

## Медико-соціальний проект «Здоров'я без курення»

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

## Курение — важный фактор риска развития ревматоидного артрита

**О** существовании связи между серопозитивным ревматоидным артритом (РА) и курением известно давно. Курение является одним из главных факторов окружающей среды, играющих ведущую роль в развитии ряда заболеваний, прежде всего онкологических. Недавно были получены неоспоримые данные о том, что курение принимает участие в патогенезе некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как РА, системная красная волчанка, системная склеродермия, псориазический артрит, рассеянный склероз и болезнь Крона.

Под факторами риска понимают причины, явления, условия, повышающие вероятность возникновения и развития заболевания, его неблагоприятного течения и исхода. Принято различать внешние (средовые) и наследственные факторы риска. В последние годы наибольшее внимание уделяется курению, которое является причиной многих тяжелых заболеваний, приводящих к преждевременной смерти.

В патогенезе ревматических заболеваний существенную роль играют как генетические, так и внешние факторы. В качестве потенциальных этиологических агентов при РА и СКВ могут рассматриваться такие внешние факторы: курение, ожирение, использование экзогенных эстрогенов (оральные контрацептивы и гормонозаместительная терапия) и прием некоторых нутриентов.

В одной из ранних публикаций I.D. Mathews и соавт. (1973) сообщалось о взаимосвязи между курением, выработкой аутоантител, в том числе ревматоидного фактора (РФ), частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний и летальными исходами. Чуть позже, в 1990 г., финскими учеными также была доказана ассоциация между нарушением функции легких, курением и наличием РФ. В 1987 г. M.P. Vessey и соавт. описали связь между частотой госпитализаций по поводу обострения РА и курения сигарет, что было случайно выявлено при гинекологическом обследовании пациенток. С тех пор было проведено большое количество исследований. Например, популяционные исследования по типу «случай—контроль» в Норфолке (Англия) достоверно продемонстрировали, что курение связано с повышением риска развития РА.

Большой интерес представляет ретроспективное когортное исследование, в котором изучалась взаимосвязь курения и риска развития РА у 377 481 женщины, работающих в области социальной медицины. Из 7697 женщин, сообщивших о диагнозе РА, 3416 имели серопозитивный РА. При многомерном анализе с учетом возраста, национальности, образования, времени начала менструального цикла, количества беременностей, менопаузального статуса, применения гормонов, длительности курения выявлен выраженный повышенный риск развития РА ( $p < 0,01$ ) и, в частности, серопозитивного РА ( $p < 0,01$ ). У женщин, выкуривавших свыше 25 сигарет в день в течение более чем 20 лет, риск развития РА и серопозитивного РА составил 39 и 49% соответственно. С высоким риском возникновения РА у женщин ассоциировалась продолжительность, а не интенсивность курения.

Шведские исследователи также провели качественный анализ влияния сигаретного дыма на развитие РА. У 670 пациентов с данным заболеванием и 847 участников контрольной группы определяли наличие РФ и регистрировали

данные о курении. Сравнивали уровень заболеваемости РА у курящих, бывших курильщиков, когда-либо куривших и никогда не куривших. Курящие, бывшие курильщики и когда-либо курившие обоюбо пола имели повышенный риск развития серопозитивного РА. Для когда-либо куривших отношение шансов составило 1,7 у женщин (95% ДИ; 1,2-2,3) и 1,9 у мужчин (95% ДИ; 1,0-3,5). Повышенный риск был очевидным у куривших 6-9 сигарет в день на протяжении более 20 лет и оставался таковым в течение 10-19 лет после прекращения курения. Риск повышался с увеличением кумулятивной дозы никотина.

Обнаружена прямая связь между количеством выкуриваемых сигарет и высокой частотой развития АСРА-положительного (антитела к циклическому цитруллиновому пептиду) РА. Исследования, проведенные за последние 15-20 лет, установили,

особое внимание в последние годы в многочисленных работах уделено четкой взаимосвязи между наличием аллелей общего эпитопа (shared epitope — SE) и курением, поскольку табакокурение является фактором риска развития РА у носителей общих эпитопов. По результатам шведского исследования по типу «случай—контроль», связь между курением и РА строго обусловлена наличием аллелей общего эпитопа (SE) с 15-кратным повышением риска развития РФ- и АСРА-положительного РА среди курильщиков с двумя аллелями, с 7,5-кратным повышением риска РФ- и АСРА-положительного РА развития по сравнению с 2,5-кратным повышением риска среди курильщиков без SE аллелей.

Скрининг, проведенный среди населения в Финляндии, позволил выявить связь между наличием РФ и курением, однако заболеваемость РА не изучалась. В другом исследовании подчеркивалось,



И.Ю. Головач

Предпринимались также многочисленные попытки выяснить, как анамнез курения (длительность, возраст начала курения, интенсивность) влияет на развитие РА. Популяционное исследование по типу «случай—контроль», проведенное в США в 1994 г., показало, что женщины, с анамнезом курения  $\geq 20$  пачко-лет имеют значительно более высокий относительный риск развития РА по сравнению с никогда не курившими. В другом исследовании, проведенном среди медицинских работников женского пола, было выявлено, что курение  $\geq 25$  сигарет в день в течение более 20 лет ( $> 25$  пачко-лет) ассоциируется с повышенным риском развития РА. Интенсивность курения (количество сигарет в сутки), однако, не было связано с РА, поэтому был сделан вывод, что именно продолжительность курения, а не интенсивность, ассоциируется с повышенным риском РА.

Интересно, что повышенный риск развития РА сохраняется и после отказа от курения. Так, результаты проведенного шведскими учеными исследования свидетельствуют о том, что риск развития РА повышается после длительного курения ( $\geq 20$  лет при умеренной интенсивности) и может сохраняться в течение нескольких лет (от 10 до 20 лет) после отказа от курения.

Таким образом, повышенный риск заболевания РА возникает при длительном курении, а снижение риска возможно только через 10 лет после прекращения курения. РА характеризуется продукцией аутоантител, прежде всего АСРА и РФ. Данные о взаимосвязи длительности курения с повышенным риском заболевания могут свидетельствовать о том, что длительное курение с определенной интенсивностью приводит к устойчивым изменениям иммунного ответа и последующей продукцией антител клетками памяти, создавая и сохраняя таким образом патологическую продукцию антител. И только через определенное время (10-20 лет) иммунная система может «оправиться» от последствий курения.

Но если длительность курения существенно повышает риск развития РА, то интенсивность курения оказывает влияние на тяжесть течения заболевания. Клиническая оценка состояния пациентов в Университете штата Айова показала, что курение сигарет (более  $\geq 25$  пачко-лет) было в значительной степени связано с серопозитивностью, ранними эрозиями, выявляемыми при рентгенографии,

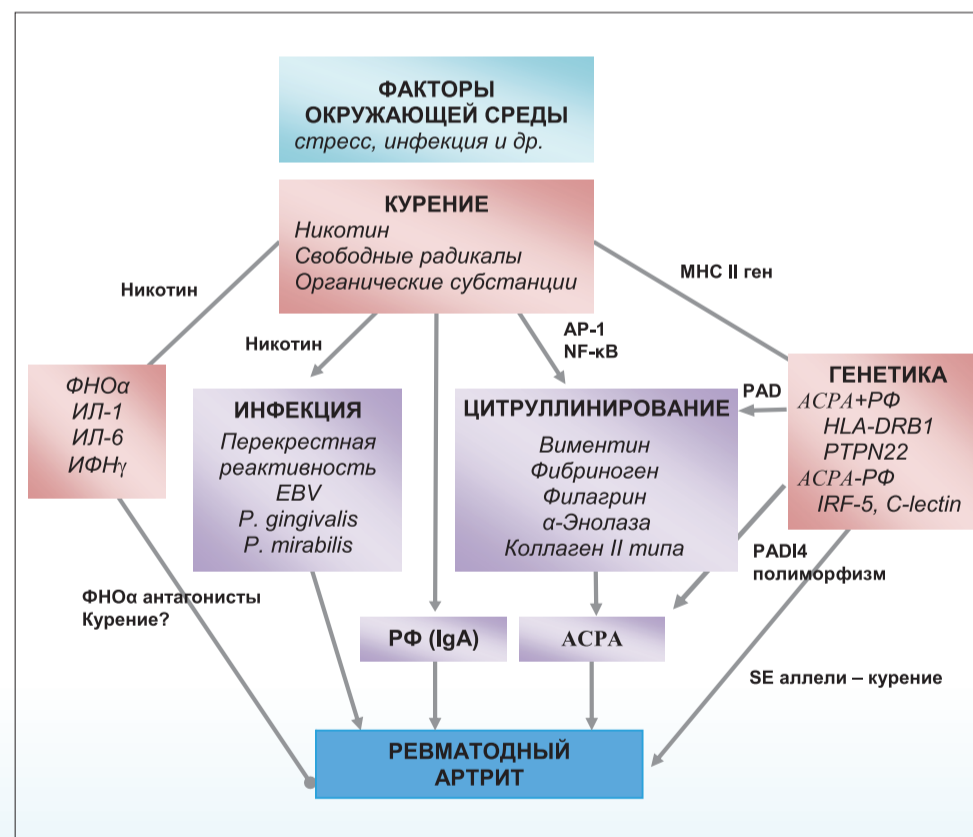


Рис. Комплексная роль курения в развитии РА

SE (shared epitope) — гены, кодирующие определенную белковую последовательность; AP-1 — активатор протеина-1; МНС II — major histocompatibility complex — большой комплекс гистосовместимости II класса; NF-κB — ядерный фактор каппа В; IRF-5 (interferon regulatory factor 5) — фактор регуляции интерферонов 5; EBV — вирус Эпштейна-Барр; PAD (peptidyl arginine deiminase) — пептидиларгининдеиминаза; РАДИ4 (gene of peptidyl arginine deiminase type 4) — ген пептидиларгининдеиминазы 4 типа; PTPN22 — protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22

что многие аспекты возникновения и течения РА (серопозитивность, тяжесть течения, степень прогрессирования, появление ревматических узелков) связаны с курением. В последние годы удалось установить патогенетические механизмы такой взаимосвязи и выдвинуть гипотезу этиопатогенеза РА. После сообщения P.K. Gregersen и соавт. в 1987 г. об ассоциации между «общими» аллелями HLA-DRB1 и риском развития РА наступил новый этап в понимании этиопатогенеза РА.

что курение обуславливает развитие только серопозитивных форм РА, предполагая, что два варианта болезни могут иметь различные патологические механизмы развития. Некоторые исследователи подтверждают наличие взаимосвязи между курением и РА, но только у женщин, однако множество других исследований противоречат этому факту. Большинство исследований указывают на то, что курильщики имеют повышенный риск развития серопозитивного, но не серонегативного РА.

Продолжение на стр. 24.



## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ НА ПІДСТАВІ ДОСВІДУ

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор,  
Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

### Курение — важный фактор риска развития ревматоидного артрита

Продолжение. Начало на стр. 23.

и ревматоидными узелками. Некоторые исследования указывают, что курение может увеличить риск внесуставных проявлений (появления ревматоидных узелков, интерстициальных заболеваний легких, ревматоидного васкулита).

В работе V.F. Manfredsdottir и соавт. (2006) постепенное увеличение активности заболевания наблюдалось от никогда не куривших и бросивших курить до теперешних курильщиков с наивысшими показателями количества опухших суставов и болевой шкалой у последней группы пациентов. При этом было установлено, что курение не влияло на рентгенологическое прогрессирование РА. В другом исследовании у пациентов с ранним РА курение ассоциировалось с увеличением активности и степени тяжести заболевания, несмотря на раннее начало лечения.

Недавние результаты исследований G. Westhoff и соавт. (2008) показали, что курение не влияет на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование, но при этом курильщики нуждаются в более высоких дозах болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов, что может указывать на снижение их эффективности из-за курения.

Несмотря на противоречивые данные, можно сделать вывод о неблагоприятном влиянии курения на течение РА, поэтому необходимо обращать внимание пациентов на положительные эффекты отказа от этой пагубной привычки.

Многочисленные популяционные исследования, проведенные в последние годы в разных странах, доказали, что курение связано с высокой частотой АСРА-положительного РА. Оценка случаев заболевания артритом (недифференцированным артритом и РА) указывает на то, что длительное воздействие табака повышает риск продукции АСРА лишь у носителей в SE-аллелей.

Курение не только ассоциировалось с АСРА-положительным РА, но также было признано фактором риска развития РА среди пациентов с носительством АСРА при раннем РА и фактором, влияющим на тяжесть болезни, ее активность и рентгенологическое прогрессирование. Курение также может рассматриваться как фактор риска развития РА среди пациентов с АСРА-положительным недифференцированным артритом.

В исследовании, проводившемся в рамках проекта EIRA, было установлено, что курение отвечает за цитруллинирование 35% белков при РА. Для каждого HLA-DRB1 генотипа SE курение с учетом интенсивности и длительности ассоциируется с повышенным риском АСРА-положительных РА ( $p < 0,001$ ). У людей с двумя копиями HLA-DRB1 SE, 55% АСРА-положительных РА было связано с курением.

Связь курения с АСРА-положительным РА наблюдалась только в контексте наличия аллелей SE и отсутствовала при SE-негативном РА, демонстрируя тем самым взаимодействие генотипа и окружающей среды: HLA-SE и курения. Эти данные легли в основу гипотезы, которую впервые сформулировал L. Klareskog и соавт. (2006), предположив, что курение может выступать специфическим триггером РА-специфических иммунных реакций, связанных с цитруллинированием белков, вызывая, возможно, цитруллинирование поврежденных клеток бронхоальвеолярного тракта. Привлекательность этой гипотезы состоит в том, что курение

может влиять не только на наличие, но и на характер продукции циклических цитруллинированных антител.

В исследовании L. Michou и соавт. изучалась ассоциация генетических факторов, курения и наличия аутоантител при семейном и спорадическом РА. Пациентам проводили генотипирование по аллелям HLA-DRB1 и полиморфизму RPN22-1858. IgM РФ и АСРА определяли методом ELISA. АСРА чаще выявлялись при наличии по крайней мере одного аллеля SE, чем в случае его отсутствия (82,5 и 68,4% соответственно;  $p = 0,01$ ), и при наличии аллеля HLA-DRB1\*0401 чаще, чем при его отсутствии (28,0 и 16,4% соответственно;  $p = 0,01$ ). Курение ассоциировалось с АСРА, но только при наличии SE. Кумулятивная доза курения коррелировала с титрами антител ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,04$ ). При наличии двух аллелей SE и аллеля 1858T отмечен высокий риск позитивности по АСРА, но не выявлена ассоциация между аллелями RPN22-1858, курением и позитивностью по антителам.

В исследовании Leiden Early Arthritis Clinic таким SE-аллелем, как HLA-DRB1\*0401, HLA-DRB1\*0404, HLA-DRB1\*0405 или HLA-DRB1\*0408, присвоен наивысший риск развития анти-CCP-антител, а взаимодействие курения и SE было самым высоким в случае HLA-DRB1\*0101 или HLA-DRB1\*0102 и HLA-DRB1\*1001 SE аллелей.

Таким образом, многочисленные исследования, проведенные за последние 20 лет, доказали, что курение сигарет связано с высоким риском развития РА как среди женщин, так и среди мужчин, а также с наличием антицитруллинированных антител и РА. У женщин, куривших более 20 лет, риск развития РА был повышен на 24-39%, а риск возникновения серопозитивного РА — на 30-49% в зависимости от количества выкуриваемых в течение дня сигарет. Доказана достоверная взаимосвязь между курением и степенью тяжести болезни, количеством эрозий, появлением ревматоидных узелков, в том числе при раннем РА. Кроме того, показана четкая корреляция между наличием HLA-DRB1 SE генотипа и развитием РФ- и АСРА-положительного РА, при этом риск развития последнего среди курящих с наличием двух аллелей SE по сравнению с никогда не курившими без аллелей SE возрастал более чем в 20 раз. Курение сигарет связано с более тяжелым прогрессирующим течением РА, высокой частотой внесуставных проявлений, а также с необходимостью применения более высоких доз болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов. Эти данные имеют важное значение и должны учитываться при разработке профилактических оздоровительных мер в общей популяции. Схематически роль курения в развитии РА представлена на рисунке.

Следовательно, чрезвычайно важно информировать пациентов об опасных последствиях курения, в частности о риске развития и прогрессирования РА. Кроме того, поскольку аутоиммунные заболевания являются общей причиной ускоренного развития атеросклероза из-за воспаления и приводят к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний, пациентам важно разъяснить, что отказ от курения так же важен в комплексном лечении РА, как назначение противоревматических препаратов, в т. ч. и биологического действия.

Список литературы находится в редакции.

## НОВИНИ МОЗ



### 31 травня в Україні відзначався Всесвітній день без тютюну

Щорічно 31 травня, починаючи з 1988 р., відзначається Всесвітній день без тютюну. Цього року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) для проведення заходу обрала тему «Втручання тютюнової промисловості».

У 2006 р. Україна ратифікувала Рамкову конвенцію ВООЗ із боротьби проти тютюну (РКБТ ВООЗ), у якій йдеться про необхідність виявляти пильність щодо будь-яких спроб тютюнової промисловості звести нанівещь зусилля, пов'язані з боротьбою проти тютюнопаління, та щодо необхідності поінформованості діяльність тютюнової промисловості, що має негативний вплив на протидію тютюнової залежності.

Останніми роками транснаціональні тютюнові компанії, які діють в Україні, докладають великі зусилля, намагаючись зупинити або уповільнити запровадження визначених РКБТ ВООЗ ефективних заходів щодо зменшення споживання тютюнових виробів. Проте, незважаючи на спроби, деякі заходи будуть запроваджені найближчим часом: у вересні планується усунення тютюнової реклами з місць торгівлі, з жовтня на цигаркових пачках з'являться зображення наслідків тютюнопаління.

24 травня Верховна Рада України ухвалила в другому читанні законопроект «Про внесення змін до деяких законів України щодо вдосконалення окремих положень про обмеження місць куріння тютюнових виробів». Транснаціональні тютюнові компанії надіслали кожному депутату листа з проханням не підтримувати цей законопроект. Проте їх спроби виявилися марними — законопроект підтримали 368 народних депутатів, жоден із них не голосував «проти» і не утримався. Відповідно до законопроекту з грудня 2012 р. вільними від тютюнового диму повинні стати приміщення закладів ресторанного господарства, об'єктів культурного призначення, органів державної влади та органів місцевого самоврядування, інших державних установ тощо.

Нагадаємо, що приміщення закладів охорони здоров'я законодавчо визначено вільними від тютюнового диму вже кілька років тому. Зокрема, наказом МОЗ № 613 від 18.08.2009 р. заборонено куріння тютюнових виробів на робочих місцях та у приміщеннях Міністерства охорони здоров'я України.

Запровадження визначених РКБТ ВООЗ заходів демонструє позитивні результати: поступово зменшується поширеність тютюнопаління в Україні, почали скорочуватися пов'язані з уживанням тютюну захворюваність та смертність. Стаття 5.3 РКБТ ВООЗ визначає потребу в захисті політики охорони громадського здоров'я від впливу комерційних інтересів виробників тютюну. Міністерство охорони здоров'я України сповнене рішучості і надалі захищати громадське здоров'я від втручання тютюнової промисловості заради зменшення рівнів захворювання та смертності серед жителів України.

#### Довідка

Державна служба статистики України проводить щорічні вибіркові опитування мешканців домогосподарств щодо самооцінки стану здоров'я та рівня захворюваності населення. За даними цих опитувань, за останні три роки частка осіб, що палять, у віці від 12 років зменшилася на 3,3% (з 25,6 до 22,3% відповідно у 2008 і 2011 рр.). Загалом у 2011 р. в Україні курили 8,6 млн людей, що на 1,5 млн менше, ніж у 2008 р. Перерахунок даних Держкомстату для осіб віком понад 18 років показав, що поширеність куріння серед дорослих чоловіків у 2011 р. становила 46%, серед дорослих жінок — 6%, в цілому — 24%. Серед позитивних тенденцій за останні роки особливо слід відзначити зменшення поширеності куріння серед молодих жінок (18-29 років) на 36% — з 13,3 до 8,5% у 2008 р. і 2011 р. відповідно.

Опитування також показали, що на 18% зменшилася частка осіб, які мають хронічне обструктивне захворювання легень, — з 8,9 до 7,1% у 2008 р. і у 2011 р. відповідно. Показники смертності вказують також на суттєве зменшення за останні роки кількості смертельних випадків, зумовлених споживанням тютюну.

Запровадження в країні з вересня повної заборони тютюнової реклами згідно з підписаним Президентом України Законом, зображення попереджень у вигляді малюнків на тютюнових пачках із жовтня відповідно до постанови Кабінету Міністрів, звільнення закладів громадського харчування та культури від тютюнового диму згідно з законопроектом, нещодавно ухваленим Верховною Радою в першому читанні, здатні підтримати позитивну тенденцію до зменшення поширеності куріння в нашій державі, що призведе до подальшого скорочення кількості викликаних тютюном хвороб та смертей.

### На Прикарпатті кожен шостий житель палить

Головне управління статистики в Івано-Франківській області інформує про результати вибіркового опитування жителів 316 домогосподарств регіону щодо розповсюдженості тютюнопаління, яке проводилося органами державної статистики у IV кварталі 2011 р.

За отриманими даними, кожен шостий житель області віком понад 12 років повідомив, що палить. Протягом останніх трьох років спостерігається тенденція щодо зменшення кількості таких осіб на 23%.

За кількістю курців серед лідерів опинилися Полтавська, Донецька та Миколаївська області, у яких 28% жителів мають тютюнову залежність. Найбільше прихильників здорового способу життя виявилось серед жителів Хмельниччини та Київщини, серед яких курців було найменше — 15%.

За тривалістю паління найбільше респондентів, які палять понад 20 років, — майже 30%. Кожен п'ятий повідомив, що палить від 1 до 5 або від 6 до 10 років, кожен шостий — від 16 до 20 років, майже кожен сьомий — від 11 до 15 років.

Найбільше тих, що викурюють за добу від 6 до 10 цигарок, — 41%, 24% жителів споживають 11-15 цигарок, 21% — 16-20 цигарок, 13% — 1-5 цигарок, 1,2% — понад одну пачку в день.

За даними ВООЗ, у світі від захворювань, пов'язаних із споживанням тютюну, в середньому кожні 6 с помирає 1 людина; кількість смертельних випадків становить 5 млн на рік. Згідно зі звітом ВООЗ, у 2011 р. Україна вибула зі списку країн — лідерів за кількістю курців, змістившись із 4-го на 24-те місце.

Прес-служба МОЗ України



# КАРДИОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

## У 10% людей физические нагрузки могут отрицательно влиять на факторы сердечно-сосудистого риска

Уровень физической активности проявляет сильную отрицательную связь с риском развития сердечно-сосудистых, метаболических и возрастзависимых заболеваний, а также преждевременной смерти. Для снижения заболеваемости, связанной с малоподвижным образом жизни, взрослым рекомендуются умеренные физические нагрузки продолжительностью 150 мин/нед или интенсивные – 75 мин/нед.

Тем не менее вероятность улучшения кардиометаболического профиля в ответ на регулярные физические нагрузки характеризуется значительной межличностной вариативностью, что было показано в ряде исследований. Вопрос о том, существуют ли пациенты, у которых изменения основных факторов риска, вызванные физическими нагрузками, будут иметь неблагоприятные последствия, остается открытым. В 6 крупных исследованиях – HERITAGE, DREW, INFLAME, STRRIDE, MARYLAND и JYVASKYLA – были предприняты попытки получить ответ на данный вопрос путем оценки изменений систолического артериального давления (САД), уровней инсулина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов натощак под действием физических нагрузок. По отдельности результаты этих исследований не позволяли сделать однозначный вывод, однако их объединенный анализ, проведенный группой американских ученых, впервые показал, что физические нагрузки полезны не для всех людей: у 8-13% из 1687 участников вышеуказанных испытаний в ответ на физические нагрузки наблюдалась отрицательная динамика одного из факторов риска, а именно повышение САД на  $\geq 10$  мм рт. ст., триглицеридов на  $\geq 0,42$  ммоль/л, инсулина на  $\geq 24$  пмоль/л или снижение уровня холестерина ЛПВП на  $\geq 0,12$  ммоль/л. У 7% пациентов отмечено ухудшение двух и более факторов риска.

Отрицательные эффекты повышенной физической активности в этой подгруппе больных не зависели от пола и не могли быть следствием взаимодействия с лекарственными препаратами, так как участники исследований не получали сахароснижающих, антигипертензивных и гиполипидемических средств.

Авторы объединенного анализа не предложили объяснения полученных результатов.

Bouchard C. et al. Adverse metabolic response to regular exercise: Is it a rare or common occurrence? PLoS ONE 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0037887.

## Получены новые доказательства о наличии у черного шоколада кардиопротекторных свойств

Черный шоколад (твердых какао-продуктов  $\geq 35\%$ ) характеризуется высоким содержанием флавоноидов – полифенольных соединений, проявляющих антигипертензивные, противовоспалительные, антитромботические и метаболические эффекты.

Ранее в исследованиях было установлено, что употребление черного шоколада может снижать артериальное давление (АД), общий холестерин и холестерин липопротеинов низкой плотности и повышать холестерин ЛПВП. Однако все эти исследования были непродолжительными (до 18 нед), что снижает ценность полученных в них результатов.

Чтобы изучить отдаленные эффекты ежедневного употребления черного шоколада, а также определить показатель «стоимость/эффективность» данной стратегии, ученые из Австралии в качестве метода статистического моделирования использовали модель Маркова, в которую вносили различные состояния здоровья («жив без сердечно-сосудистых заболеваний», «жив с сердечно-сосудистым заболеванием», «мертв вследствие сердечно-сосудистого заболевания») и анализ решений (отсутствие потребления черного шоколада – контроль и употребление черного шоколада – «лечение»). С помощью алгоритмов прогнозирования риска и таблиц продолжительности жизни в популяции исследователи рассчитали, как именно ежедневное употребление черного шоколада на протяжении 10 лет повлияет на пациента с метаболическим синдромом.

Ученые использовали данные 2013 участников исследования ADOL, которые страдали метаболическим синдромом, но не имели сердечно-сосудистых заболеваний и диабета и не принимали антигипертензивных препаратов. Несмотря на относительно молодой возраст (в среднем 53,6 года), все участники относились к группе высокого кардиометаболического риска, на что указывали средние уровни САД (141,1 мм рт. ст.), общего холестерина (6,1 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (34,4 ммоль/моль) и окружности талии (100,4 см).

Исследователи установили, что при наиболее благоприятном сценарии (все пациенты употребляют черный шоколад ежедневно на протяжении 10 лет) на каждые 10 тыс. австралийцев будет предотвращено 70 нефатальных сердечно-сосудистых событий (включая инфаркт миокарда и инсульт) и 15 случаев смерти, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при дополнительных затратах 52 тыс. долларов в год. Если приверженность к употреблению черного шоколада в течение 10 лет составит 80%, ежегодно можно будет избежать 55 нефатальных и 10 фатальных событий на 10 тыс. населения. В обоих случаях данную стратегию можно считать эффективной и фармакоэкономически выгодной.

Zomer E. et al. The effectiveness and cost effectiveness of dark chocolate consumption as prevention therapy in people at high risk of cardiovascular disease: best case scenario analysis using a Markov model. BMJ 2012; 344: e3657.

## Пациенты с диабетом часто подвергаются не только недостаточному, но и избыточному лечению антигипертензивными препаратами

Результаты ретроспективного исследования показали, что меры, предпринятые Ведомством по делам ветеранов (США) для охвата максимального количества военнослужащих с диабетом адекватной антигипертензивной терапией, привели к значительному снижению частоты недостаточного лечения артериальной гипертензии (АГ), однако в то же время обусловили увеличение частоты избыточных терапевтических мероприятий при повышенном АД.

В ходе исследования была проанализирована антигипертензивная терапия почти 1 млн военнослужащих с диабетом, наблюдавшихся в 879 ведомственных клиниках в период с 2009 по 2010 год. Авторы установили, что в зависимости от клиники потенциально избыточное лечение АГ проводилось у 3-20% пациентов (примерно у такого же количества больных снижение АД было недостаточным). Учитывая, что связь между уровнем АД и сердечно-сосудистым риском не является линейной, а имеет вид J-образной кривой, наблюдаемая интенсификация терапии АГ в будущем может негативно отразиться на частоте сердечно-сосудистых событий, отмечают исследователи.

Kerr E. et al. Monitoring performance for blood pressure management among patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2012; DOI:10.1001/archinternmed.2012.2253.

## Кальций, содержащийся в продуктах питания, более безопасен, чем поступающий с диетическими добавками

Диетические добавки к пище, содержащие кальций, получили широкое признание врачей и пациентов, так как считаются натуральными и, следовательно, безопасными для профилактики остеопоротических переломов. Однако в последние годы появляется все больше данных о том, что поступление этого макроэлемента в виде одной или двух ударных доз в день является противостоительным и не воспроизводит метаболические эффекты кальция, поступающего с продуктами питания. Очередное подтверждение этому получили ученые из Германии.

Авторы проанализировали эпидемиологические данные немецких участников европейского исследования EPIC – 23 980 человек в возрасте от 35 до 64 лет без серьезных сердечно-сосудистых заболеваний на момент включения. Для оценки потребления 148 нутриентов за последний год использовалась специальная анкета, в частности содержащая вопрос о регулярном приеме витаминно-минеральных комплексов.

За 11 лет наблюдения было зарегистрировано 354 инфаркта миокарда, 260 инсультов и 267 случаев сердечно-сосудистой смерти. Прием кальцийсодержащих добавок не оказывал влияния на риск инсульта и сердечно-сосудистой смерти, однако у лиц, употреблявших такие добавки, риск инфаркта миокарда, рассчитанный с поправкой на множество других факторов, был повышен на 86%. Этот негативный эффект был еще более выраженным при потреблении кальция в виде монопрепаратов (повышение риска на 139%). В обоих случаях разница с соответствующими показателями у лиц, не принимавших кальций в виде добавок, была статистически значимой.

По мнению авторов, следует вернуть существовавшее ранее отношение к кальцию как к важному компоненту здорового питания, а не рассматривать его как дешевую панацею, способную решить все проблемы, связанные с постменопаузальным остеопорозом.

В исследовании также было обнаружено, что суммарное количество кальция, поступающего с пищей, обнаруживало протекторный эффект в отношении инфаркта миокарда, причем эта ассоциация была нелинейной. По сравнению с нижним (первым) квартилем потребления кальция с пищей только третий квартиль ассоциировался с достоверным снижением риска инфаркта миокарда на 30%.

Таким образом, лучшим источником кальция являются не диетические добавки, а натуральные продукты питания. Людям с непереносимостью молока и молочных продуктов авторы напоминают, что ценным источником кальция могут выступать все виды капусты, шпинат, морские водоросли, а также обогащенные этим макроэлементом минеральные воды и соки.

Li K. et al. Associations of dietary intake and calcium supplementation with MI and stroke risk and overall CV mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC-Heidelberg). Heart 2012; 98: 920-925.

## Перспективы таргетной гиполипидемической терапии

На конгрессе Европейского общества по атеросклерозу (EAS), проходившем 25-28 мая в г. Милане (Италия), были представлены результаты еще одного исследования II фазы, продемонстрировавшие высокую ЛПНП-снижающую эффективность препарата моноклональных антител против PCSK9. Препарат, в настоящее время проходящий клинические испытания, имеет рабочее название REGN727.

PCSK9 – фермент подсемейства протеинкиназы С – инактивирует рецепторы ЛПНП в печени, что уменьшает выведение холестерина ЛПНП из кровотока. Блокируя PCSK9, REGN727 ускоряет поглощение холестерина ЛПНП печенью и, соответственно, снижает его уровень в крови.

В исследовании II фазы, проводившемся в 16 клинических центрах США и Канады, приняли участие 77 пациентов с семейной гиперхолестеринемией; у большинства из них уровни холестерина ЛПНП были высокими (в среднем 150 мг/дл), несмотря на терапию статинами в высоких дозах и эзетимибом. Больных рандомизировали для получения в виде подкожных инъекций REGN727 150, 200 или 300 мг каждые 4 нед, 150 мг каждые 2 нед или плацебо каждые 2 нед. Первичной конечной точкой было процентное снижение уровня холестерина ЛПНП в крови после 12 нед терапии по сравнению с исходным.

Лучшие результаты были получены в группе, в которой препарат вводился в дозе 150 мг каждые 2 нед, – холестерин ЛПНП снизился на 67,9% и целевого уровня (<70 мг/дл) достиг 81% больных.

В группе плацебо было зарегистрировано 1 тяжелое неблагоприятное событие; в группах терапии REGN727 таких событий не наблюдалось. Случаев повышения печеночных ферментов и креатинкиназы более чем в 3 раза от верхней границы нормы не отмечено. Один пациент прервал лечение REGN727 вследствие реакции в месте введения.

В предыдущих исследованиях с REGN727 лучший эффект тоже достигался при назначении препарата в дозе 150 мг 1 раз в 2 нед, и именно этот режим, вероятно, будет изучаться в исследованиях III фазы.

Stein E.A. et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: A phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60771-5.

Подготовил **Алексей Терещенко**