длительного времени, причем за каждый определенный период оценивается количество вновь возникших случаев заболевания или его осложнений в этих группах;
- на основании сравнения частот вновь возникших случаев заболевания в обеих группах производится оценка значимости воздействия исследуемого фактора.

Две ключевые характеристики (**необходимость использования очень больших по объему выборок и длительность наблюдения**), обеспечивающие максимальную достоверность результатов данного исследования, одновременно затрудняют проведение проспективных когортных исследований. Исходя из вышесказанного становится ясным, почему до настоящего времени в мире практически отсутствуют аналоги фремингемского исследования.

Первоначальной задачей данного исследования было установление конкретных этиологических факторов атеросклероза и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако с течением времени стало очевидно, что возникновение этих болезней связано с действием различных факторов; часть из них хотя и не может быть отнесена к этиологическим, но в то же время играет весьма существенную роль в их развитии и поэтому требует самостоятельного изучения. Так, некоторые изменения лабораторных показателей (в частности концентрации различных фракций холестерина), особенности образа жизни (тип питания, наличие или отсутствие курения), гемодинамические показатели (уровень артериального давления) могут значительно повышать вероятность развития определенных заболеваний (например, ишемической болезни сердца). Несмотря на то, что воздействия каждого из этих факторов на организм человека часто бывает недостаточно для того, чтобы вызвать развитие заболевания, и, следовательно, они не могут быть отнесены к этиологическим, при их наличии вероятность возникновения болезни многократно возрастает. Данная группа факторов и получила название “факторы риска” (1961).

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. **Модифицируемыми** считаются факторы риска, степень выраженности которых может быть снижена путем медикаментозных и немедикаментозных воздействий (например, АГ, гиперхолестеринемия, курение). **Немодифицируемые** факторы риска коррекции не поддаются (возраст, пол).

Результаты Фремингемского исследования позволили убедительно доказать роль **гиперхолестеринемии** (1957), **артериальной гипертонии** (1957, 1970), **сахарного диабета** (1974), **менопаузы** (1976), **ожирения** (1967) как факторов риска ишемической болезни сердца и инсультов. Следует особенно отметить выделение факторов, относящихся к **образу жизни** (курение, малоподвижный образ жизни), которые могут корректироваться немедикаментозными воздействиями. Важность выявления этой группы факторов риска считается доказанной, настойчивая борьба с ними может дать более существенные результаты, чем методы лечения АГ и гиперлипотеинемии при уже возникшей болезни.

По мере продолжения Фремингемского исследования представления о факторах риска пополняются новыми данными — показана значимость **гиперфибриногенемии** (1987), **липопротеина (а)** (1994) и **увеличения размеров левого желудочка** (1994). Некоторые из “новых” факторов риска, например **гипергомоцистеинемия** (1996), в настоящее время относятся уже к числу доказанных (табл. 1).

Уникальная продолжительность Фремингемского исследования позволила проследить естественную эволюцию многих заболеваний. Так, в 1996 г. были опубликованы данные о **возможности развития сердечной недостаточности как исхода артериальной гипертонии**. На основании этих результатов стало возможным определять предвестники развития осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Фремингемское исследование ознаменовало собой рождение новой науки — **эпидемиологии неинфекционных заболеваний**. Большой объем исследуемой когорты позволил с высокой степенью достоверности спроецировать на популяцию в целом данные о распространенности **инсульта** (1965), **сахарного диабета** (1974), **пролапса митрального клапана** (1983).

Оценка степени воздействия факторов риска должна носить комплексный характер. Так, описан кумулятивный эффект курения, артериальной гипертонии и высоких концентраций холестерина на развитие атеросклероза (1997). Таким образом, тактика ведения пациента, подверженного действию двух и более факторов риска, должна быть более активной.

**“Старые” и “новые” факторы риска заболеваний  
сердечно-сосудистой системы**

“Старые” факторы риска	“Новые” факторы риска
Курение	Гипергомоцистеинемия
Лipoproteины низкой/ очень низкой плотности	Лipoprotein (a)
Диета с высоким содержанием холестерина / животных жиров	Аполиipoprotein E
Артериальная гипертония	Воздействие свободных радикалов и перекисей
Сахарный диабет	Гиперфибриногенемия
Недостаточная физическая активность	Дисфункция эндотелия
Ожирение	Инфекционные агенты
Состояние постменопаузы	Триглицериды
Наследственность	С-реактивный белок
Возраст	
Пол	

**Концепция факторов риска**, обосновывающая важность раннего выявления и устранения факторов риска с целью предупреждения болезней, имеющих популяционную значимость, стала основой для развития **профилактики** в клинике внутренних болезней.

**Первичная профилактика** представляет собой выявление и коррекцию факторов риска у лиц, подверженных их воздействию, но еще не страдающих заболеванием (например, антигипертензивная терапия у больного АГ приводит к снижению риска развития острого инфаркта миокарда, инсультов и хронической почечной недостаточности).

**Вторичная профилактика** подразумевает коррекцию факторов риска у индивидуумов, страдающих заболеванием, с целью предупреждения развития осложненных форм болезни (борьба с гиперхолестеринемией значительно снижает риск повторного острого инфаркта миокарда у больного ИБС).

Первичная и вторичная профилактика — одна из наиболее важных задач, стоящая перед врачом общей практики. Предупреждение атеросклероза и связанных с ним болезней сердечно-сосудистой системы в популяции позволяет сохранить здоровье населению трудо-

способного возраста, что является принципиально важным не только в социальном, но и в экономическом аспекте.

Таким образом, результаты Фремингемского исследования и, в особенности, созданное на их основе учение о факторах риска привело к созданию нового, наряду с традиционными — диагностикой и лечением болезней, — направления в деятельности интерниста — **профилактики заболеваний**. Необходимость активного выявления факторов риска обуславливает целесообразность широкого внедрения скрининговых программ в деятельность врача-терапевта, что, в свою очередь, подразумевает расширение сферы его деятельности — охват части популяции людей, не предъявляющих жалоб, то есть, по сути, здоровых. Активная реализация профилактических программ позволит с наибольшей эффективностью сохранить здоровье населения трудоспособного возраста. В последующих разделах будут приведены некоторые подходы к воздействию на наиболее значимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

## **2. КОНЦЕПЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА: ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

- Предпочтительно раннее выявление и раннее начало воздействия на факторы риска.
- Оценка риска заболевания должна осуществляться на основании анализа комплекса всех выявленных факторов риска.
- Активность борьбы с фактором риска определяется его значимостью (силой воздействия).
- Необходим мониторинг фактора риска как на этапе первичной профилактики, так и при уже развившемся заболевании.
- Медикаментозные методы коррекции факторов риска, как правило, более эффективны, чем немедикаментозные.

## **3. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ**

Эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь) представляет собой одну из наиболее значимых популяционных проблем, что определяется значительным повышением риска болезней сердечно-сосудистой системы (в том числе фатальных ОИМ и инсульта) у больных с постоянно повышенным уровнем АД, а также возможностью поражения органов-мишеней (сердце, головной мозг, почки, орган зрения). Сегодня общепринятым является представление о существовании единого патогенетического ряда: от АГ к ИБС и хронической

сердечной недостаточности (так называемый кардиоваскулярный континуум). Очевидно, что адекватное лечение АГ может позволить предотвратить развитие ИБС и застойной сердечной недостаточности.

Актуальность проблемы эссенциальной АГ в Российской Федерации заключается не только в высокой распространенности АГ (более 1/3 населения в крупных городах страдают АГ), но и в низкой информированности людей. Ситуация выглядит еще менее оптимистичной с учетом крайне низкой эффективности лечения АГ. Между тем, разработаны высокоэффективные и безопасные методы лечения, отраженные как в международных, так и российских рекомендациях (ДАГ 1).

Неудовлетворительное качество лечения больных эссенциальной АГ связано с рядом ложных представлений, распространенных в среде практических врачей, в том числе понятия “рабочее давление”, подразумевающего стойко повышенный уровень АД, который пациент не ощущает. Однако бессимптомность повышенного АД не означает “адаптированности”, поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений при этом остается высоким.

Принцип “курсового” лечения АГ является ложным, поскольку в настоящее время врач располагает только средствами патогенетического лечения АГ, то есть позволяющими контролировать АД, но не излечивать заболевание.

Представление об опасности снижения АД до цифр, близких к нормальным, у больных с длительно существующей АГ опровергнуто рядом крупных эпидемиологических исследований. При подборе антигипертензивной терапии следует ориентироваться на общепринятые уровни целевого АД (см. ниже).

Вопреки распространенному мнению, повышение АД не является обязательным спутником старения. В связи с этим АГ **должна являться объектом медикаментозной коррекции в любом возрасте.**

Достигнутый уровень АД — не единственный, вопреки распространенному мнению, критерий эффективности антигипертензивной терапии. Выбор антигипертензивного препарата следует осуществлять с учетом ряда особенностей, изложенных в соответствующих разделах национальных рекомендаций.

## ДИАГНОСТИКА АГ

АГ следует диагностировать при наличии стойкого повышения систолического АД (САД) более 140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) — более 90 мм рт.ст. у пациента, не получающего антигипертензивной терапии (табл. 2).

## Классификация уровней АД

Категория	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	< 130	< 85
Высокое нормальное	130—139	85—89
АГ I степени	140—159	90—99
АГ II степени	160—179	100—109
АГ III степени	≥ 180	≥ 109

Уровень АД оценивают на основании средних значений не менее двух измерений во время не менее двух визитов с интервалом 2 мес после первого измерения АД. Общепринятым методом измерения АД является способ Н.С. Короткова. Наибольшая точность измерения может быть достигнута при использовании ртутного сфигмоманометра; электронные приборы для определения АД не имеют существенных преимуществ.

Серьезным достижением является внедрение в клиническую практику суточного мониторирования АД (СМАД), использование которого целесообразно не только в процессе подбора антигипертензивной терапии, но и на этапе диагностики и определения тактики ведения. Показаниями к проведению СМАД являются:

- необычные колебания АД во время одного или нескольких визитов;
- подозрение на “гипертонию белого халата” у больного с низким риском сердечно-сосудистых осложнений;
- симптомы, позволяющие заподозрить наличие эпизодов гипотонии;
- АГ, рефрактерная к медикаментозному лечению.

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА АД

Тактика ведения больных АГ определяется с учетом уровней САД и ДАД (табл. 3). Если САД и ДАД находятся в разных категориях, тактика ведения определяется относительно более высокой категории.

Следует подчеркнуть, что достигнутый уровень АД — не единственный показатель эффективности антигипертензивной терапии. Принципиально важным также является снижение риска осложнений АГ. В связи с этим определение индивидуального риска осложнений (**стратификация риска**) на основании четких критериев (табл. 4) позволяет более точно оценить индивидуальный прогноз.



## Тактика ведения больных старше 18 лет с впервые выявленной АГ

САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	Рекомендации
< 130	< 85	Контроль через 2 года
130—139	85—89	Контроль через 1 год*
140—159	90—99	Подтвердить в течение 2 мес*
160—179	100—109	Обследовать и начать лечение в течение 1 мес
≥ 180	≥ 110	Обследовать и начать лечение немедленно

\* следует немедленно рекомендовать немедикаментозные методы коррекции АД; при их неэффективности — начинать медикаментозную терапию.

Исходя из уровней АД и наличия сопутствующих факторов риска выделяют несколько категорий риска (табл. 5).

При обследовании больного АГ принципиально важным является обнаружение **гипертрофии левого желудочка**, значительно повышающей риск ИБС. Для диагностики гипертрофии левого желудочка используются ЭКГ- и эхокардиографические критерии.

К ЭКГ-критериям гипертрофии левого желудочка относятся:

- **индекс Соколова—Лайона** ( $SV1 + RV5/RV6 > 35$  мм), характеризующийся высокой специфичностью (100%), но низкой чувствительностью (22%);
- **Корнельский вольтажный индекс** ( $RaVL + SV3 > 28$  мм у мужчин и  $> 20$  мм у женщин), более чувствительный (42%) по сравнению с индексом Соколова—Лайона при сопоставимой специфичности (96%);
- **$RaVL > 11$  мм** — наименее чувствительный показатель (11%); специфичность высокая (100%).

Эхокардиографическим признаком гипертрофии левого желудочка является индекс массы миокарда левого желудочка (отношение массы миокарда к площади поверхности тела) у мужчин  $> 134$  г/м<sup>2</sup>; у женщин  $> 110$  г/м<sup>2</sup>.

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ((\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР}) - \text{КДР}) - 13,6$$

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка;

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки;

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка;

КДР — конечный диастолический размер.

## Критерии стратификации риска при АГ

Факторы риска	Поражение органов-мишеней	Ассоциированные клинические состояния
<p>Мужчины &gt; 55 лет Женщины &gt; 65 лет Курение Общий холестерин &gt; 6,5 ммоль/л Наличие ранних заболеваний сердечно-сосудистой системы в семейном анамнезе (у женщин &lt; 65 лет и мужчин &lt; 55 лет)</p>	<p>Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ, эхокардиография или рентгенография) Протеинурия и/или креатининемия 1,2 / 2,0 мг/дл Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротической бляшки</p>	<p>Генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки <b>ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:</b> ишемический инсульт геморрагический инсульт транзиторная ишемическая атака <b>ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА:</b> острый инфаркт миокарда стенокардия вмешательства на коронарных артериях хроническая сердечная недостаточность <b>ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК:</b> диабетическая нефропатия почечная недостаточность (креатинин &gt; 2 мг/дл) <b>СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:</b> расслаивающая аневризма аорты поражение периферических артерий, сопровождающееся симптомами <b>ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ:</b> геморрагии или экссудаты отек соска зрительного нерва <b>САХАРНЫЙ ДИАБЕТ</b></p>



### Определение категории риска осложнений АГ

Категория риска	Диагностические критерии
Низкий риск (риск 1)	АГ I степени; нет факторов риска, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний
Средний риск (риск 2)	АГ II—III степени; нет факторов риска, поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний АГ I—III степени; есть один и более фактор риска, нет поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний
Высокий риск (риск 3)	АГ I—III степени; есть поражение органов-мишеней + другие факторы риска, нет ассоциированных заболеваний
Очень высокий риск (риск 4)	АГ I — III степени ± сахарный диабет ± другие факторы риска; есть ассоциированные заболевания

Значимым показателем тяжести течения АГ является гипертоническая ретинопатия, важная в отношении определения трудоспособности больного. В связи с этим классификацию гипертонической ретинопатии (табл. 6) должен знать не только офтальмолог, но и врач общей практики.

Таблица 6

### Классификация гипертонической ретинопатии (Keith—Wagener—Barker)

Степень	Артериолы		Кровоизлияния	Экссудаты	Отек соска
	Сужение*	Фокальный спазм			
Норма	3 : 4	1 : 1	—	—	—
I	1 : 2	1 : 1	—	—	—
II	1 : 3	2 : 3	—	—	—
III	1 : 4	1 : 3	+	+	—
IV	Тонкие фиброзные нити	Облитерация дистальных отделов	+	+	+

## ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД

Критерием оптимального уровня АД является наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Целевые уровни АД для отдельных групп больных (табл. 7) были получены в одном из наиболее крупных многоцентровых исследований HOT. Продолжительность периода достижения целевых уровней АД составляет от 6 до 12 нед.

Таблица 7

Целевые уровни АД

Группы больных	Целевое АД
Общая популяция больных с АГ	< 140/90 мм рт. ст.
АГ + сахарный диабет, протеинурия < 1 г/сут	< 130/85 мм рт. ст.
АГ + сахарный диабет, протеинурия > 1 г/сут	< 120/75 мм рт. ст.
АГ + ХПН	< 120/75 мм рт. ст.

## ЛЕЧЕНИЕ АГ

К наиболее эффективным **немедикаментозным методам лечения АГ** относятся:

- уменьшение употребления поваренной соли (до 4,5—2 г/сутки);
- уменьшение употребления алкоголя (до 20—30 г чистого этанола в день у мужчин и до 10—20 г чистого этанола у женщин);
- увеличение потребления овощей, фруктов и рыбы;
- увеличение физической активности (до 30—45 мин плавания или пешей ходьбы 3—4 раза в нед). Изометрические нагрузки (подъем тяжестей), напротив, могут провоцировать подъем АД.

Вместе с тем немедикаментозные методы лечения АГ, как правило, оказываются недостаточно эффективными. В связи с этим успех лечения больного АГ определяется правильной медикаментозной терапией.

**Основная цель антигипертензивной терапии — контроль АД, то есть обеспечение целевого уровня АД вне зависимости от проходящих условий в период между двумя следующими друг за другом приемами антигипертензивного препарата (препаратов).**

**Общими принципами медикаментозного лечения АГ являются:**

- начало лечения с минимальных доз одного препарата;
- переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте лечения (после увеличения дозы первого препарата) или плохой переносимости;

- предпочтительно использование препаратов длительного действия для достижения 24-часового антигипертензивного эффекта при однократном приеме;
- использование оптимальных сочетаний препаратов для достижения максимального антигипертензивного действия и минимизации нежелательных явлений.

Выбор антигипертензивного препарата осуществляется с учетом результатов контролируемых исследований, проведенных исходя из принципов медицины, основанной на доказательствах (evidence-based medicine). Показания и противопоказания к назначению того или иного класса антигипертензивных препаратов в настоящее время четко определены.

Одним из самых “старых” классов антигипертензивных препаратов считаются **диуретики** (табл. 8). Показаниям к назначению диуретиков являются сердечная недостаточность, систолическая гипертония у пожилых больных, а также компенсированный сахарный диабет. Основные противопоказания — нарушение обмена мочевой кислоты (могут провоцировать приступы подагрического артрита; в высоких дозах — острую мочекислую нефропатию). Калий-сберегающие диуретики нежелательны при наличии почечной недостаточности. Существенным преимуществом диуретиков является их невысокая стоимость.

Таблица 8

### Основные диуретики, используемые в Российской Федерации

Препарат	Дозы мг/сут (кратность приема в сутки)
Гидрохортиазид	12,5—50 (1)
Индапамид	2,5 (1)
Индапамид-ретард	1,5 (1)
Фуросемид	40—240 (2—3)
Амилорид	5—10 (1)
Триамтерен	25—100 (1)

Наряду с диуретиками **бета-адреноблокаторы** (табл. 9) сегодня — общепризнанные препараты инициальной терапии АГ. Назначение бета-адреноблокаторов особенно оправданно при различных формах ИБС (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда), тахикардиях. Результаты крупных контролируемых исследований указывают на благоприятное влияние бета-адреноблокаторов на выживаемость при хронической сердечной недостаточности. Бета-

адреноблокаторы — одни из немногих препаратов, показанные при беременности и гипертиреозе. Противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов — хронические обструктивные заболевания легких (прежде всего, бронхиальная астма), а также атриовентрикулярная блокада II—III степеней и обструктивные заболевания сосудов. Описанное неблагоприятное влияние бета-адреноблокаторов на обмен холестерина, по-видимому, является не слишком существенным. Для достижения лучшей переносимости предпочтение следует отдавать кардиоселективным бета-адреноблокаторам, характеризующихся максимальным сродством к  $\beta_1$ -рецепторам сердца и не связывающихся с  $\beta_2$ -рецепторами сосудов и бронхов. Наибольшей кардиоселективностью обладает бисопролол.

Таблица 9

**Основные бета-адреноблокаторы,  
используемые в Российской Федерации**

Препарат	Дозы мг/сут (кратность приема в сутки)
Атенолол	25—100 (1—2)
Бисопролол	5—20 (1)
Метопролол	50—300 (2)
Небиволол	2,5—5 (1)
Пропранолол	40—480 (2)

**Антагонисты кальция** (табл. 10) — одна из наиболее широко используемых групп антигипертензивных препаратов. Показаны при различных формах ИБС, у пожилых больных с систолической АГ (предпочтительны длительно действующие дигидропиридины — амлодипин, фелодипин). Применение антагонистов кальция оправданно при тахикардиях (верапамил и дилтиазем), заболеваниях периферических артерий, циклоспорин-индуцированной АГ и АГ на фоне хронических обструктивных заболеваниях легких. С учетом результатов последних исследований (AASK, IDNT) назначение препаратов дигидропиридиновой группы не оправданно при протеинурических нефропатиях, в том числе диабетической (увеличивают протеинурию и способствуют прогрессированию почечной недостаточности). Назначение верапамила и дилтиазема нежелательно при атрио-вентрикулярной блокаде II — III степеней и выраженной сердечной недостаточности. Короткодействующие дигидропиридины скомпроментированы в отношении увеличения осложнений ИБС; целесообразно их применение только для купирования гипертонических кризов.

**Основные антагонисты кальция,  
используемые в Российской Федерации**

Препарат	Дозы мг/сут (кратность приема в сутки)
Нифедипин-GITS (медленно высвобождающаяся субстанция нифедипина)	30—120 (1)
Амлодипин	2,5 (1)
Фелодипин	2,5—20 (1)
Лацидипин	2—4 (1)
Верапамил	120—480 (2)
Верапамил-ретард	240 (1)
Дилтиазем	180—360 (2—3)

**Ингибиторы АПФ** (табл. 11) — эталонный класс антигипертензивных препаратов с позиций доказанных органопротективных свойств. Убедительно продемонстрирована способность ингибиторов АПФ вызывать регресс гипертрофии левого желудочка и предотвращать развитие левожелудочковой дисфункции (исследования SOLVD, TRACE, SAVE, AIRE). Кроме того, ингибиторы АПФ представляют собой единственный класс антигипертензивных препаратов с доказанными нефропротективными свойствами как при диабетической, (исследования EUCLID, ABCD), так и при “недиабетических” нефропатиях (исследования AIPRI, REIN, AASK). В 2001 г. была доказана эффективность ингибиторов АПФ в профилактике повторных

Таблица 11

**Основные ингибиторы АПФ,  
применяемые в Российской Федерации**

Препарат	Дозы мг/сут (кратность приема в сутки)
Каптприл	25—150 (2—3)
Эналаприл	5—40 (1—2)
Периндоприл	4—8 (1)
Фозиноприл	10—40 (1)
Квинаприл	5—80 (1)
Трандолаприл	1—4 (1)

инсультов (исследование PROGRESS). Способность ингибиторов АПФ предотвращать развитие тяжелой ИБС и сердечной недостаточности у больных с несколькими факторами риска ИБС продемонстрирована в исследовании HOPE.

Ингибиторы АПФ предпочтительны при сердечной недостаточности, асимптоматической дисфункции левого желудочка, перенесенном инфаркте миокарда. Абсолютным показанием к назначению ингибиторов АПФ является диабетическая нефропатия с АГ.

Противопоказаниями к назначению ингибиторов АПФ являются беременность, гиперкалиемия ( $> 5,5$  мэкв/л) и выраженная гиперкреатининемия. Следует помнить, что ингибиторы АПФ противопоказаны при двустороннем стенозе почечных артерий, в том числе атеросклеротическом (так называемой ишемической болезни почек). Первое назначение ингибиторов АПФ может стать причиной ухудшения почечной функции у пожилых больных с недиагностированным атеросклеротическим стенозом почечных артерий.

Самый частый побочный эффект ингибиторов АПФ — кашель, может быть устранен при назначении другого класса препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему — **блокаторов рецепторов ангиотензина II** (табл. 12). Показания и противопоказания к назначению этого класса препаратов в целом сходны, однако данных по применению блокаторов рецепторов ангиотензина II меньше (в частности, не доказана их эффективность при сердечной недостаточности). Продемонстрированы нефропротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II на ранней (исследование IRMA II) и поздней (исследование IDNT) стадиях диабетической нефропатии. Впервые проведенное исследование, посвященное сравнению отдаленных результатов терапии блокатором рецепторов ангиотензина II (лозартан) и бета-адреноблокатором

Таблица 12

**Основные блокаторы рецепторов ангиотензина II,  
используемые в Российской Федерации**

Препарат	Дозы мг/сут (кратность приема в сутки)
Лозартан	25—100 (1—2)
Валсартан	80—320 (1)
Ирбесартан	150—300 (1)
Телмисартан	40—80 (1)
Эпросартан	600—800 (1)



(атенолол), показало преимущества лозартана, особенно заметные у больных сахарным диабетом (исследование LIFE, 2002). Промонстрировано благоприятное влияние представителей этого класса препаратов (лозартан, эпросартан) на обмен мочевой кислоты (урикозурическое действие).

Единственным установленным показанием для применения **альфа-адреноблокаторов** (табл. 13) является доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в качестве возможных — нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия. Переносимость их снижена за счет характерного побочного эффекта — ортостатической гипотензии. Результаты исследования ALLHAT (2000), в котором монотерапия доксазозином приводила к увеличению частоты вновь возникших случаев сердечной недостаточности, указывают на нецелесообразность монотерапии альфа-адреноблокаторами.

Таблица 13

**Основные альфа-адреноблокаторы, используемые в Российской Федерации**

Препарат	Дозы мг/сут (кратность приема в сутки)
Доксазозин	1—16 (1)
Празозин	0,5—20 (2—3)

Единственный зарегистрированный в Российской Федерации препарат с **комбинированным альфа- бета- блокирующим действием** (карведилол), в отличие от бета-адреноблокаторов, не вызывает увеличения общего периферического спототивления. Суточная доза карведилола колеблется от 12,5 мг до 50 мг/сут; назначается однократно.

Препараты центрального действия (табл. 14) в настоящее время вновь стали широко использоваться для лечения АГ. Антигипертензивный эффект этих препаратов связан с устранением гиперактивности симпатической нервной системы. Современные антигипертензивные

Таблица 14

**Антигипертензивные препараты центрального действия, зарегистрированные в Российской Федерации**

Препарат	Дозы мг/сут (кратность приема в сутки)
Клонидин	0,2—1,2 (2—3)
Метилдопа	500—3000 (2)
Моксонидин	2—4 (1—2)
Рилменидин	1—2 (1—2)

препараты центрального действия (моксонидин, рилменидин) являются селективными агонистами имидазолиновых рецепторов I типа. Среди показаний к назначению агонистов имидазолиновых рецепторов — метаболический синдром и сахарный диабет.

Монотерапия АГ эффективна не более чем у 1/3 больных. Эффективная комбинированная терапия АГ подразумевает применение препаратов различных классов с различным механизмом действия (табл. 15). Комбинация препаратов с одинаковым механизмом действия нежелательна. При АГ II—III степеней рациональные комбинации антигипертензивных препаратов могут быть использованы уже на начальном этапе антигипертензивной терапии.

Таблица 15

### Комбинированная терапия АГ

Предпочтительные комбинации
диуретик + $\beta$ -адреноблокатор
диуретик + ингибитор АПФ (или блокатор рецепторов ангиотензина II)
антагонист кальция (длительно действующий дигидропиридин) + $\beta$ -адреноблокатор
антагонист кальция + ингибитор АПФ
$\alpha_1$ -адреноблокатор + $\beta$ -адреноблокатор
Менее предпочтительные комбинации
антагонист кальция + диуретик
$\beta$ -адреноблокатор + ингибитор АПФ
Нежелательные комбинации
$\beta$ -адреноблокатор + верапамил или дилтиазем
антагонист кальция + $\alpha_1$ -адреноблокатор

## 4. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА

В связи с значимостью роли гипер- и дислиппротеинемии как фактора риска развития ИБС целесообразность активной коррекции нарушений метаболизма холестерина и его эфиров не вызывает сомнения.

Интерпретация показателей обмена холестерина проводится с учетом концентраций так называемых “атерогенных” фракций (прежде всего, ЛПНП) и “антиатерогенных фракций” (ЛПВП). В таблице 16 приведены подходы к интерпретации показателей липопротеинового спектра крови (рекомендации Национальной образовательной программы США по холестерину (NCEP), 2001).



## Интерпретация показателей обмена холестерина

Концентрации липопротеинов (мг/дл)	Интерпретация
<i>ЛПНП</i>	
< 100	оптимальный
100—129	близкий к оптимальному
130—159	пограничный
160—189	высокий
> 190	очень высокий
<i>Общий холестерин</i>	
< 200	желательный
200—239	пограничный
> 240	высокий
<i>ЛПВП</i>	
< 40	низкий
> 60	оптимальный

Целесообразность активной антигиперлипидемической терапии проводится с учетом наличия сопутствующих факторов риска (табл. 17).

Таблица 17

**Подходы к применению антигиперлипидемических препаратов  
с целью первичной профилактики**

Факторы риска	Риск ИБС в течение 10 лет	Концентрация ЛПНП	
		Когда обсуждать терапию	Целевой уровень
2 и более	> 20%	> 100 мг/дл	< 100 мг/дл
	10—20%	≥ 130 мг/дл	< 130 мг/дл
	< 10%	≥ 160 мг/дл	< 130 мг/дл
0 — 1	< 10%	≥ 190 мг/дл	< 160 мг/дл

Основная цель антигиперлипидемической стратегии — снижение плазменных концентраций атерогенных фракций холестерина за счет уменьшения их образования или увеличения их утилизации. Выделяют несколько компонентов антигиперлипидемической стратегии:

- коррекция диеты;
- использование секвестрантов желчных кислот;

- назначение никотиновой кислоты;
- применение фибратов;
- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

## ДИЕТА

Модификация диеты с целью снижения плазменных концентраций атерогенных фракций холестерина — один из самых широко обсуждаемых методов борьбы с гиперлиппротеинемией. Для жителей Европы и Северной Америки определенным эффектом в коррекции гиперлипотеинемии являются следующие подходы к изменению пищевого рациона:

- увеличение потребления картофеля, риса и рыбы;
- использование растительных масел (в том числе оливкового).

Широко проводимая рекламная компания пищевых продуктов, содержащих низкие концентрации холестерина, не имеет оснований, поскольку зависимость между употреблением холестерина с пищей и концентрацией атерогенных фракций липопротеинов практически отсутствует. Практически лишено смысла и ограничение потребления кофе в связи с якобы имеющимся у этого напитка неблагоприятным влиянием на обмен холестерина.

Польза увеличения потребления фруктов и овощей продемонстрирована в контролируемом исследовании Oxford Fruit and Vegetable Study (2002). В группе, получавшей большое количество фруктов и овощей, наблюдалось более выраженное снижение САД и ДАД, а также увеличение плазменных концентраций так называемых антиоксидантов (аскорбиновая кислота,  $\alpha$ -,  $\beta$ - каротины). Однако благоприятного влияния на содержание атерогенных фракций липопротеинов продемонстрировано не было.

В последние годы обсуждается значимость так называемого “французского парадокса” — снижения смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы в некоторых странах (в том числе во Франции), где население придерживается так называемой “средиземноморской диеты”, включающей в себя значительное количество продуктов, приготовленных на растительном (в том числе оливковом масле) и умеренно увеличенное потребление алкоголя. Благоприятное действие “средиземноморской диеты”, в особенности увеличения потребления полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в рыбе и растительных маслах, на показатели обмена холестерина было продемонстрировано в контролируемом исследовании Lyon Diet Heart Study (2001).

Если целесообразность рекомендации пациентам увеличить употребление растительных масел и рыбы практически не вызывает

сомнения, то антиатерогенный эффект потребления умеренных доз алкогольных напитков до сих пор остается предметом споров. Следует подчеркнуть, что компонентом “средиземноморской диеты” является только определенный тип алкогольных напитков — красные вина, антиатерогенный эффект которых сегодня объясняется не столько собственно этанолом, сколько содержащимися в них полифенолами. Благоприятное влияние этилового спирта на метаболизм холестерина убедительно не продемонстрировано. Кроме того, в Российской Федерации — стране, где злоупотребление алкоголем в течение многих веков представляет собой одну из основных медико-социальных проблем, врачебные рекомендации регулярного употребления этанол-содержащих напитков могут принести больше вреда, нежели пользы.

В целом, все методы модификации диеты отличаются недостаточной эффективностью, а приверженность больных строго ограниченными пищевыми рационами низка. В связи с этим медикаментозные методы коррекции гиперлипотеинемии, как и других факторов риска болезней сердечно-сосудистой системы, имеют существенно большее значение.

## СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Представители — холестирамин и холестипол. Механизм действия — связывание желчных кислот в кишечнике и усиление их синтеза печенью из холестерина.

Неохотно принимаются больными в связи с неприятным вкусом, кроме того, эффективность их невелика. Назначение обосновано только в сочетании со статинами.

## НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

В настоящее время существует несколько препаратов никотиновой кислоты (никотинамид, эндурацин, ниацин), эффективность и безопасность некоторых из них (ниацин) убедительно продемонстрирована, по крайней мере, в сочетании со статинами.

Антигиперлипидемическое действие никотиновой кислоты определяется угнетением синтеза триглицеридов в печени и секреции ЛОНП, а также торможением липолиза в жировой ткани.

Возможности применения никотиновой кислоты в значительной степени лимитируются большим числом побочных эффектов: диспепсией, покраснением кожи, выраженным зудом, гиперурикемией (вплоть до развития типичной подагры), гипергликемией (возможно развитие сахарного диабета), лекарственным гепатитом.

## ФИБРАТЫ

Ранее представлялись весьма перспективными антигиперлипидемические препараты. Представители — безафибрат, клофибрат, фенофибрат, ципрофибрат, этофибрат. Большее распространение получили в США; в большинстве европейских стран применяются реже.

Механизм действия — активация липопротеинлипазы, локализованной на эндотелии сосудов (особенно в мышцах) и усиление катаболизма ЛПНП и триглицеридов.

Данный класс антигиперлипидемических препаратов несколько сомпроментирован большим числом серьезных побочных эффектов — выраженным гепатотоксическим действием (увеличение активности АСТ и АЛТ), повышением литогенности желчи (с развитием холелитиаза), диспепсическими явлениями, способностью провоцировать развитие миопатического синдрома вплоть до массивного рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью (ранний признак — повышение активности КФК). Серьезным недостатком фибратов является также невозможность комбинации с другими антигиперлипидемическими препаратами. Сочетанное применение статинов и фибратов недопустимо; возможна суммация серьезных побочных эффектов (поражения печени и миопатий). Кроме того, фибраты неблагоприятно влияют на другие факторы риска ИБС, например, усиливают гипергомоцистеинемию.

По данным ВОЗ, один из первых представителей этого класса препаратов — клофибрат значительно увеличивал смертность по сравнению с группой плацебо. Вместе с тем эти препараты предпочтительны при определенном типе дислипидемии — гипертриглицеридемии в сочетании с низкими концентрациями ЛПВП. В крупном исследовании VA-HIT продемонстрирована эффективность и безопасность гемфиброзила при данном варианте дислипидемии.

Таким образом, в настоящее время единственным установленным показанием к назначению фибратов можно считать гипертриглицеридемию в сочетании с низкими плазменными уровнями ЛПВП. Назначение фибратов в комбинации с статинами, несмотря на возможное увеличение антигиперлипидемического эффекта, нежелательно.

## СТАТИНЫ

Самый “молодой” класс антигиперлипидемических препаратов, эффективность и безопасность которого, в целом, четко определены. Эффективность статинов в профилактике осложненных форм ИБС и, следовательно, сохранении здоровья и удовлетворительного каче-

ства жизни населения трудоспособного возраста сегодня представляется настолько убедительной, что в некоторых европейских странах (в частности в странах Скандинавии) затраты больного на приобретение статинов полностью возмещаются из бюджета государства.

Механизм действия статинов связан с блокадой одного из ферментов синтеза холестерина — гидроксиметил-глутарил-коэнзим А — редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). При этом не только уменьшается образование холестерина, но и блокируются дополнительные пути метаболизма мевалоната (одного из промежуточных продуктов биосинтеза холестерина), в результате чего получают субстанции, способные активировать факторы экспрессии провоспалительных хемокинов. Блокадой синтеза (и дальнейшего метаболизма) мевалоната в настоящее время объясняют широко обсуждаемый прямой противовоспалительный эффект статинов.

Сегодня статины — объект интенсивного изучения в крупных контролируемых исследованиях; продолжаются и экспериментальные работы, направленные на поиск новых положительных эффектов этого класса препаратов. Однако уже известные результаты клинических испытаний позволяют рассматривать статины как абсолютно необходимый компонент ведения больного ИБС.

### **Первичная профилактика ИБС**

Эффективность статинов в первичной профилактике продемонстрирована в исследованиях WOSCOPS и AFCAPS/TexCAPS. В исследование WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) включено 6595 мужчин в возрасте от 45 до 64 лет, не имевших симптомов ИБС и не перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Средний уровень холестерина в исследуемой группе составлял 272 мг/дл. Срок наблюдения — 5 лет.

Частота нефатального ИМ и смерти от ИБС у больных, получавших правастатин, была на 31% ниже, чем в группе плацебо ( $P < 0,001$ ). При применении правастатина смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилась на 32%, общая смертность — на 22%.

Таким образом, у больных со стойкой гиперлипидемией назначение статинов представляется вполне обоснованным и при отсутствии симптомов ИБС.

### **Вторичная профилактика ИБС**

Представления о статинах как о наиболее эффективном классе антигиперлипидемических препаратов сформировались после публикации результатов ряда контролируемых клинических испытаний, продемонстрировавших значительное снижение частоты ОИМ и сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС, особенно очевидное

в группе пациентов, уже перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ). Одним из первых контролируемых клинических испытаний, обосновавшим необходимость широкого внедрения статинов в клиническую практику, стало знаменитое исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study).

В исследование 4S было включено 4444 больных с повышенными концентрациями атерогенных фракций холестерина, перенесших инфаркт миокарда или страдавших доказанной ИБС. Средняя продолжительность наблюдения составила 5,4 года.

Оказалось, что:

- в группе, получавшей симвастатин, наблюдались **30% снижение общей смертности**, 42% уменьшение частоты фатального и нефатального ИМ;
- смертность от ИБС снизилась на 37%; в группе, получавшей симвастатин, также уменьшилась частота инсультов (на 30%) и процедур реваскуляризации (на 37%).

**Таким образом, результаты исследования 4S позволяют рекомендовать назначение статинов всем больным с дис- и гиперлиппротеинемией, страдающим ИБС и/или перенесшим ОИМ.**

Позже польза от назначения статинов больным, перенесшим ОИМ, была многократно подтверждена. Так, в контролируемом исследовании CARE (Cholesterol and Recurrent Events) у больных с гиперхолестеринемией, в т.ч. повышенной концентрацией ЛПНП, перенесших ИМ, правастатин снижал риск повторного ИМ и смерти от ИБС на 24%; риск инсульта — на 31%.

Исследование AVERT (Atorvastatin Versus Revascularization Treatment) было спланировано с достаточно смелой целью — сопоставить эффективность статина и реваскуляризации у больных ИБС с подтвержденным при коронарографии стенозом хотя бы одной коронарной артерии более чем на 50%, то есть у тех пациентов, где преимущества интервенционных процедур кажутся очевидными. Однако убедительных преимуществ реваскуляризации перед статином продемонстрировано не было, более того, была подтверждена высокая эффективность аторвастатина — при применении этого препарата риск осложнений ИБС снижался на 36%.

В настоящее время многие фармацевтические компании производят статины, различающиеся между собой по фармакокинетике (табл. 18). Правастатин считается более безопасным с точки зрения гепатотоксичности (особенно водорастворимая форма — правахол), поскольку не метаболизируется печеночным цитохромом CYP450 (изоформа 3A4).



## Фармакокинетические свойства статинов

Название препарата	Суточная доза (мг)	Всасывание (%)	Почечная экскреция (%)	Тип растворимости
Ловастатин	20—80	31	30	Липофильный
Симвастатин	5—80	60—85	13	Липофильный
Правастатин	10—40	35	60	Гидрофильный
Флувастатин	20—80	98	6	Гидрофильный
Аторвастатин	10—80	Данных нет	2	Липофильный
Церивастатин	0,2—0,3	Данных нет	24	Данных нет

Основные побочные эффекты статинов — гепатотоксическое действие и возможность развития миопатического синдрома.

**Гепатотоксическое действие** проявляется увеличением активности печеночных трансаминаз. По данным контролируемых исследований, значительное ( $> 3N$ ) повышение активности печеночных трансаминаз наблюдалось у около 1% больных. Показанием к отмене статина является развитие выраженного синдрома цитолиза; в дальнейшем следует обсуждать терапию другим статином в более низких дозах. Контрольное определение активности печеночных ферментов следует проводить спустя 6 и 12 нед с момента начала лечения статином; в дальнейшем — каждые 6 мес.

Проявления **миопатического синдрома** отличаются большим разнообразием: от асимптоматичного повышения активности КФК до мышечной слабости и миалгий. Выраженный рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью — крайне редкое осложнение, как правило, не являющееся результатом собственно применения статина, а провоцируемое использованием недопустимых комбинаций ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы с другой группой препаратов.

**Риск рабдомиолиза повышается при:**

- комбинации статина с циклопорином А (сочетание этих препаратов часто применяется у больных, перенесших трансплантацию сердца или почек);
- назначении эритромицина больному, получающему статины (следует выбирать другие классы антибиотиков).

Риск острого рабдомиолиза высок при комбинации статина с фибратом.

При применении статинов чаще всего отмечаются слабо выраженные боли в мышцах шеи и верхнего плечевого пояса. Как правило, с течением времени эти симптомы исчезают.

Реже наблюдаются проходящие тошнота и головная боль. Следует подчеркнуть, что частота и опасность побочных эффектов статинов в настоящее время представляются не столь высокими, что не исключает необходимость тщательного мониторинга переносимости у каждого больного. Единственным обстоятельством, пока ограничивающим широкое применение статинов в Российской Федерации — высокая стоимость лечения в сочетании с необходимостью длительного (зачастую пожизненного) применения). Вместе с тем результаты нескольких сравнительных исследований свидетельствуют от том, что назначение более дешевых дженериков статинов, произведенных в Индии и странах Восточной Европы (наибольшее число генерических препаратов — у симвастатина), нежелательно, поскольку сопровождается значительно большим числом побочных эффектов при существенно меньшей эффективности.

Ближайшие перспективы применения статинов — острые коронарные синдромы и, по-видимому, хронические заболевания почек. Роль статинов в стабилизации уязвимой атеросклеротической бляшки и торможении прогрессирования хронической почечной недостаточности сегодня являются объектом изучения в крупных проспективных исследованиях.

## 5. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Практически у всех больных сахарным диабетом II типа — заболеванием, являющимся одной из наиболее значимых проблем для здравоохранения, наблюдаются признаки поражения сосудов — диабетическая макро- или микроангиопатия. Микрососудистые осложнения — диабетические нефропатия, ретинопатия и нейропатия являются одной из основных причин стойкой утраты трудоспособности в странах Европы и США.

Внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов, позволяющих достигать и поддерживать компенсацию сахарного диабета, значительно снизили частоту смерти от острых осложнений диабета (различные виды диабетических ком). Основную причину смерти больных сахарным диабетом (до 65%) в настоящее время составляют макрососудистые осложнения — инфаркт миокарда и инсульт.



Сахарный диабет, сам по себе являющийся фактором риска болезней сердечно-сосудистой системы, связанных с атеросклерозом, часто сочетается с другими метаболическими нарушениями — дислипотеинемией, ожирением, а также с АГ. Риск сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете настолько велик, что позволяет сегодня относить это заболевание не только в группу “эндокринологических”, но и “кардиологических” болезней.

**Контроль гликемии благоприятно влияет на атеросклеротический процесс при сахарном диабете, но не приводит к достоверному снижению частоты макрососудистых осложнений.** Реальность этого утверждения многократно доказана, в том числе в знаменитом проспективном исследовании UKPDS. Вместе с тем патогенетическая терапия сахарного диабета является принципиально важной, прежде всего, с позиции предупреждения развития микроангиопатии — диабетических нефропатии, нейропатии и ретинопатии.

В профилактике сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета большее значение имеет контроль ассоциированных факторов риска, целевые уровни которых представлены в табл. 19.

**Антигипертензивными препаратами выбора при сахарном диабете являются ингибиторы АПФ** или блокаторы рецепторов ангиотензина II. В исследовании IRMA2 продемонстрирована способность блокатора рецептора ангиотензина II (ирбесартана) предупреждать развитие протеинурической стадии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом с АГ и поражением почек, проявляющимся микроальбуминурией. У больных сахарным диабетом максимальный органопротективный эффект может быть достигнут при назначении средств, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в максимальных терапевтических дозах.

**При сахарном диабете абсолютно показана активная антигиперлипидемическая терапия; препаратами выбора являются статины.** При проведении анализа подгрупп больных сахарным диабетом, включенных в исследования 4S, LIPID и CARE, польза от назначения статинов оказалась более убедительной, чем у пациентов, не страдавших этим заболеванием.

**У больных сахарным диабетом крайне актуально снижение избыточной массы тела, в том числе медикаментозное.** В настоящее время существует несколько препаратов для лечения ожирения (орлистат, сибутрамин), которые будут подробнее рассмотрены в разделе “Метаболический синдром”.

**Больным сахарным диабетом надо рано назначать аспирин в дозе 81—325 мг/сут с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений.**

Применение аспирина при сахарном диабете являющемся про- тромбогенным состоянием, приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на 25%; в исследовании US Physicians' Health Study риск острого инфаркта миокарда в подгруппе больных сахарным диабетом уменьшился на 61% при назначении аспирина.

**Аспирин абсолютно показан:**

- с целью вторичной профилактики — больным с любыми формами макроангиопатии (инфаркт миокарда, аорто-коронарное шунтирование, инсульт, стенокардия, симптоматичный атеросклероз периферических артерий);
- с целью первичной профилактики — больным сахарным диабе- том из группы высокого риска (курение, ожирение, семейный анамнез ИБС, дислипотеинемия, возраст старше 30 лет, микроальбуминурия и протеинурия).

В 70-х гг. появились сообщения об увеличении смертности от инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом, получавших препараты сульфаниламочевин. В связи с этим эти препараты были на длительное время практически изъяты из применения. В дальней- шем неблагоприятное влияние препаратов сульфаниламочевин на те- чение ИБС при сахарном диабете подтверждено не было (в том числе и в исследовании UKPDS). В настоящее время общепризнанно, что контроль гликемии любыми группами лекарственных препаратов способствует снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета.

Таблица 19

**Целевые уровни факторов риска у больных сахарным диабетом**

Фактор риска	Значение
Уровень АД	
• без протеинурии	< 130/85 мм рт. ст.
• протеинурия > 1 г/сутки	< 125/75 мм рт. ст.
Глюкоза крови	
• натощак	5,1—6,5 ммоль/л
• постпрандиальная (пиковая)	7,6—9,0 ммоль/л
Гликированный гемоглобин	6,2—7,5%
Общий холестерин	< 5,0 ммоль/л
ЛПНП	< 3,0 ммоль/л

## 6. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Хорошо известно, что при воздействии сочетания факторов риска наблюдается существенное увеличение вероятности развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Показано, что некоторые факторы риска часто встречаются в устойчивых сочетаниях; для обозначения подобных состояний был предложен термин “метаболический синдром”, для диагностики которого в настоящее время разработаны четкие критерии (табл. 20).

Таблица 20

### Критерии диагноза метаболического синдрома (NCEP, 2001)

Фактор риска	Значение
Абдоминальное ожирение	Окружность талии
• мужчины	> 102 см
• женщины	> 88 см
Триглицериды	≥ 150 мг/дл
ЛПВП	
• мужчины	< 40 мг/дл
• женщины	< 50 мг/дл
АД	≥ 130/85 мм рт. ст.
Глюкоза натощак	10—125 мг/дл

В 60-х гг. E. Samus впервые выделил метаболический трисиндром (сахарный диабет, гипертриглицеридемия, подагра); спустя 20 лет G.M. Reaven (1988) предложил термин “метаболический синдром X”, включавший в себя инсулинрезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, дис- и гиперлипопротеинемии, гипертриглицеридемии и АГ. Некоторые из компонентов метаболического синдрома X были объединены N.M. Kaplan (1989) в понятие “смертельный квартет” (абдоминальное ожирение, нарушенная толерантность к глюкозе, артериальная гипертония, гипертриглицеридемия). В 1998 г. появился термин “синдром Z”, включавший в себя “смертельный квартет” и синдром апноэ во сне.

**Пусковым фактором развития метаболического синдрома, как правило, является инсулинрезистентность.** Часть больных генетически предрасположены к инсулинрезистентности, проявлению метаболического синдрома способствуют приобретенные факторы, главным из которых является абдоминальное ожирение.

Роль абдоминального ожирения как ведущего патогенетического звена метаболического синдрома, сопровождающегося существенным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловило возрастающий интерес к этому не самому значимому фактору риска атеросклероза.

Диагностика ожирения осуществляется на основании ряда общепринятых диагностических тестов, среди которых чаще применяется **индекс массы тела (масса тела (кг) / рост (м<sup>2</sup>))**. Существует следующая градация значений индекса массы тела:

- 15 — 19,9 кг/м<sup>2</sup> — недостаточная масса тела;
- 20 — 24,9 кг/м<sup>2</sup> — нормальная масса тела;
- 25 — 29,9 кг/м<sup>2</sup> — избыточная масса тела;
- 30 — 39,9 кг/м<sup>2</sup> — ожирение;
- > 40 кг/м<sup>2</sup> — выраженное ожирение.

Принципиально важным является также определение типа ожирения. С этой целью используется **индекс талия / бедро**, вычисляющийся как отношение наименьшей окружности, измеренной ниже грудной клетки над пупком, к наибольшей окружности, измеренной на уровне ягодиц. Исходя из значений индекса талия / бедро, выделяют несколько типов ожирения:

- < 0,8 — гиноидный (бедренно-ягодичный) тип;
- 0,8—0,9 — промежуточный;
- > 0,9 — андроидный (абдоминальный).

**Признаком метаболического синдрома является висцеральное ожирение.** Коррекция ожирения сопровождается благоприятным влиянием и на другие компоненты метаболического синдрома, в том числе снижением АД, устранением инсулинрезистентности и нормализацией показателей обмена холестерина.

Немедикаментозные методы коррекции ожирения важны, однако эффективность их невелика (за исключением увеличения физической активности). Кроме того, большинство пациентов оказываются не в состоянии придерживаться жестких диет. В связи с этим в настоящее время ведущее место в лечении ожирения отводится медикаментозным методам.

**Первый подход к медикаментозному лечению ожирения — применение блокатора желудочно-кишечных липаз (орлистат).** Блокада желудочно-кишечных липаз приводит к снижению всасывания жиров и холестерина в кишечнике. Эффективность орлистата подтверждена рядом контролируемых исследований; продемонстрировано благоприятное влияние этого препарата на инсулинрезистентность и АД. Орлистат — не только высокоэффективный, но и безопасный препарат, поскольку не всасывается в кишечнике и, следовательно, не оказывает

**системных эффектов.** При применении орлистата может отмечаться стеаторея. Орлистат эффективен только при длительном применении. Единственным фактором, лимитирующим распространение этого препарата в Российской Федерации, является высокая стоимость.

Идея медикаментозного подавления аппетита с целью коррекции избыточной массы тела впервые возникла в 60-е гг. Результатом моды на “хрупкое” телосложение стало появление **анорексигенов центрального действия.** Первый представитель этой группы, аминорекс, по химической структуре сходный с адреналином и эфедрином, был изъят из применения в связи с отмеченной к 1967 г. “эпидемией” первичной легочной гипертензии, в качестве пускового фактора которой обсуждался этот препарат. В 1981 г. способность провоцировать развитие первичной легочной гипертензии была отмечена у другого препарата этого класса — фенфлюрамина. Позже роль анорексигенов центрального действия в развитии первичной гипертензии была подтверждена в крупном исследовании Primary Pulmonary Hypertension Study (1992 — 1994). У большинства больных процесс поражения легочных сосудов продолжал прогрессировать и после отмены препарата. Кроме того, при применении препаратов, подавляющих аппетит, также наблюдалось развитие клапанных проков сердца. В 1997 г. анорексигены центрального действия были запрещены в США.

Механизм развития легочной гипертензии, индуцированной анорексигенами, представляется не вполне ясным: показано, что данные препараты вызывают спазм резистивных легочных сосудов за счет блокирования калиевых каналов гладкомышечных клеток меди. Кроме того, у данных больных наблюдался дефицит базальной продукции NO.

Новая страница в истории анорексигенов центрального действия была открыта с появлением сибутрамина — препарата центрального действия, являющегося ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина. Эффективность сибутрамина продемонстрирована в нескольких контролируемых исследованиях, при этом отмечено благоприятное влияние на другие компоненты метаболического синдрома.

Давно отмечена **связь компонентов метаболического синдрома (в частности избыточной массы тела и АГ) с нарушением обмена мочевой кислоты.** М.П. Кончаловский объединял ожирение, подагру и АГ в “артритический диатез”. Роль нарушений обмена мочевой кислоты в развитии болезней сердечно-сосудистой системы, связь гиперурикемии с АГ и ожирением рассматривалась в работах Г.Ф. Ланга, А.Л. Мясникова, Е.М. Тареева. Однако в настоящее время нарушение обмена мочевой кислоты не включается большинством авторов

в понятие “метаболический синдром”, поскольку значимость гиперурикемии как фактора риска болезней сердечно-сосудистой системы не подтверждена рядом крупных проспективных исследований, в частности Фремингенским (табл. 21).

Таблица 21

**Уровень мочевой кислоты как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы: “за” и “против”**

“ЗА”		“ПРОТИВ”	
Исследование	Описание и результат	Исследование	Описание и результат
Chicago Heart Association Detection Project, 1979	7804 мужчин и женщин в возрасте 45—64 года. В течение 5 лет наблюдения было показано, что уровень мочевой кислоты связан с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью от ИБС у женщин, но не у мужчин	Framingham Heart Study, 1985	В течение 26-летнего наблюдения за 5019 мужчинами и женщинами в возрасте 30—62 лет независимой связи между уровнем мочевой кислоты и сердечно-сосудистой заболеваемостью не выявлено
Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1996 (SHEP)	У 4736 мужчин и женщин старше 60 лет с АГ в течение 4,5-летнего наблюдения уровень мочевой кислоты оказался значимо связан с нефатальным инфарктом миокарда и смертью от ИБС	European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly, 1991	822 мужчин и женщин (старше 60 лет) получали лечение гидрохлортиазидом и триамтереном или плацебо. Продолжительность наблюдения составляла 5 лет. Связи между исходным уровнем мочевой кислоты и сердечно-сосудистой заболеваемостью и общей смертностью не продемонстрировано



Вместе с тем несмотря на противоречивость эпидемиологических данных, целесообразность раннего выявления и коррекции нарушений обмена мочевой кислоты у больных метаболическим синдромом и в популяции в целом не подлежит сомнению, прежде всего с учетом риска развития хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита, могущего увеличивать выраженность АГ. Кроме того, возможность провокации приступа подагры или острой мочекислой нефропатии следует учитывать при выборе антигипертензивного препарата (наибольшую опасность в этом отношении представляют диуретики).

## 7. КУРЕНИЕ

Табакокурение является основной причиной хронических obstructивных болезней легких (до 80% всех случаев в США) и рака легких. Кроме того, курение увеличивает риск развития злокачественных новообразований других локализаций, в том числе рака гортани, полости рта, пищевода и поджелудочной железы. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки также встречается у курильщиков. В ближайшие 50 лет табакокурение станет причиной 450 млн смертей в мире.

Курение представляет собой один из главных факторов риска атеросклероза. Механизм проатерогенного действия курения связан, прежде всего, с образованием большого количества перекисей и свободных радикалов кислорода под действием продуктов сгорания табака; при этом увеличивается интенсивность перекисного окисления ЛПНП.

**В настоящее время табакокурение рассматривается не как вредная привычка, а как хроническое заболевание, для лечения которого следует широко использовать фармакологические методы.**

Лишь немногим курильщикам удастся навсегда отказаться от курения. Однако около 70% среди 50 млн курящих американцев пытались бросить курить хотя бы однократно, а около 46% предпринимают подобные попытки ежегодно.

**Социально-экономические методы борьбы с курением**, включающие в себя систему штрафных санкций за курение в общественных местах (введена в Сингапуре), запрещение публичной рекламы табачных изделий, повышение цен на табачные изделия и размещение предупреждающих надписей на пачках сигарет обладают определенной эффективностью не только в стимуляции отказа от курения, но и в предупреждении развития этой привычки у молодых некурящих.

Известно, что распространенность курения в популяции определяется не только экономическими обстоятельствами, но и исторически сложившимися особенностями отношения к курению. Так, в России до Петра I к курившим табак применялись жестокие карательные меры; более распространенным курение стало после Петровских реформ. Александр II, будучи злостным курильщиком, издал указ, разрешающий курение в общественных местах, в том числе на улице. Компания по борьбе с курением в России в XX в. ограничивалась, в основном, мерами пропагандистского характера.

В течение последних 20 лет в Дании было отмечено увеличение смертности среди женского населения. Кроме того, в этой стране выявлено наибольшее по сравнению с другими европейскими государствами число курящих женщин (33%). Подобную тенденцию исследователи объясняют желанием женщин подражать привычкам королевы Маргариты II, популярной в обществе и являющейся злостной курильщицей.

Наиболее широко для лечения курения применяются **никотин-содержащие препараты**, применение которых повышает вероятность отказа от курения в 1,5—2 раза. Выбор типа никотин-содержащего препарата определяется предпочтениями пациента. Удобство пластыря состоит в возможности однократного применения (действует 16—24 ч), однако никотин-содержащие жевательная резинка и спрей позволяют более эффективно справиться с острой потребностью в никотине, хотя применять их приходится существенно чаще (каждые 2 ч). Кроме того, применение назального спрея напоминает акт курения.

**Препаратом первого ряда в лечении табакокурения является бупропион (Зибан, Glaxo Wellcome)**, первоначально использовавшийся в качестве антидепрессанта. Предполагается, что бупропион снижает концентрацию медиаторов, участвующих в формировании никотиновой зависимости, в ткани головного мозга.

Эффективность и безопасность бупропиона продемонстрирована в нескольких контролируемых исследованиях. Наибольшее количество отказавшихся от курения наблюдалось при сочетанном применении бупропиона с никотин-содержащими препаратами. В Российской Федерации этот препарат пока не зарегистрирован.

Многие пациенты сомневаются в пользе отказа от курения в связи с возможностью последующего увеличения массы тела. Подобным больным следует указать на несопоставимость пользы отказа от курения и вреда от избыточной массы тела, а также рекомендовать диету и достаточную физическую активность.



Так называемое “пассивное курение” (вредное воздействие табачного дыма на некурящих, находящихся в непосредственном контакте с курящими) представляет собой существенную медико-социальную проблему. Неблагоприятные эффекты пассивного курения приведены в табл. 22. Возможность причинения вреда окружающим может послужить существенным аргументом для убеждения больного отказаться от курения.

Таблица 22

### Неблагоприятные эффекты пассивного курения

Дети	Взрослые
Неоднократные госпитализации в связи с инфекциями дыхательных путей в течение первого года жизни	Рак легкого
Бронхиальная обструкция	Инфаркт миокарда
Инфекции среднего уха	Хроническая дыхательная недостаточность
Бронхиальная астма	Раздражение и воспаление глаз, слизистых носовых путей
Синдром внезапной смерти маленьких детей	Головные боли
	Кашель

## 8. НОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Число новых факторов риска постоянно увеличивается. Некоторые из них уже относятся в разряд доказанных и методы воздействия на них интенсивно разрабатываются.

### “ЛИПИДНЫЕ” ФАКТОРЫ РИСКА

Во многих проспективных эпидемиологических исследованиях выявлена положительная корреляция между сывороточными уровнями триглицеридов и частотой ИБС, однако их роль как независимых факторов риска подвергалась сомнению. Это связано с тем, что **гипертриглицеридемия** часто сочетается с другими факторами риска, в частности ожирением, сахарным диабетом, АГ. Кроме того, повышение уровня триглицеридов могут вызвать некоторые лекарственные средства, в том числе глюкокортикостероиды,  $\beta$ -адреноблокаторы, эстрогены. В последние годы были опубликованы результаты мета-анализов, которые свидетельствовали о том, что триглицериды все же являются независимым фактором риска ИБС. Если у больного с гипертриглицеридемией повышен уровень ЛПНП, то основное

внимание уделяют лечению гиперхолестеринемии. Препаратами выбора являются статины, которые оказывают умеренное гипотриглицеридемическое действие. Польза фармакотерапии изолированной гипертриглицеридемии не доказана, поэтому в подобных случаях большое значение имеют немедикаментозные методы — снижение массы тела, диета, физическая активность (тем более что повышение уровня триглицеридов часто является одним из компонентов метаболического синдрома).

**Важным фактором риска атеросклероза является снижение уровня ЛПВП.** В настоящее время установлено, что сами ЛВП состоят из нескольких субфракций (в частности ЛВП2, ЛВП3), которые теоретически могут быть использованы для оценки прогноза. В небольших исследованиях уровни отдельных компонентов ЛПВП позволяли с большей точностью оценивать риск, чем содержание ЛПВП в целом, однако в крупных проспективных исследованиях польза определения этих показателей не доказана (к тому же их анализ в обычной практике нереален).

В последнее десятилетие большое число исследований было посвящено изучению роли **липопротеина (а)** в атерогенезе. Недавно были опубликованы результаты мета-анализа проспективных исследований, подтвердивших значение липопротеина (а) как независимого фактора риска ИБС. Более того, существует точка зрения, что липопротеин (а) и ЛПНП усиливают действие друг друга. Кроме того, не ясно, следует ли снижать повышенный уровень липопротеина (а). Так, статины не оказывают существенного влияния на его содержание, но при этом являются стандартом гипохолестеринемической терапии. Среди современных липид-снижающих препаратов только никотиновая кислота вызывала умеренное снижение уровня липопротеина (а), что вряд ли может служить достаточным доводом в пользу более широкого ее применения.

## ГОМОЦИСТЕИН

Связь между повышением уровня гомоцистеина в плазме и атеросклерозом была отмечена еще в конце 60-х гг. XX в. Гомоцистеин — это аминокислота, образующаяся при катаболизме метионина, который происходит при участии витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Уровень гомоцистеина в крови повышается под влиянием различных факторов (как наследственных, так и приобретенных). Классическая форма гомоцистеинурии, обусловленная гомозиготным дефицитом цистатион-β-синтетазы, встречается редко, однако некоторые генные дефекты, вызывающие гипергомоцистеинемию

(например, мутация гена 5, 10-метилентетрагидрофолат редуктазы), более распространены в популяции. Развитию гипергомоцистеинемии способствуют также пожилой возраст, курение, недостаточное потребление витаминов группы В и фолиевой кислоты и некоторые заболевания, в частности почечная недостаточность. Возможные механизмы атерогенного действия гомоцистеина включают в себя повреждение эндотелия, усиление пролиферации гладкомышечных клеток и свертывания крови и др. Роль гомоцистеина в развитии ИБС и других проявлений атеросклероза достаточно убедительно доказана в многочисленных исследованиях. По данным мета-анализа, повышение уровня гомоцистеина в плазме на 5 мкмоль/л приводит к такому же повышению риска атеросклероза, как повышение уровня холестерина на 20 мг/дл (0,52 ммоль/л). В проспективном исследовании Homocysteine and Progression of Atherosclerosis выявлена прямая связь между высокими уровнями гомоцистеина и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. С целью снижения уровня гомоцистеина может быть использована фолиевая кислота, в том числе в комбинации с витаминами В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. Можно предположить, что увеличение потребления этих витаминов может привести к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. В настоящее время эта гипотеза изучается в ряде крупных исследований (NORVIT, WENBIT, SEARCH, PACIFIC). У больных терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом (популяция, в которой гомоцистеин как фактор риска атеросклероза имеет наибольшую силу), эффективность небольших доз фолиевой кислоты в коррекции гипергомоцистеинемии продемонстрирована в многоцентровом исследовании Vienna Multicenter Study.

## МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

В настоящее время все большее признание исследователей завоевывает воспалительная теория атеросклероза. Полагают, что наличие воспалительных изменений в атеросклеротической бляшке делает ее более уязвимой и повышает риск разрыва, который лежит в основе развития острого коронарного синдрома. Возможными причинами воспаления могут быть инфекционные агенты, прежде всего **Chlamydia pneumoniae** и **цитомегаловирус**. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что хроническая инфекция стенки артерий может способствовать атерогенезу. Так, подтверждением роли *C. pneumoniae* в атерогенезе могут служить следующие факты:

- результаты сероэпидемиологических исследований, продемонстрировавших высокую частоту маркеров хламидийной инфекции у больных атеросклерозом;
- наличие *S. pneumoniae* непосредственно в атеросклеротических поражениях;
- способность *S. pneumoniae* вызывать развитие или прогрессирование атеросклероза при интраназальной инокуляции у лабораторных животных;
- эффективность макролидных антибиотиков во вторичной профилактике коронарных осложнений в небольших контролируемых исследованиях.

Механизмы возможного атерогенного действия хламидий не установлены. Они могут включать в себя ускорение образования пенящихся клотков, повышение чувствительности стенки сосудов к повреждающему действию окисленных ЛНП, стимуляцию локальной системы свертывания в сосудистой стенке, образование белка теплового шока и др. Необходимо подчеркнуть, что этиологическое значение хламидии и других микроорганизмов в развитии атеросклероза или его осложнений не доказано, а применение противомикробных средств при этом заболевании пока может быть предметом только научных исследований.

Причиной воспаления могут быть и неинфекционные факторы, в том числе окислительный стресс, модифицированные липопротеины и гемодинамические изменения, вызывающие повреждение эндотелия. Одним из компонентов защитного ответа его являются увеличение экспрессии молекул и выброс хемокинов, которые вызывают адгезию моноклеарных клеток и их миграцию в субэндотелиальное пространство. Моноклеарные клетки выделяют различные цитокины, усиливающие клеточную инфильтрацию, и митогены, стимулирующие пролиферацию гладкомышечных клеток, которая является одним из компонентов атеросклеротического процесса. Кроме того, под действием воспалительных цитокинов увеличивается продукция коллагеназ и эластаз гладкомышечными клетками и макрофагами; эти ферменты могут вызвать разрушение внеклеточного матрикса, защищающего бляшку, что повышает ее уязвимость. Воспалительные медиаторы и клетки могут также прямо способствовать тромбообразованию, например, за счет активации тромбоцитов и свертывающего каскада. Таким образом, воспаление может иметь значение на разных этапах развития атеросклероза.

Наиболее надежным маркером воспаления считают уровень **C-реактивного белка**, который измеряют высокочувствительным

методом. Теоретически его повышение может указывать на наличие “нестабильных” бляшек. Роль С-реактивного белка как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний у “здоровых” людей подтверждена в нескольких проспективных исследованиях. Интерес к С-реактивному белку связан еще и с тем, что статины вызывают снижение его уровня независимо от их влияния на содержание ЛПНП. Основным показанием к назначению препаратов этой группы является повышение уровней общего холестерина и холестерина ЛНП, однако известно, что коронарные осложнения почти в половине случаев развиваются у пациентов без явной гиперлипидемии. Высказано предположение, что повышенный уровень С-реактивного белка может быть использован в качестве дополнительного критерия при решении вопроса о применении статинов с целью первичной профилактики. Эта гипотеза проверялась в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании AFCAPS/TexCAPS у 6605 мужчин и женщин. Длительная терапия ловастатином привела к снижению суммарного риска фатального и нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и внезапной сердечной смерти на 37% ( $p < 0,001$ ), а также вызвала уменьшение уровня С-реактивного белка на 14,8%. При этом эффективность статина отличалась в подгруппах больных, выделенных с учетом уровней холестерина ЛПНП и С-реактивного белка. Как и ожидалось, ловастатин давал эффект у больных с повышенным уровнем ЛПНП независимо от содержания С-реактивного белка. Однако он оказался эффективным и у больных с уровнем ЛНП ниже медианы, но повышенным содержанием С-реактивного белка. В то же время у больных с низкими уровнями ЛПНП и С-реактивного белка снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении ловастатином по сравнению с плацебо не выявили. Следует отметить, что проведенный анализ имел некоторые ограничения, а результаты его, по мнению самих авторов исследования, требуют подтверждения.

## ТРОМБОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Значение тромбоза в развитии острых коронарных осложнений не вызывает сомнения. Одним из важных механизмов тромбообразования является повышенная агрегация тромбоцитов, роль которой убедительно подтверждает высокий профилактический эффект аспирина и других антитромбоцитарных препаратов у больных инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. К числу факторов риска ИБС относят также фибриноген, фактор VII, ингибитор-1 активатора плазминогена, тканевый активатор плазминогена, фактор



Виллебранда, протеин С и антитромбин III. Многие из этих факторов обнаруживали при метаболическом синдроме. Широкое определение их в клинической практике нереально. К тому же польза подобных исследований сегодня имеет скорее теоретическое, чем практическое значение. Например, вопрос о профилактическом применении аспирина и непрямых антикоагулянтов решают исключительно на основании клинических показаний; при этом не учитывается наличие или отсутствие каких-либо лабораторных маркеров повышенного тромбообразования. Тем не менее, их дальнейшее изучение представляет несомненный интерес с точки зрения идентификации пациентов, которым показана та или иная антитромботическая терапия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление и борьба с факторами риска остаются приоритетной задачей в деятельности врача, польза от решения которой пока наиболее очевидна в кардиологии. Идеальное будущее, к которому должна стремиться каждая область клиники внутренних болезней, — расшифровка специфических факторов риска с созданием эффективных профилактических программ. Эффективная профилактика болезней важна не только в социальном, но и в экономическом отношении. По-прежнему актуальными остаются слова Н.И. Пирогова: “Будущее принадлежит медицине предохранительной. Эта наука, идя рука об руку с государственностью, принесет несомненную пользу человечеству.”

### КОНЦЕПЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА: РЕЗЮМЕ

- факторы риска — это факторы внешней и внутренней среды, не являющиеся этиологическими, но наличие которых существенно повышает риск развития заболевания и / или его осложнений;
- факторы риска заболевания могут быть установлены в ходе проспективных когортных исследований;
- медикаментозное и немедикаментозное воздействие на факторы риска лежит в основе первичной и вторичной профилактики болезней;
- на примере заболеваний сердечно-сосудистой системы очевидно, что воздействие на факторы риска должно быть комплексным и длительным, зачастую пожизненным;
- число новых факторов риска постоянно увеличивается, однако значимость их неодинакова;
- выявление, мониторинг и коррекция факторов риска является задачей врача общей практики