

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ИБС, осложненной ХСН

Скорость пульсовой волны как маркер риска ССО у больных стабильной ИБС

Прогнозирование риска развития повторных коронарных событий у лиц с ИС в отдаленные сроки наблюдения

Современные возможности регуляции ритма сердца при ИБС

Диагностика и лечение ХБП в современных рекомендациях: что нужно знать практикующему врачу?

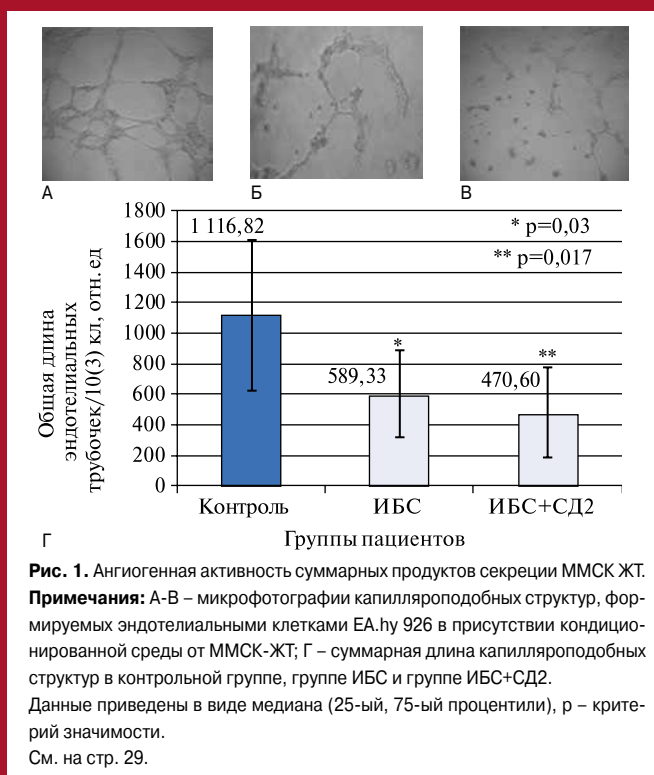
Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии

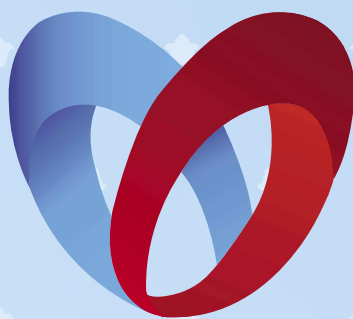
Ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики у пациентов с АГ

Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика

В ФОКУСЕ:

Ангиогенные свойства мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани пациентов с ИБС





**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



24-26 Сентября 2014 г.

Казань





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 6 раз в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в следующие индексы
цитирования:

*Web of Science, Web of Knowledge,
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports/Science Edition,
Российский индекс научного цитирования,
Импакт-фактор (РИНЦ 2011) 0,465*

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru

Правила публикации авторских материалов:
www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru

Информация о подписке: www.roscardio.ru,
www.cardio.medi.ru/6603.htm
Каталог "Роспечать":
79210 — для индивидуальных подписчиков,
81196 — для предприятий и организаций
Объединенный каталог "Пресса России":
42432 — для индивидуальных подписчиков,
42433 — для предприятий и организаций
Зарубежная подписка:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC "МК-Periodica"
in your country or to JSC "МК-Periodica"
directly: www.periodicals.ru

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323–53–88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324–22–34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Вихирева О. В.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (103) 2013

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галаявич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колтаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:
115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревиншвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Некрасова Л. И.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Нетбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Перишук И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниёминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маргус Виигимаа (Эстония)

Издательство:
ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 6 issues per year
Circulation — 7000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme Examination
Board (VAK)

Journal is included in citation indexes:

*Web of Science, Web of Knowledge,
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),
Journal Citation Reports/Science Edition,
Russian Citation Index (SCIENCE INDEX),
Impact-factor (RCI-2011) 0,465*

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Archive: www.rosradio.ru, www.cardio.medi.ru

Instructions for authors: www.rosradio.ru,
www.cardio.medi.ru

Subscription: www.rosradio.ru/en/subscription.ru

Catalog ROSPECHAT:

79210 — Personal, 81196 — Corporate

Catalog PRESSA ROSSII:

42432 — Personal, 42433 — Corporate

Catalog MK-Periodica:

To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC “MK-Periodica”
in your country or to JSC “MK-Periodica”
directly: www.periodicals.ru

**For information on how to request permissions to
reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products or
organizations, and the inclusion of advertisements in
the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher**

Advertising department Leontieva Elena
tel.: +7 (499) 323–53–88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324–22–34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Vikhireva Olga

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 5 (103) 2013

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekjan B. G. (Moscow)
Ar'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjovich A. S. (Kazan')
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Koziova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Rjazan)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Netbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

5

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Буй М. З., Лебедева А. Ю., Гордеев И. Г., Волов Н. А.,
Таратухин Е. О.

Связь вариабельности сердечного ритма и показателей
системы гемостаза у больных ишемической болезнью
сердца, осложненной хронической сердечной
недостаточностью

6

Buy M. Z., Lebedeva A. Yu., Gordeev I. G., Volov N. A.,
Taratukhin E. O.

Heart rate variability and hemostatic parameters in patients
with coronary heart disease and chronic heart failure

Илюхин О. В., Илюхина М. В., Тарасов Д. Л.,
Темирсултанова Т. Х., Лопатин Ю. М.

Скорость пульсовой волны как маркер риска сердечно-
сосудистых осложнений у больных стабильной
ишемической болезнью сердца

12

Ilukhin O. V., Ilukhina M. V., Tarasov D. L.,
Temirsultanova T. Kh., Lopatin Yu. M.

Pulse wave velocity as a cardiovascular risk marker in patients
with stable coronary heart disease

Маркова И. А., Медведева Е. А., Гелис Л. Г.

Прогнозирование риска развития повторных
коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией
в отдаленные сроки наблюдения

18

Markova I. A., Medvedeva E. A., Gelis L. G.

Predicting the long-term risk of repeat coronary events in
patients with unstable angina

Кузнецов В. А., Криночкин Д. В., Преминдра
Чандраратна А. Н., Пак Ю. А., Плюснин А. В.,
Горбатенко Е. А.

Возможности стресс-эхокардиографии в позиции на
короточках в диагностике ишемической болезни сердца

23

Kuznetsov V. A., Krinochkin D. V., Premindra
Chandraratna A. N., Pak Yu. A., Plusnin A. V., Gorbatenko E. A.
Squatting stress echocardiography potential in coronary heart
disease diagnostics

Джояшвили Н. А., Ефименко А. Ю., Акчурин Р. С.,
Ткачук В. А., Парфенова Е. В.

Ангиогенные свойства мультипотентных мезенхимальных
стромальных клеток жировой ткани пациентов
с ишемической болезнью сердца

27

Dzhoyashvili N. A., Efimenko A. Yu., Akchurin R. S.,
Tkachuk V. A., Parfenova E. V.

Angiogenic properties of adipose tissue-derived multipotent
mesenchymal stromal cells in patients with coronary heart
disease

Рогулина Н. В., Сизова И. Н., Горбунова Е. В.

Левые отделы сердца после коррекции митрального
порока протезами: "МИКС", "МЕДИНЖ-2", "КемКор",
"ПериКор"

35

Rogulina N. V., Sizova I. N., Gorbunova E. V.

Left cardiac chambers after implantation of mitral valve
prostheses "MIX", "MEDINGE-2", "KemCor", and "PeriCor"

Терехов И. В., Солодухин К. А., Никифоров В. С.,
Ломоносов А. В.

Использование радиоволнового зондирования
водосодержащих сред миокарда у больных
с артериальной гипертензией

40

Terekhov I. V., Solodukhin K. A., Nikiforov V. S.,
Lomonosov A. V.

Radiometry of water-containing myocardial tissue in patients
with arterial hypertension

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Остроумова О. Д., Гусева Т. Ф., Бондарец О. В.

Опыт применения фиксированной комбинации
периндоприла А/амлодипина в условиях клинической
практики: реальный путь к повышению эффективности
антигипертензивной терапии

44

Ostroumova O. D., Guseva T. F., Bondarets O. V.

Experience of using a fixed-dose combination of perindopril
and amlodipine in the clinical practice settings: a real-
world opportunity to increase antihypertensive therapy
effectiveness

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Гаджиева Л. Х., Масуев К. А., Ибрагимова М. И.
Влияние комбинированной гипотензивной терапии
на ремоделирование сердца у больных пожилого
и старческого возраста

50 Gadzhieva L. Kh., Masuev K. A., Ibragimova M. I.
Antihypertensive combination therapy effects on cardiac
remodelling in elderly patients

Чукаева И. И., Спирякина Я. Г.
Индапамид ретард — препарат выбора у пожилых
пациентов с артериальной гипертензией

56 Chukaeva I. I., Spiryakina Ya. G.
Indapamide retard as the medication of choice in elderly
patients with arterial hypertension

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф., Загидуллин Б. И.,
Травникова Е. О., Зулкарнеев Р. Х., Загидуллин Ш. З.
Современные возможности регуляции ритма сердца
при ишемической болезни сердца

61 Zagidullin N. Sh., Gareeva D. F., Zagidullin B. I.,
Travnikova E. O., Zulkarneev R. Kh., Zagidullin Sh. Z.
Modern opportunities of heart rate regulation in coronary
heart disease

Скибицкий В. В., Фендрикова А. В.
Диагностика и лечение хронической болезни почек
в современных рекомендациях: что нужно знать
практикующему врачу?

66 Skibitskyi V. V., Fendrikova A. V.
Diagnostics and treatment of chronic kidney disease
in modern clinical guidelines: what do practitioners
need to know?

Аронов Д. М.
Реалии и перспективы применения L-карнитина
в кардиологии

73 Aronov D. M.
L-carnitine in cardiology: reality and perspectives

Мелехов А. В., Рязанцева Е. Е.
Ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики
у пациентов с артериальной гипертензией

81 Melekhov A. V., Ryazantseva E. E.
Acetylsalicylic acid in primary prevention among patients with
arterial hypertension

Рагино Ю. И., Волков А. М., Чернявский А. М.
Стадии развития атеросклеротического очага и типы
нестабильных бляшек — патофизиологическая
и гистологическая характеристика

88 Ragino Yu. I., Volkov A. M., Chernyavskiy A. M.
Stages of atherosclerotic plaque development and unstable
plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics

ЮБИЛЕЙ

JUBILEE

Колпаков Евгений Васильевич

96 Evgenyi V. Kolpakov

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Американские авторы отмечают возможную бесполезность интенсивного снижения веса у больных сахарным диабетом. Рабочая группа AHEAD, Wing et al., в 16 центрах в США исследовала 5145 больных с ожирением в течение, в среднем, 9,6 лет, часть из которых, кроме обучения и стандартной терапии, подвергалась интенсивной модификации образа жизни с диетой и физической активностью. Авторы отмечают, что различий в сердечно-сосудистых конечных точках и исходах между группами не было выявлено и ставят под сомнение необходимость серьёзных модификаций образа жизни при ожирении и сахарном диабете 2 типа.

(По данным: *New Engl Journ Med*, 2013)

Гарвардские исследователи провели переоценку стратегий классификации ИБС по степени риска серьёзных (“больших”) сердечно-сосудистых событий. При помощи стресс-MPT Shah et al. исследовали когорту 815 пациентов с подозрением на ишемию миокарда, сравнив затем полученные данные со стандартными клиническими стратегиями стратификации. Реклассификация произошла у 91,5% пациентов — главным образом, умеренного риска по клиническим шкалам. Авторы отмечают, что включение стресс-тестов играет серьёзную роль в прогнозировании неблагоприятного течения ИБС. Они рекомендуют включить стресс-MPT сердца в стратегию определения прогноза этого заболевания.

(По данным: *Circulation*, 2013)

Исследователи из Голландии Corsten-Janssen et al. сообщают об особенностях генотипа с мутацией CHD7. Исследовав 299 пациентов, у 74% они обнаружили врождённые аномалии сердца, в частности, в области лёгочного ствола. Распределение дефектов не зависело от пола.

(По данным: *Cardiovascular Genetics*, 2013)

Дополнительная оценка результатов исследования PLATO была проведена в США. Dinicolantonio et al. изучили случаи кровотечений при терапии клопидогрелом и тикагрелором. Обнаружено, что тикагрелор связан со значительно более высоким риском кровотечений. При этом, отмечают авторы, он не показал большей эффективности в предотвращении тромбоза стентов, инфаркта миокарда и в снижении общей летальности.

(По данным: *Int Journ Cardiol*, 2013)

Из Норвегии сообщается о результатах 11-летнего популяционного исследования HUNT, в котором оценивались сердечно-сосудистые влияния тиреотропного гормона. Было исследовано более 14 тысяч пациентов,

не имевших исходно диагностированных заболеваний щитовидной железы. Установлено, что повышенный уровень ТТГ даже в пределах референсных значений ассоциирован с более высоким артериальным давлением в будущем и с неблагоприятным профилем липидов плазмы крови. Авторы подчёркивают, что даже по всем критериям нормальной функции щитовидной железы уровень ТТГ имеет прогностическое значение.

(По данным: *Eur Journ Endocrinol*, 2013)

Французские авторы, по данным мета-анализа исследований сахарного диабета 2 типа, ставят под сомнение необходимость достижения нормальной гликемии у всех пациентов. Ruiz et al. отмечают, что такая стратегия слишком проста и ассоциирована с риском гипогликемии. Системы поддержания уровня глюкозы могут не справляться со своей задачей, если терапия упорно направлена на нормальную гликемию. Авторы заключают, что не физиологическая норма должна быть целью и критерием лечения, но индивидуальная ситуация пациента.

(По данным: *Rev Med Suisse*, 2013)

Канадские авторы Gupta et al. обращают внимание на ряд новых клинических исследований, результаты которых следует учитывать в клинической практике. Это FREEDOM по сравнению методов реваскуляризации при сахарном диабете (операции коронарного шунтирования признаны в отдалённом прогнозе более благоприятными, чем чрескожные вмешательства); MADIT-RIT, обратившее внимание на необходимость контроля программы кардиовертеров, что позволит избежать ненужных разрядов дефибриллятора и снизит риск неблагоприятных исходов; WOEST, в котором сравнивалось сочетание варфарина и двойной антитромбоцитарной терапии или аспирина: показано, что несмотря на больший риск кровотечения при применении прасутрела с аспирином и варфарином, риск тромбоза и вообще сердечно-сосудистых осложнений был в этой группе значительно ниже, что даёт основания идти на риск; хотя требуются дальнейшие исследования.

(По данным: *Can Journ Cardiol*, 2013)

Немецкие авторы Ghofrani et al. исследовали риоцигват (riociguat) у больных с хронической постэмболической лёгочной гипертензией. Препарат показал значительное улучшение как по объективным данным толерантности к нагрузке, так и по уровню NT-proBNP. Частота основных побочных эффектов (правожелудочковая недостаточность и обмороки) не отличалась в группах лечения и плацебо.

(По данным: *New Engl J Med*, 2013)

СВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Буй М. З., Лебедева А. Ю., Гордеев И. Г., Волов Н. А., Таратухин Е. О.

Цель. Оценка связи изменений вариабельности сердечного ритма (ВСР) и состояния системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. На базе ГКБ № 15 им. О.М. Филатова обследовано 65 больных. Основная группа — 51 больной ИБС, осложненной ХСН (из них 35 мужчин, 16 женщин, средний возраст — 62±6 лет). В группу контроля вошли 14 пациентов с артериальной гипертензией, не страдающих ИБС (7 женщин, 7 мужчин, средний возраст — 56±7 лет). Помимо стандартных методик исследования, были проанализированы данные измерения ВСР и развернутой коагулограммы.

Результаты. У больных ИБС, осложненной ХСН, наблюдается гиперактивация симпатической нервной системы (СНС), выражающаяся в повышении LF/HF до 2,5 отн.ед., на фоне подавления активности парасимпатической нервной системы (ПНС) (снижение SDNNi до 39,1 мс, $p < 0,05$) со стойким нарушением циркадных взаимодействий этих звеньев вегетативной нервной системы, проявляющимся в возрастании симпатических влияний на ритм сердца и недостаточном приросте активности ПНС в ночное время (ЦИ LF/HF 1,0±0,5 $p < 0,001$). По показателям гемостаза, у основной группы наблюдалось достоверное увеличение ПТИ (83,4±22,7% против 68,5±11,23%, $p < 0,05$), усиление индуцированной агрегации тромбоцитов с 0,5 мкМ АДФ (1,42±0,45 ед. против 0,98±0,42 ед.), удлинение ТВ (18,6±6,4 с против 12,9±2,9, $p < 0,01$).

У больных ИБС, осложненной ХСН, с более высоким уровнем функционирования симпатической нервной системы (LF/HF > 2,0 отн.ед.), отмечается укорочение ПТВ на 10,9%. При повышении суточного LF/HF > 2,0 отн.ед. гематокрит увеличивается на 10,2%. У больных с повышенной спонтанной агрегацией тромбоцитов ночью отмечается косвенный признак симпатикотонии — средний кардиоинтервал у таких больных достоверно ниже — 893,1±111,5 мс против 982,7±66,7 мс ($p < 0,05$). При повышении индекса симпатовагального баланса ночью (LF/HFn > 2,0) АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов с 0,5 мкМ АДФ достоверно снижается на 20%.

Заключение. Длительная патологическая гиперактивация СНС у больных ИБС, осложненной ХСН, вносит определенный вклад в изменения гемокоагуляции. Усиливается способность тромбоцитов к спонтанной агрегации, укорачивается протромбиновое время, увеличивается гематокрит, что, наряду с катехоламин-

индуцированным вазоспазмом, может увеличивать риск тромботических осложнений.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 6–11

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, симпатическая нервная система, гемостаз.

Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Москва, Россия.

Буй М.З.* — аспирант кафедры госпитальной терапии, Лебедева А.Ю. — д.м.н., профессор кафедры, заведующая отделением кардиореанимации ГКБ № 15, Гордеев И.Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Волов Н.А. — к.м.н., доцент кафедры, Таратухин Е.О. — к.м.н. ассистент кафедры.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bui_md@mail.ru

НСТ — гематокрит, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрий-уретического пептида, АДФ — аденозиндифосфат, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВЭМ-проба — велоэргометрическая проба, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПНС — парасимпатическая нервная система, ПТИ — протромбиновый индекс, ПТВ — протромбиновое время, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы, САС — симпатoadреналовая система, СНС — симпатическая нервная система, СРБ — С-реактивный белок, ТВ — тромбиновое время, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 15.10.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Heart rate variability and hemostatic parameters in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

Buy M. Z., Lebedeva A. Yu., Gordeev I. G., Volov N. A., Taratukhin E. O.

Aim. To assess the association between the changes in heart rate variability (HRV) and hemostatic parameters in patients with coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF) as its complication.

Material and methods. In total, 65 patients were examined at the O. M. Filatov City Clinical Hospital No. 15. The main group included 51 patients with CHD and CHF (35 men, 16 women; mean age 62±6 years). The control group included 14 CHD-free patients with arterial hypertension (7 men, 7 women; mean age 56±7 years). The examination included standard methods, plus the assessment of HRV and a wide range of coagulogram parameters.

Results. CHD patients with CHF demonstrated the hyperactivation of sympathetic nervous system, which was manifested in increased LF/HF (up to 2,5 U), together with the suppression of parasympathetic activity (SDNNi decrease up to 39,1 ms; $p < 0,05$). Circadian sympathetic-parasympathetic interactions were persistently disturbed, with increased sympathetic effects on cardiac rhythm and inadequately increased parasympathetic activity during nighttime (LF/HF circadian index 1,0±0,5; $p < 0,001$). The main group demonstrated a significant increase in protrombin index (83,4±22,7% vs. 68,5±11,23%; $p < 0,05$), increased ADP-induced (0,5 μM) platelet aggregation (1,42±0,45 U vs. 0,98±0,42 U), and increased thrombin time (18,6±6,4 vs. 12,9±2,9; $p < 0,01$).

In CHD and CHF patients who had higher levels of sympathetic activation (LF/HF > 2,0 U), protrombin time was reduced by 10,9%, while hematocrit was increased by 10,2%. In patients with elevated spontaneous platelet aggregation, increased sympathetic tone during nighttime was manifested in the reduction of mean cardiac interval duration (893,1±111,5 ms vs. 982,7±66,7 ms; $p < 0,05$). The increase in nighttime sympathetic activation (nighttime LF/HF > 2,0) was associated with a significant reduction (–20%) in ADP-induced platelet aggregation.

Conclusion. Chronic pathological sympathetic hyperactivation in patients with CHD and CHF affects hemocoagulation parameters. Increased spontaneous platelet aggregation, reduced protrombin time, and elevated hematocrit, together with catecholamine-induced vasospasm, might increase the risk of thrombotic complications.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 6–11

Key words: coronary heart disease, chronic heart failure, sympathetic nervous system, hemostasis.

Hospital Therapy Department No. 1, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.

Таблица 1

Характеристика групп больных, включенных в исследование

	Основная группа число больных (%)	Контрольная группа число больных (%)
Постинфарктный кардиосклероз	27 (54%)	
Стенокардия	25 (50%)	
Пароксизмы мерцательной аритмии	5 (10%)	
Чрескожные коронарные вмешательства в анамнезе	4 (8%)	
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе	7 (14%)	
Артериальная гипертензия	51 (100%)	14 (100%)
Цереброваскулярная болезнь	18 (36%)	1 (7%)
Сахарный диабет 2 типа	10 (20%)	1 (7%)
Ожирение	20 (40%)	5 (36%)
Хронический бронхит	7 (14%)	2 (14%)
Хронический гастрит	11 (22%)	2 (14%)

Теория вовлечения нейрогуморальных механизмов в патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы на современном этапе является ведущей. Вся лекарственная терапия по сути направлена на ингибирование чрезмерного синтеза компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатно-адреналовой системы (САС), либо на блокаду рецепторов к ним. Достаточно изучено влияние этих систем на большинство органов-мишеней. В то же время, несмотря на ключевое значение нарушений гемостаза при данных заболеваниях, вопросы влияния РААС и САС на баланс свертывающей и противосвертывающей системы зачастую игнорируются. В данной статье нами рассматривается влияние САС на систему гемостаза.

Гиперактивация симпатoadреналовой системы занимает одну из ведущих ролей в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности. Вначале это имеет компенсаторно-приспособительный характер, так как обеспечивается достаточный сердечный выброс, поддерживается на должном уровне артериальное давление и перфузия органов и тканей. Однако по мере прогрессирования заболевания этот механизм выпадает из оптимума регуляции, что приводит к ещё большему прогрессированию болезни, а гипоксическое повреждение органов, в свою очередь, поддерживает повышенный нейрогормональный фон, тем самым замыкая “порочный круг”. Помимо всех прочих негативных последствий гиперактивации симпатической нервной системы (СНС), под её влиянием изменяются параметры свертывающей системы крови. Изучение вклада СНС в формирование тромботических состояний становится особенно перспективным в свете того, что, несмотря на многочисленные исследования в сфере хронической сердечной недостаточности, до конца понять механизмы гиперкоагуляции крови при данном состоянии ещё не удалось. Понимание

этих механизмов необходимо для выделения контингента больных, которые в большей степени нуждаются в антикоагулянтной терапии, в то время как использование антикоагулянтов в общей популяции больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненным синусовым ритмом не даёт большого преимущества в сравнении с терапией антиагрегантами в связи с возникновением у них геморрагических осложнений [1].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния гиперактивации СНС на состояние свертывающей и противосвертывающей системы у больных ИБС, осложненной ХСН.

Материал и методы

Всего обследовано 98 больных. 65 включено в исследование. Основная группа — больные с ХСН на фоне ИБС (из них 35 мужчин, 16 женщин, средний возраст — 62 ± 6 лет). В исследование не включались больные с острой сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения давностью менее 1 месяца, установленными наследственными коагулопатиями, с мерцательной аритмией на момент включения; пациенты, принимающие антикоагулянты. Основная группа представлена больными ИБС: 27 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (54%), 25 пациентов со стенокардией напряжения (50%), аортокоронарное шунтирование перенесли 7 пациентов (14%), транслюминальную ангиопластику — 4 пациента (8%). У всех больных ИБС развивалась на фоне артериальной гипертензии (100%).

Группа контроля — 14 пациентов с артериальной гипертензией, не страдающих ИБС (6 женщин, 8 мужчин, средний возраст — 56 ± 7 лет)

Характеристики групп представлены в таблице 1.

Методы исследования включали: оценку объективного статуса, определение функционального класса ХСН с учетом шкалы оценки клинического

состояния (ШОКС), ЭхоКГ, тест с 6-минутной ходьбой, ВЭМ-пробу, в ряде случаев — коронароангиографию. При исследовании вегетативной регуляции использовались определение временных (SDNN, SDANN, RMSSD, meanNN и др.) и спектральных (абсолютные значения LF, HF, LF/HF, VLF, относительный вклад в общий спектр LFn, HFn) характеристик variability сердечного ритма, конфигурации скаттерграмм при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру (аппарат суточного мониторинга ЭКГ КР-01, "Медиком").

С помощью программы, прилагаемой к аппарату холтеровского мониторинга DiaCard в автоматическом режиме рассчитывались такие показатели как:

SDNNi (мс) — стандартное отклонение средних NN интервалов, вычисленных за 5-минутные интервалы. Отражает высокочастотные компоненты ритма. Увеличение SDNNi происходит при усилении парасимпатической регуляции, уменьшение говорит о превалировании симпатических влияний.

SDANN (мс) — стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи. Отражает низкочастотные компоненты.

RMSSD (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами.

pNN50 (%) — количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, деленное на общее число NN-интервалов.

TP (мс²) — общая мощность спектра ВСР. Мера мощности влияний нейрогуморальной регуляции.

VLF (мс²) — мощность очень низкочастотного домена спектра ВСР. Отражает активность центральных эрготропных, гуморально-метаболических механизмов, функционирование надсегментарного уровня регуляции сердечного ритма; по другим данным — мера активности преимущественно симпатического звена регуляции.

LF (мс²) — мощность низкочастотного домена спектра ВСР. Мера активности преимущественно симпатического звена регуляции.

HF (мс²) — мощность высокочастотного домена спектра ВСР. Мера активности парасимпатической нервной системы (ПНС).

LFn (н.е.) — относительная мощность низкочастотного домена спектра ВСР. Относительный уровень активности симпатического звена.

HFn (н.е.) — относительная мощность высокочастотного домена спектра ВСР. Относительный уровень активности парасимпатического звена.

LF/HF (отн.ед.) — отношение мощностей низкого и высокочастотного доменов. Мера баланса низко — и высокочастотных звеньев, (мера симпатовагального баланса).

ЦИ LF/HF (отн.ед.) — отношение LF/HF дневного к LF/HF ночному.

Скаттерграмма — графическое представление распределения RR интервалов, различные формы скаттерграмм отражают типичные нарушения ритма, проводимости, а также преобладания отдельных звеньев вегетативной регуляции ритма. В данном контексте рассматривались такие варианты как вытянутая и точечная скаттерграмма (признак симпатикотонии), округлая скаттерграмма и эллипс (соответственно парасимпатикотония и нормальный вегетативный баланс).

Оценивались следующие показатели свертывающей и противосвертывающей систем: спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов с 0,5 мкмоль АДФ, 5,0 мкмоль АДФ, протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена, продуктов деградации фибрина (ПДФ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), плазминогена. Статистическая обработка данных осуществлялась в программах Microsoft Excel, Statistica 8.0. Показатели в сравниваемых группах представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка ($M \pm m$); для относительных величин — ($P \pm m$). Для сравнения средних использовался критерий Стьюдента, для сравнения относительных величин использовался точный критерий Фишера. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$. Для анализа корреляционной зависимости рассчитывали значение коэффициента Спирмена.

Результаты и обсуждение

По временным показателям больные достоверно различались по параметру SDNNi, который был значительно меньше у больных основной группы ($39,1 \pm 13,0$ мс против $54,7 \pm 14,6$ мс, $p < 0,01$). Этот показатель является достаточно чувствительным маркером работы ПНС и наряду с SDNN прогрессивно снижается у больных ХСН, что подтверждается и другими литературными данными. Так, при множественном регрессионном анализе таких показателей, как уровень СРБ, NT-proBNP, эхокардиографические параметры и ВСР у больных ХСН по данным Косамап SA, Таçоу G, единственный независимый фактор, обеспечивающий асимптомное течение заболевания является именно SDNN и SDNNi [2]. По остальным показателям достоверно значимых различий не выявлено (табл. 2).

По конфигурации скаттерграмм в обеих группах преобладали типы, характерные для симпатикотонии: в основной группе вытянутая/точечная скаттерграмма наблюдалась у 73% ($n=37$), в контрольной группе такая конфигурация представлена у 64% ($n=9$); округлая форма/эллипс в основной группе

Таблица 2

Временные показатели ВСР у больных основной и контрольной групп

	Нормальные значения, мс	Основная группа, мс	Контрольная группа, мс
SDNNi	54±15	39,1±13,0	54,7±14,6* (p=0,001)
SDANN	127±35	107,7±92,5	126,7±33,0
RMSSD	27±12	23,0±12,6	26,5±10,1
pNN50%	9±7	5,2±6,9	8,0±5,9

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 3

Спектральные показатели ВСР у больных основной и контрольной групп

	Нормальные значения, мс ²	Основная группа, мс ²	Контрольная группа, мс ²
TP	3117±2501	1909±1487	3936±2718* (p=0,0002)
VLF	1913±1328	1222±718	2470,9±1724* (p=0,0005)
LF	913±719	545,6±555	986,2±575* (p=0,02)
LFn	65±2 н.е.	63±9 н.е.	69±6 н.е.
HF	291±454	310,7±317	479,2±260
HFn	35±2 н.е.	36±9 н.е.	30±6 н.е.* (p=0,049)
LF/HF	2,0–1,5 отн.ед.	2,6 отн.ед.	3,7 отн.ед.* (p=0,03)
ЦИ LF/HF	Нет данных	1,0 отн.ед.	1,8 отн.ед.* (p=0,0002)

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 4

Показатели гемостаза у больных основной и контрольной групп

	Основная группа	Контрольная группа
Фибриноген	3,82±1,2 г/л	3,25±0,8 г/л
Растворимый фибрин-мономерный комплекс	9,1±5,7 мг/дцл	5,9±3,6 мг/дцл
Активированное частичное тромбопластиновое время	25,0±5,0 с	24,7±6,3 с
Протромбиновый индекс	83,4±22,7%	68,5±11,23%* (p=0,04)
Протромбиновое время	12,2±2,1 с	12,9±1,0 с
Тромбиновое время	18,6±6,4 с	12,9±2,9 с* (p=0,009)
Спонтанная агрегация тромбоцитов	1,28±0,41 ед.	1,02±0,36 ед.
Агрегация тромбоцитов с 0,5 мкМ АДФ	1,42±0,45 ед.	0,98±0,42 ед.* (p=0,02)
Агрегация тромбоцитов с 5,0 мкМ АДФ	14,1±12,2%	10,8±15,7%
Плазминоген	88,3±16,3%	103,2±11,6%
Гематокрит	0,42±0,05 л/л	0,43±0,04 л/л
Тромбоциты	229,6±51,8 ×10 ⁹ /л	264,4±73,6×10 ⁹ /л
Средний объем тромбоцитов	8,7±1,16 фл	8,8±1,39 фл

Примечание: * — p<0,05.

наблюдалась у 27% (n=14), в контрольной группе — у 36% (n=5).

Практически все спектральные показатели у больных с ХСН на фоне ИБС были достоверно снижены по сравнению с группой контроля (табл. 3), что, по данным литературы, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и увеличением риска внезапной смерти [3]. В своем исследовании мы посчитали уместным использовать показатель ЦИ LF/HF в связи с тем, что, несмотря на гиперактивацию СНС, проявляющуюся повышением индекса симпатовагального равновесия LF/HF и наблюдаемую в обеих группах, в группе гиперто-

нической болезни ночью наблюдался прирост активности ПСНС (ЦИ LF/HF>1,0), в то время как в основной группе циркадных изменений не происходило. Более того, зачастую у таких больных ночью наблюдалась парадоксальная ночная активация СНС, что важно в свете того, что большинство сердечно-сосудистых катастроф происходит ночью и в ранние утренние часы [4]. При сравнении LF, HF, LF/HF, отмечается некоторое сглаживание выраженности симпатической активации у больных основной группы. Это может быть связано с двумя причинами. Одна из них — редуцирование числа бета-адренорецепторов в синаптиче-

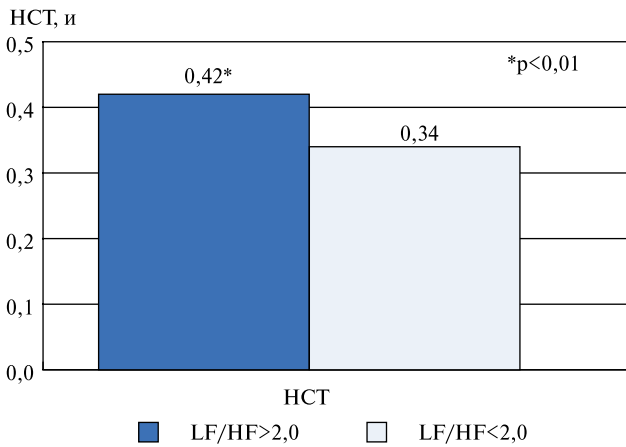


Рис. 1. Зависимость гематокрита от наличия признаков симпатикотонии.

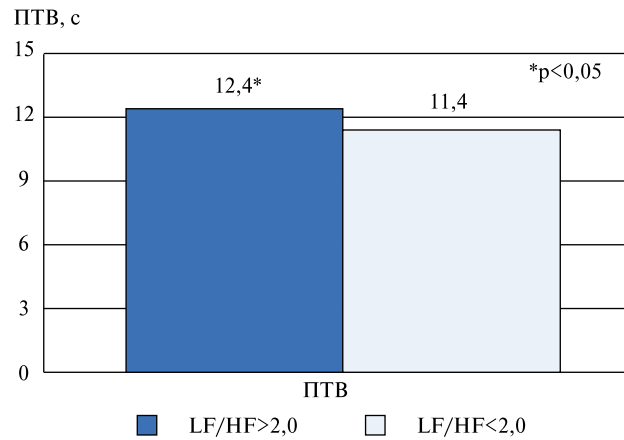


Рис. 2. Зависимость протромбинового времени от наличия признаков симпатикотонии.

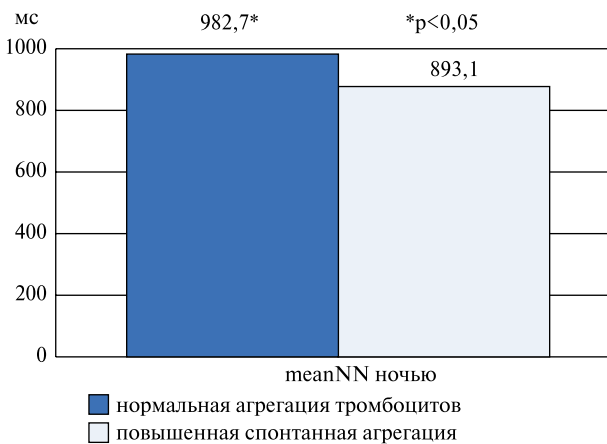


Рис. 3. Зависимость meanNN ночью от характера спонтанной агрегации тромбоцитов.

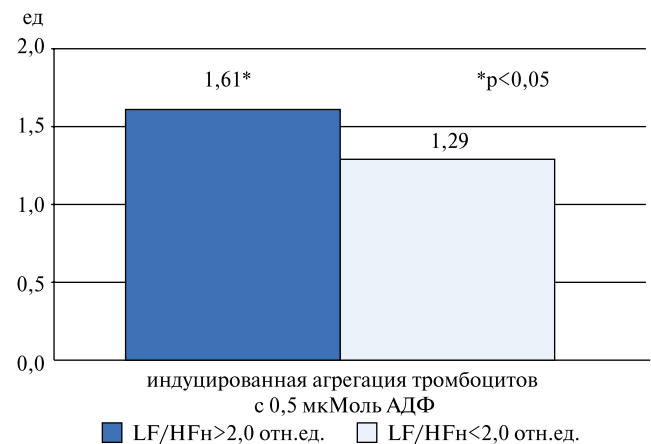


Рис. 4. Зависимость индуцированной агрегации тромбоцитов с 0,5 мкМ АДФ от наличия признаков симпатикотонии.

ском аппарате сердца при одновременном их увеличении на поверхности кардиомиоцитов, что приводит к снижению эффективной стимуляции симпатическими нервами (при физической и психоэмоциональной нагрузке) на фоне исходной избыточной стимуляции кардиомиоцитов катехоламинами межклеточной жидкости. Вторая гипотеза предполагает истощение резервов симпатoadrenalной системы на надсегментарном уровне.

По показателям гемостаза, у основной группы наблюдалось достоверное увеличение ПТИ ($83,4 \pm 22,7\%$ против $68,5 \pm 11,23\%$, $p < 0,05$), что говорит о склонности к гиперкоагуляции в целом во всей группе за счет повышения уровня факторов свертывания крови либо их активности. В основной группе также отмечается усиление индуцированной агрегации тромбоцитов с 0,5 мкМ АДФ ($1,42 \pm 0,45$ ед. против $0,98 \pm 0,42$ ед., $p < 0,05$), удлинение ТВ ($18,6 \pm 6,4$ с против $12,9 \pm 2,9$ с, $p < 0,05$). Уровень плазминогена был ниже у больных ИБС, однако значение p оказалось чуть выше 0,05 (табл. 4).

Далее по каждому показателю ВСР больные делились на группы с признаками симпатикотонии и без таковой.

Выяснилось, что при повышении $LF/HF > 2,0$ отн. ед., HCT достоверно возрастал на 10,2% (рис. 1).

Схожие положения впервые прозвучали в опубликованном Sverre E. Kjeldsen; Alan B. Weder et al. в 1999г результате эксперимента *in vitro*, где упоминалась потенциальная способность адреналина повышать гематокрит. Позже — в 2010г — японскими учеными Ikeda N, Yasu T, Tsuboi K. et al. был проведен эксперимент с дозированной физической нагрузкой, где при достижении ступени 80 W наряду с повышением уровня норадреналина крови и индекса LF/HF отмечалось достоверное повышение гематокрита [5]. Частично данный эффект может быть связан с норадреналин-зависимым повышением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла при повышении системного АД [6].

При исследовании зависимости внешнего пути свертывания от параметров ВСР, мы отметили, что

протромбиновое время достоверно укорачивается на 10,9% при наличии признака симпатикотонии — повышении $LF/HF > 2,0$ (рис. 2).

С учетом того, что при активации СНС происходит активация факторов свертывания крови (V, VIII, XII), данное наблюдение представляется закономерным, так как протромбиновое время напрямую зависит от их концентрации и активности. Схожая корреляция выявлялась и в исследовании, включавшем женщин с гестационным диабетом — в период 4–6 часов утра отмечалось увеличение уровня норадреналина крови, что сопровождалось укорочением протромбинового времени [7].

Со стороны тромбоцитарного звена гемостаза нами получены неоднозначные данные. У пациентов с повышенной спонтанной агрегацией тромбоцитов наблюдалось укорочение среднего значения кардиоинтервалов ночью, что является признаком симпатикотонии (рис. 3), однако обратная картина возникает при анализе АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов с 0,5 мкМоль АДФ — при повышении индекса симпатовагального баланса ночью ($LF/HF_n > 2,0$), когда этот показатель достоверно снижается на 20% (рис. 4). Возможно при длительной активации тромбоцитов адреналином происходит истощение запасов гранул тромбоцитов, в результате чего при стимуляции малыми дозами АДФ вторая волна агрегации за счет высвобождения гранул сглаживается либо полностью отсутствует

Заключение

1. У больных артериальной гипертензией как при наличии ИБС, так и без таковой, наблюдаются

признаки активации СНС, проявляющиеся в повышении индекса LF/HF , однако у больных ИБС, осложненной ХСН, в сравнении с больными артериальной гипертензией отмечается большее угнетение активности ПСНС, что проявляется в достоверном снижении $SDNN_i$, отсутствии прироста парасимпатической активности, а в ряде случаев — парадоксальной активацией СНС ночью. По спектральным показателям, наиболее неблагоприятные изменения тоже выявлены у больных с ИБС, осложненной ХСН. У этих больных происходит резкая редукция всех спектральных показателей ВСР.

2. У больных ИБС, осложненной ХСН, по сравнению с больными контрольной группы, выявляется усиление протромботического потенциала крови за счет активации либо увеличения уровня факторов свертывания, выражающееся в укорочении ПТВ, усиление агрегации тромбоцитов с 0,5 мкМоль АДФ. В то же время у больных контрольной группы наблюдалось укорочение тромбинового времени по сравнению с основной группой, что указывает на возможную гиперфибриногеномию при артериальной гипертензии, не осложненной ИБС.

3. Длительная патологическая гиперактивация СНС у больных ИБС, осложненной ХСН, вносит определенный вклад в изменения гемокоагуляции. Усиливается способность тромбоцитов к спонтанной агрегации, укорачивается протромбиновое время, увеличивается гематокрит, что, наряду с катехоламин-индуцированным вазоспазмом, может увеличивать риск тромботических осложнений.

Литература

1. Ripley T.L., Nutescu E. Anticoagulation in patients with heart failure and normal sinus rhythm. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:134–41.
2. Kocaman S.A., Taçoy G., Özdemir M., et al. The preserved autonomic functions may provide the asymptomatic clinical status in heart failure despite advanced left ventricular systolic dysfunction. *Anadol. Kardiyol. Derg.* 2010 Dec;10 (6):519–25. doi: 10.5152/akd.2010.159. Epub 2010 Oct 15.
3. Fourcade J., Androdias C., Curnier D., et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000 Mar; 21 (6):475–82.
4. Li J.J. Circadian variation in myocardial ischemia: the possible mechanisms involving in this phenomenon. *Med Hypotheses.* 2003 Aug; 61 (2):240–3.
5. Ikeda N., Yasu T., Tsuboi K., et al. Effects of submaximal exercise on blood rheology and sympathetic nerve activity. *Circ J.* 2010 Apr; 74 (4):730–4. Epub 2010 Feb 27.
6. Nygren A., Redfors B., Thorén A., et al. Norepinephrine causes a pressure-dependent plasma volume decrease in clinical vasodilatory shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010 Aug; 54 (7):814–20. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02244.x. Epub 2010 May 6.
7. Pöyhönen-Alho M., Joutsu-Korhonen L., Lassila R., et al. Alterations of sympathetic nervous system, coagulation and platelet function in gestational diabetes. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012 Sep; 23 (6):508–13. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283540c2d.

СКОРОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ КАК МАРКЕР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Илюхин О. В.¹, Илюхина М. В.³, Тарасов Д. Л.², Темирсултанова Т. Х.², Лопатин Ю. М.^{1,2}

Цель. Оценить скорость пульсовой волны в качестве маркера неблагоприятного прогноза с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. В исследование были включены 184 больных, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ). Наличие ИМ подтверждалось регистрацией патологического зубца Q на ЭКГ и/или выявлением диагностически значимого повышения кардиоспецифических ферментов крови. Скорость пульсовой волны (СПВ) оценивали на автоматизированной компьютерной системе Colson (Франция) по стандартной методике. В работе учитывались результаты, полученные только на каротидно-фemorальном участке, а именно СПВ для эластического типа артерий. Срок наблюдения составил от 1 до 60 месяцев, который учитывал промежуток времени от начала и до конца испытания или до момента наступления конечной точки для каждого конкретного больного в течение периода наблюдения. Кумулятивная выживаемость исследовалась методом Каплана-Мейера.

Результаты. У больных ИБС пятилетняя выживаемость, при значениях СПВ менее 10 м/с ($8,3 \pm 0,13$) составила 0,89; при 10–12 м/с ($11,1 \pm 0,32$) – 0,84; при 12 м/с и более ($13,3 \pm 0,21$) – 0,44. Отличия были статистически достоверны. В работе была оценена выживаемость пациентов с ИБС в различных возрастных группах. Выживаемость в возрасте менее 60 лет составила 90,7%, а более 60 лет – 78%. Из 184 участников исследования у 58 отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛВ) менее 40%. Пятилетнее дожитие в группе ИБС с ФВ ЛЖ >40% составило 89,2%, при ИБС с ФВ ЛЖ <40% только 68,9%, причем отличия были высоко достоверны. При наличии сахарного диабета II типа выживаемость больных составила 69,6%, что, в сравнении с группой ИБС с сохранённой систолической функцией сердца, оказалось ниже на 19,6%.

Заключение. По своей прогностической значимости возрастание скорости пульсовой волны не уступает традиционным факторам риска сердечно-сосудистых осложнений при ИБС, и может рассматриваться в качестве дополнительного, принципиально нового предиктора неблагоприятного прогноза.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 12–17

Ключевые слова: скорость пульсовой волны, жёсткость артерий, кумулятивная выживаемость, факторы риска.

¹Государственный медицинский университет, Волгоград; ²Областной клинический кардиологический центр, Волгоград; ³Областная клиническая больница № 1, Волгоград, Россия.

Илюхин О. В.* – к. м.н., ассистент кафедры кардиологии с функциональной диагностикой факультета усовершенствования врачей, Илюхина М. В. – к. м.н., клинический фармаколог, Тарасов Д. Л. – к. м.н., заведующий III кардиологическим отделением, Темирсултанова Т. Х. – врач I кардиологического отделения, Лопатин Ю. М. – д. м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sim@sprint-v.com.ru

АГ – артериальная гипертензия, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ОР – относительный риск, СД – сахарный диабет, СПВ – скорость пульсовой волны, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, Сз – скорость пульсовой волны для артерий эластического типа, ФВ – фракция выброса, ФР – фактор риска, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 03.12.2012
Принята к публикации 16.08.2013

Pulse wave velocity as a cardiovascular risk marker in patients with stable coronary heart disease

Ilukhin O. V.¹, Ilukhina M. V.³, Tarasov D. L.², Temirsultanova T. Kh.², Lopatin Yu. M.^{1,2}

Aim. To assess pulse wave velocity (PWV) as a potential marker of adverse prognosis, compared to conventional factors of cardiovascular risk.

Material and methods. The study included 184 patients with myocardial infarction (MI). The MI diagnosis was confirmed by the presence of pathologic Q-wave on electrocardiogram and/or diagnostic elevation of cardiac biomarkers. Carotid-femoral PWV, reflecting the status of elastic arteries, was assessed using a standard method, with the automatic computerised system Colson (France). The follow-up period (from the start of the study to either the end-point development or the study end) varied from 1 to 60 months. The Kaplan-Meier method was used for the assessment of cumulative survival.

Results. In patients with coronary artery disease (CHD), the five-year survival was 0,89 among those with PWV <10 m/s ($8,3 \pm 0,13$ m/s); 0,84 among those with PWV 10–12 m/s ($11,1 \pm 0,32$ m/s); and 0,44 among those with PWV ≥12 m/s ($13,3 \pm 0,21$ m/s). This difference was statistically significant. Moreover, among patients under 60 years, survival was 90,7%, while in their peers aged 60 years and

older, it was only 78%. Among 184 participants, 54 had reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) values (<40%). The five-year survival in those with LVEF >40% and <40% as 89,2% and 68,9%, respectively (the difference was statistically significant). In patients with type 2 diabetes mellitus, the survival was 69,6%, which was 19% lower than in patients with preserved systolic function.

Conclusion. In CHD patients, increased PWV has a prognostic value similar to that for conventional cardiovascular risk factors and, therefore, can be regarded as an additional novel predictor of adverse prognosis.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 12–17

Key words: pulse wave velocity, arterial stiffness, cumulative survival, risk factors.

¹State Medical University, Volgograd; ²Regional Clinical Cardiology Centre, Volgograd; ³Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia.

Основная задача современной кардиологии – снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Среди стратегий ее решения – выявление групп высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) для проведения профилактических медикаментозных и немедикаментозных вмешательств. Своевременное выявление факторов

риска (ФР) у пациентов с ИБС поможет в формировании эффективной тактики ведения этой категории больных. В настоящее время продолжается активная оценка новых предикторов риска, способных повлиять на показатели выживаемости и качества жизни при ИБС. Роттердамское исследование показало высокую связь повышенной СПВ, как маркера жест-

Таблица 1

Основные клинические показатели у больных с ИБС

А.	Пациенты, перенесшие ИМ без сопутствующих СД и снижения ФВ ЛЖ		
Показатели	I группа Сэ<10 м/с (n=94)	II группа Сэ 10–12 м/с (n=47)	III группа Сэ>12 м/с (n=19)
Сэ, м/с	8,3±0,13	11,1±0,32*	13,3±0,21*
Возраст, лет	57,1±0,8	58,4±1,2	60,7±1,8
САД, мм рт.ст.	123,2±1,2	122,1±1,7	124,2±2,6
ДАД, мм рт.ст.	79,3±0,9	81,2±1,2	77,1±2,4
ЧСС, уд/мин	68,7±2,2	71,4±3,1	66,4±3,9
ФВ, %	47,4±1,3	48,8±1,6	47,4±1,3
КДР ЛЖ, мм	53,1±0,4	53,7±0,8	55,5±1,9
КСР ЛЖ, мм	41,8±0,9	42,4±1,2	43,9±1,4
ФК стенокардии	2,3±0,14	2,5±0,21	2,4±0,22
ФК ХСН	2,1±0,13	1,9±0,14	2,4±0,23

Б.	Пациенты различных возрастных групп, перенесшие ИМ	
	Моложе 60 лет	Старше 60 лет
Количество	86	74
Сэ, м/с	9,7±0,21	11,4±0,13*
Возраст, лет	56,1±0,7	64,4±1,1*
САД, мм рт.ст.	121,2±1,2	126,1±1,8
ДАД, мм рт.ст.	81,3±1,1	79,3±1,4
ФВ, %	51,4±2,3	49,1±1,5
КДР ЛЖ, мм	52,3±0,3	55,6±0,8
КСР ЛЖ, мм	40,8±0,7	43,4±1,4
ФК стенокардии	2,3±0,2	2,4±0,3
ФК ХСН	1,8±0,2	2,2±0,2

В.	Пациенты, перенесшие ИМ при сопутствующей ХСН		
	норма (n=30) [8]	ФВ<40% (n=58)	ФВ>40% (n=102)
Сэ, м/с	9,1±0,2	11,5 ^а ±0,2	10,8±0,2 ^а
Возраст, лет	50–60	60,3±2,3	58,2±1,2
САД, мм рт.ст.	120,6±1,6	122,6±4,3	122,9±2,3
ДАД, мм рт.ст.	78,2±1,5	78,3±2,8	79,5±1,1
ИМТ, кг/м ²	28,4±0,7	25,2±2,7 ^а	26,6±1,7 ^а
ФВ, %	>50	36,5±1,3% ^а	52,4±1,6*
КДР ЛЖ, мм	не учитывался	55,7±0,5	51,5±0,7*
КСР ЛЖ, мм	не учитывался	42,9±1,2	39,6±0,9*
ФК ХСН	0	2,6±0,1 ^а	1,4±0,1 ^а *

Г.	Пациенты с ИБС и сопутствующим СД II типа	
	ИБС (n=102)	ИБС+СД II типа (n=24)
Возраст, лет	58,2±1,2	56,6±1,5
Сэ, м/с	10,8±0,2	11,2±0,8
САД, мм рт.ст.	122,9±2,3	127,4±4,2
ДАД, мм рт.ст.	79,5±1,1	80,6±2,2
ФВ, %	47,2±2,9	49,7±2,4
КДР ЛЖ, мм	55,4±1,8	50,2±1,4
КСР ЛЖ, мм	41,1±2,2	37,1±1,8
МЖП, мм	9,3±0,4	11,1±0,4
ЗСЛЖ, мм	9,3±0,4	10,6±0,4
ЛП, мм	42,4±1,6	44,3±1,6
ПП, мм	38,2±1,4	38,0±1,0
ФК стенокардии	2,4±0,2	2,6±0,2
ФК ХСН	2,6±0,1	2,3±0,2

Примечание: * – $p<0,05$; ^а – $p<0,05$ при сравнении нормой.

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; Сэ – скорость пульсовой волны для артерий эластического типа, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление ФВ – фракция выброса; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; ЗС – задняя стенка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

кости артерий, с наличием атеросклероза [1]. В ряде проспективных исследований доказано, что повышение СПВ в артериях эластического типа (каротидно-феморальный участок) достоверно ухудшает показатели общей, сердечно-сосудистой летальности и увеличивает риск повторных инфарктов, инсультов [2–4].

Необходимо отметить, что при артериальной гипертензии (АГ) возрастание СПВ свыше 12 м/с признано независимым маркером риска неблагоприятного прогноза, а данный показатель уже является рекомендованным в комплексной диагностике АГ [5, 6]. Но в настоящее время нет четких указаний, какие именно значения СПВ могут оказывать значимое влияние на прогноз больных с ИБС. В нашей работе была проведена оценка различных величин СПВ для прогнозирования развития ССО у пациентов, страдающих ИБС.

Цель работы – оценить скорость пульсовой волны в качестве маркера неблагоприятного прогноза с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы

С 2001 по 2004 гг. были проанализированы все случаи острых инфарктов миокарда (более 500), произошедшие в Волгоградском областном кардиологическом центре. Из них соответствовали критериям включения 184 пациента с ИБС. В исследование включались больные, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) в сроки 10–14 суток от начала заболевания. Наличие ИМ подтверждалось регистрацией патологического зубца Q на ЭКГ и/или выявлением диагностически значимого повышения кардиоспецифических ферментов крови. Средний возраст составил 58,8±1,3 лет, мужчин – 126 (68,5%), женщин – 57

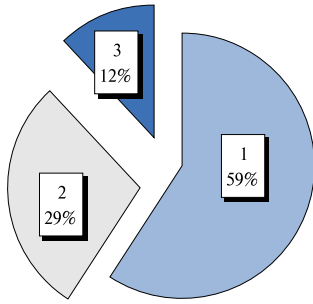


Рис. 1. Процентное соотношение пациентов в исследовании с учётом показателей скорости пульсовой волны.

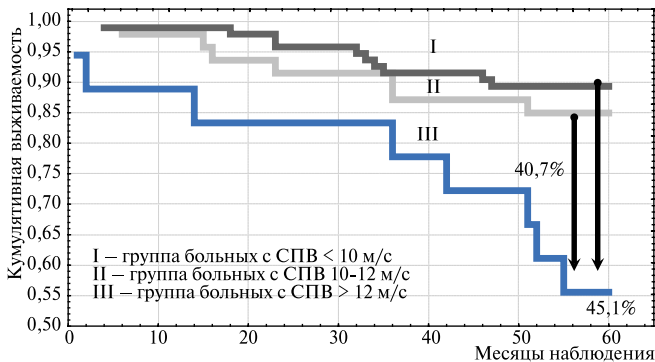


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда при различных значениях скорости пульсовой волны.

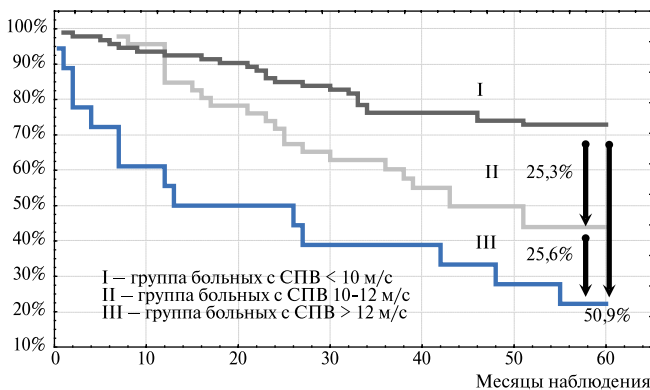


Рис. 3. Вероятность отсутствия неблагоприятных событий у больных ИБС в зависимости от значений СПВ.

Примечание: летальность от любых причин, нефатальный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, необходимость хирургической реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или декомпенсации ХСН.

(31,5%). Продолжительность наблюдения составила 60 месяцев. В исследование не включались больные с декомпенсацией сахарного диабета (СД) II типа и СД I типа, некорректируемой АГ или любой другой патологией, способной повлиять на результаты работы. Исследование было одобрено решением регионального этического комитета при Волгоградском государственном медицинском университете.

Всем пациентам проводилась адекватная терапия (ингибиторы АПФ, аспирин, холестеринснижающие препараты), которая не изменялась как минимум за 2 недели до включения в исследование. По истечении периода селекции оказалось, что у 58 больных к моменту начала испытания было выявлено значимое снижение систолической функции левого желудочка (фракция выброса менее 40%), 24 — страдали СД II типа, остальные 102 имели сохранённую систолическую функцию сердца, данных за СД II типа не выявили. Основные клинические и инструментальные показатели в группах представлены ниже.

СПВ оценивали на автоматизированной компьютерной системе Colson (Франция) по стандартной методике [7]. В данной работе учитывались результаты, полученные только на каротидно-феморальном участке, а именно СПВ для эластического типа артерий (Сэ). Нормальные значения для Сэ у данной возрастной группы были оценены у здоровых лиц и предложены нами ранее [8]. ЭхоКГ проводилась по общепринятой методике на аппарате ACUSON 128 XP 10 (США) с определением следующих параметров: передне-заднего размера левого предсердия, правого желудочка, конечно-систолического и конечно-диастолического размера ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, конечно-систолического и конечно-диастолического объёмов и ФВ ЛЖ по методу Симпсона.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0, SPSS, реализованных на PC IBM Pentium IV. При нормальном распределении результатов данные представлялись в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Кумулятивная выживаемость исследовалась методом Каплана-Мейера, различия между группами оценивали с учётом критерия Вилкоксона. Для расчёта рисков использован метод определения относительного риска (ОР) по Mantel-Haensel и его 95%-го доверительного интервала (ДИ) с применением четырёхпольной таблицы для исследований “случай-контроль”.

Срок наблюдения составил от 1 до 60 месяцев, что позволило учитывать промежуток времени от начала и до конца испытания или до момента наступления конечной точки для каждого конкретного больного в течение периода наблюдения. Конечными точками в исследовании были: летальность от любых причин, нефатальный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, необходимости в кардиохирургических вмешательствах, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или декомпенсации сердечной недостаточности.

Результаты и обсуждение

Больные ИБС были разделены на 3 группы в зависимости от величины Сэ (рис. 1). В первую группу вошли 94 (59%) пациента с величиной СПВ, не превышающей 10 м/с, во вторую – 47 (29%) с Сэ 10–12 м/с, третью составили 19 (12%) пациентов с показателем СПВ более 12 м/с. Данные значения Сэ были выбраны по следующим критериям: в норме, при этом возрасте Сэ не должна превышать 10 м/с; возрастание СПВ более 12 м/с в настоящее время, уже считается независимым предиктором ССО, но только при АГ. Больные с СПВ 10–12 м/с составили промежуточную группу. По основным из изученных клинических данных, морфофункциональным показателям сердца группы были сопоставимы, незначительная разница в средних значениях возраста не имела статистической достоверности (табл. 1А).

При оценке функции пятилетней выживаемости методом Каплана-Мейера оказалось (рис. 2), что при значениях СПВ на каротидно-бедренном участке менее 10 м/с ($8,3 \pm 0,13$) выживаемость составила 0,89; при 10–12 м/с ($11,1 \pm 0,32$) – 0,84; при 12 м/с и более ($13,3 \pm 0,21$) – 0,44. Отличия с учётом критерия Вилкоксона составили 4,4% при сравнении 1-й и 2-й групп (данные недостоверны), 1-й и 3-й – 45,1% ($p=0,0008$); ОР – 5,3 при 95% ДИ 2,6–10,1 ($p<0,05$), 2-й и 3-й – 40,7% ($p=0,03$); ОР – 3,73 при 95% ДИ 1,7–8,3 ($p<0,05$).

При анализе всех сердечно-сосудистых событий оказалось, что отличия в зависимости от значений СПВ существенно изменились (рис. 3). Так, вероятность возникновения неблагоприятного исхода у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й возросла на 25,3% ($p=0,012$); ОР – 1,9 при 95% ДИ 1,3–2,9 ($p<0,05$). Отличия между 2-й и 3-й группами – 25,6% ($p=0,043$); ОР – 1,5 при 95% ДИ 1,02–2,16 ($p<0,05$), а между 1-й и 3-й – 50,9% ($p=0,0007$); ОР – 3,1 при 95% ДИ 1,91–4,39 ($p<0,05$). Отсутствие серьёзного неблагоприятного события при Сэ > 12 м/с отмечалось менее чем у 25% больных к окончанию срока наблюдения.

В настоящее время роль СПВ в качестве независимого предиктора риска ССО доказана только в отношении пациентов с АГ. Согласно рекомендациям по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии и европейского общества кардиологов [5, 9, 10], у больных АГ прогностически значимым является увеличение СПВ (каротидно-бедренный участок) свыше 12 м/с. При ИБС, на сегодняшний день, нет чётких указаний на то, какие именно из значений СПВ будут оказывать влияние на выживаемость и качество жизни больных. Согласно результатам, полученным в нашем исследовании, возрастание СПВ более 12 м/с достоверно снижает выживаемость при ИБС, а значения СПВ, находящиеся в пределах 10–12 м/с в значительной степени увеличивают коли-

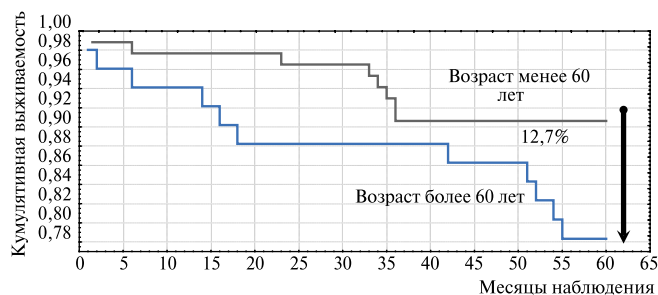


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда в различных возрастных группах.

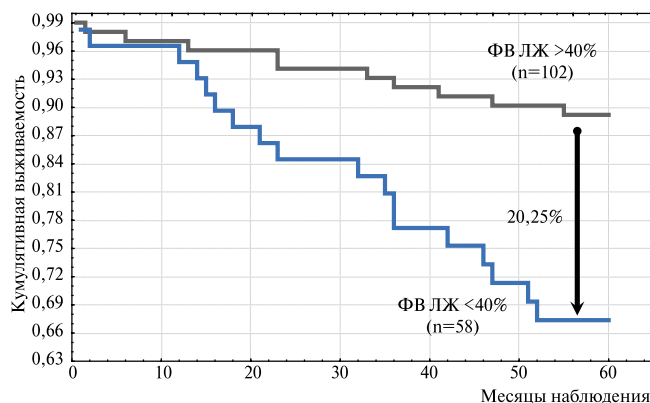


Рис. 5. Сравнительная оценка кумулятивной пятилетней выживаемости больных, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от наличия сердечной недостаточности (ФВ ЛЖ менее 40%).

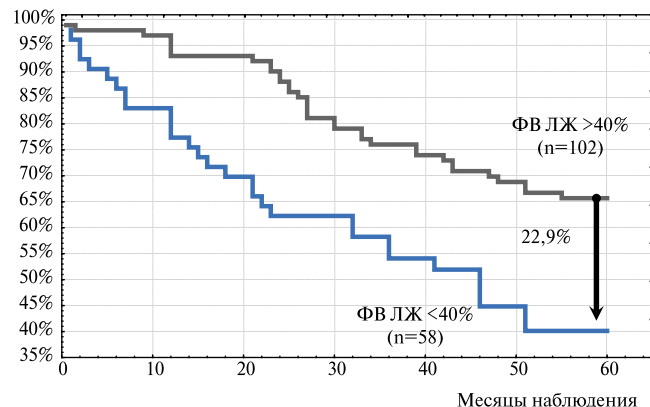


Рис. 6. Вероятность отсутствия неблагоприятных событий у больных ИБС в зависимости от значений СПВ.

Примечание: летальность от любых причин, нефатальный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, необходимость хирургической реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или декомпенсации ХСН.

чество всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Для оценки значимости СПВ как маркера неблагоприятного прогноза необходимо было сравнить его с общепринятыми ФР. Наиболее традиционный ФР – это возраст пациента. Как было указано выше, средний возраст больных в исследовании составил

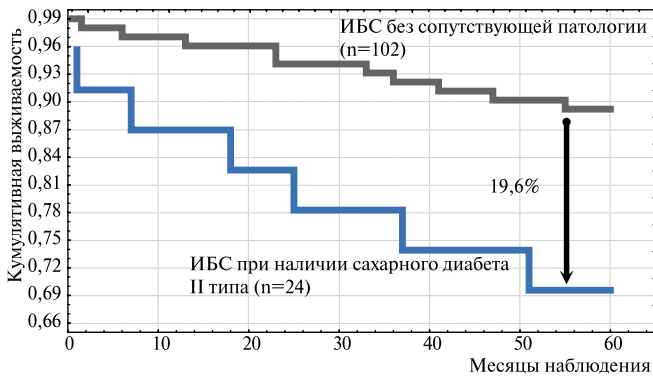


Рис. 7. Сравнительная оценка кумулятивной пятилетней выживаемости больных, перенесших инфаркт миокарда при наличии сахарного диабета II типа.

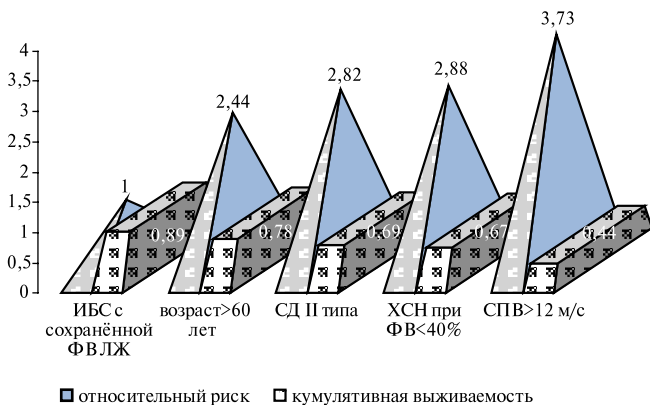


Рис. 8. Влияние изученных факторов риска неблагоприятного прогноза на показатели относительного риска и кумулятивной выживаемости у больных ИБС.

Примечание: результаты относительного риска и выживаемость больных в возрасте более 60 лет учитывались в сравнении с группой более молодого возраста; значения при СПВ более 12 м/с указаны с учётом данных пациентов, имеющих СПВ менее 10 м/с.

58,8 лет. Мы приняли за среднее значение 60 лет и сформировали 2 группы — старше 60-ти ($n=74$) и моложе 60-ти лет ($n=86$). Оказалось, что возрастные отличия, сами по себе, уже приводили к достоверной разнице в показателях СПВ для артерий эластического типа — в старшей возрастной группе Сэ оказалась на 15% выше (9,7 и 11,4 м/с, $p<0,05$), нежели у более молодых пациентов. По остальным клиническим, морфофункциональным параметрам группы оказались сравнимы (табл. 1Б), незначительные отличия в ФВ ЛЖ, полостных размерах сердца, ФК стенокардии напряжения и ХСН не имели статистической достоверности.

Мы оценили выживаемость пациентов с ИБС в различных возрастных группах в течение пяти лет. В исследовании учитывались все случаи летальности. Больные получали сравнимую терапию, включающую бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, аспирин, холестерин — снижающие препараты. Выживаемость пациентов в возрасте менее 60 лет составила

90,7%, более 60 лет — 78% (рис. 4), к моменту завершения периода наблюдения отличие было достоверно и составило 12,7% ($p=0,0007$). ОР составил 2,44 при 95% ДИ 1,18–4,04 ($p<0,05$). Таким образом, возраст является безусловным ФР неблагоприятного прогноза при ИБС, но прогностическая значимость его не превышала таковую у СПВ.

Известно, что наличие ХСН в значительной степени влияет на продолжительность жизни больного с ИБС, поэтому мы выделили группу пациентов с сердечной недостаточностью. Оказалось, что из 184 участников исследования у 58 отмечалось снижение ФВ ЛВ менее 40% в остром периоде ИМ. Средний возраст составил $60,3 \pm 2,3$ года (возрастной интервал — 37–78 лет). У всех пациентов диагностирована сердечная недостаточность II–III ФК. Мы оценили основные клинические параметры в группах (табл. 1В). При сравнении Сэ при ИБС она оказалась достоверно более высокой, нежели в контроле, независимо от наличия или отсутствия ХСН. Пациенты с ХСН оказались несколько старше, чем в группе с ФВ ЛЖ — более 40%, что может объяснять более высокие значения Сэ, хотя как возраст, так и Сэ имели недостоверные отличия. Кроме того, достоверно отличались показатели ФВ, ФК ХСН и КДР ЛЖ, что также выглядело вполне логичным.

Срок наблюдения и конечные точки были такие же, что и при сравнении групп с различной Сэ при ИБС. Мы оценили выживаемость пациентов в течение 5 лет (рис. 5). В результате оказалось, что пятилетнее дожитие в группе ИБС с ФВ ЛЖ $>40\%$ составило 89,2%, при ИБС с ФВ ЛЖ $<40\%$ только 68,9%. Отличия имели высокую достоверность — $p<0,0005$. Наличие выраженной систолической дисфункции приводило к достоверному снижению показателя выживаемости на 22,9% ($p<0,003$), ОР возрстал до 2,88 при 95% ДИ 1,4–5,6 ($p<0,05$). При оценке частоты возникновения всех сердечно-сосудистых событий отличия были также достоверны, и снижение систолической функции увеличивало вероятность неблагоприятного исхода на 22,9% ($p<0,0003$). ОР составил 1,68 при 95% ДИ 1,17–2,41; $p<0,05$ (рис. 6). Необходимо отметить, что внутри группы ХСН ишемической этиологии мы ранее отмечали значимое влияние возрастания СПВ на показатели выживаемости и качества жизни больных [11–13].

Сахарный диабет II типа также является признанным ФР ССО. Мы отобрали группу пациентов, перенесших инфаркт миокарда при наличии у них СД II типа ($n=24$). По основным клиническим и морфофункциональным показателям сердца больные были сравнимы с таковыми при ИБС без признаков СД (табл. 1Г), они получали адекватную антиангинальную и гипогликемическую терапию. Обязательным

условием включения в исследование являлась компенсация углеводного обмена. Отличия в возрасте и значениях СПВ не имели статистической достоверности.

Анализ пятилетней выживаемости проводился в сравнении с группой ИБС с сохранённой систолической функцией ЛЖ ($ФВ > 40\%$). У больных с СД II типа выживаемость составила 69,6%, против 89,2% (рис. 7). Отличие составило 19,6% ($p = 0,0041$), ОР — 2,82 при 95% ДИ 1,22–6,49 ($p < 0,05$). Учитывать результаты комбинированной конечной точки не было необходимости, так как основной параметр — летальность от любых причин — достоверно отличался в группах. Учитывая высокий ОР при СД II типа, даже в сравнении с результатами больных ИБС, перенесших ИМ, наличие в подавляющем большинстве случаев значимых нарушений со стороны эластичности магистральных артерий, оценка СПВ не будет иметь принципиальной диагностической ценности. Само по себе сочетание ИБС и СД II типа определяет крайне неблагоприятный прогноз для жизни больного.

В настоящее время чётко обозначены ФР неблагоприятного прогноза при кардиальной патологии. В нашей работе мы оценивали классические, с клинической точки зрения, патологические состояния, которые негативно сказываются на течении основного заболевания, а именно — СД II типа, значимое сниже-

ние систолической функции сердца, возраст. Безусловно, имеется необходимость в дополнительных маркерах, указывающих на развитие ССО, развивающиеся ещё до появления признанных ФР (рис. 8). Мы сравнили СПВ на каротидно-бедренном участке с наиболее используемыми в клинических исследованиях ФР. Согласно полученным данным, Сэ, как минимум, не уступала по своей предсказательной ценности ни возрасту, ни ХСН, ни СД II типа, которые являются классическими предикторами сердечно-сосудистых исходов. Однако необходимо отметить, что возрастание СПВ более 12 м/с определялось только у 12% от всей выборки и именно в этой группе отмечалось максимальное количество ССО.

Заключение

1. Все изученные предикторы неблагоприятного прогноза — возраст, сердечная недостаточность, сахарный диабет II типа и, в том числе, скорость пульсовой волны для артерий эластического типа достоверно влияли на показатели выживаемости и качество жизни пациентов с ИБС.

2. По своей прогностической значимости возрастание скорости пульсовой волны не уступает традиционным факторам риска сердечно-сосудистых осложнений при ИБС и может рассматриваться в качестве дополнительного, принципиально нового, предиктора неблагоприятного прогноза.

Литература

1. Popele van N. M., Grobbee D. E., Bots M. L. et al. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001; 32: 54–60.
2. Orlova Ya. A., Ageev F. T. Arterial stiffness as an integral parameter of cardiovascular risk: physiology, methods of evaluation and pharmacological correction. *Heart* 2006; 2:65–9. Russian (Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. Жёсткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце* 2006; 2:65–9.
3. Lopatin Y. M., Ilyukhin O. V. Control of blood vessel stiffness. Clinical significance and means of correction. *Heart* 2007; 6:128–32. Russian (Лопатин Ю. М., Илюхин О. В. Контроль жёсткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции. *Сердце* 2007; 3:128–32.).
4. Kim H. J., Nam J. S., Park J. S. et al. Usefulness of brachial-ankle pulse wave velocity as a predictive marker of multiple coronary artery occlusive disease in Korean type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 85 (1):30–34.
5. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2007; 25:1105–87.
6. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations the Medical Society of hypertension and the Russian Society of Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008 (Suppl. 2); 31 p. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 2). 2008; 7 (6): 31 с).
7. Ilyukhin O. V., Lopatin Y. M. Pulse wave velocity and elastic properties of the great arteries: factors affecting the mechanical properties, the possibility of a diagnostic evaluation. *Bulletin of the Volgograd Medical University* 2006; 1 (17):3–8. Russian (Илюхин О. в., Лопатин Ю. М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки. *Вестник ВолГМУ* 2006; 1 (17):3–8).
8. Temirsultanova T. H., Ilyukhin O. V., Ivanenko V. V. et al. Indicators of normal elasticity of major arteries: evaluation of two diagnostic methods you different age groups.. *Bulletin of the Volgograd Medical University* 2010; 36 (4):98–102. Russian (Темирсултанова Т. Х., Илюхин О. В., Иваненко В. В. и др. Показатели эластичности магистральных артерий в норме: оценка двух методов диагностики вы различных возрастных группах. *Вестник ВолГМУ* 2010; 36 (4):98–102).
9. Laurent S., Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension* 2007; 49 (6):1202–6.
10. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007; 20 (Suppl 12): S45–S50.
11. Ilyukhin O. V., Ilyukhina M. V., Lopatin Y. M. Way to assess changes pulse wave velocity as a marker of poor prognosis in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. Patent for an invention 2011; N 2409312. Russian. (Илюхин О. В., Илюхина М. В., Лопатин Ю. М. Способ оценки изменений скорости распространения пульсовой волны в качестве маркера неблагоприятного прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Патент на изобретение 2011; № 2409312).
12. Ilyukhin O. V., Lopatin Y. M. Prognostic value of pulse wave velocity in patients with congestive heart failure of ischemic etiology. *Europ Heart J* 2010; 31 (Suppl.): 127–8.
13. Ilyukhin O. V., Ilyukhina M. V., Lopatin Y. M. Predictive value of the pulse wave propagation velocity in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Journal of Heart Failure* 2009; 10 (3):145–7. Russian. (Илюхин О. В., Илюхина М. В., Лопатин Ю. М. Прогностическая значимость скорости распространения пульсовой волны у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Журнал сердечная недостаточность* 2009; 10 (3):145–7).

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ У ЛИЦ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ

Маркова И. А., Медведева Е. А., Гелис Л. Г.

Цель. Стратифицировать группы риска повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией (НС) в отдаленные сроки наблюдения (12 месяцев).

Материал и методы. В исследование включено 180 пациентов с НС, которые, в зависимости от клинического течения болезни, были разделены на 2 группы: с/без развития неблагоприятных исходов (летальность, инфаркт миокарда, возвратная НС, потребность в срочной реваскуляризации миокарда, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости).

Определялись биомаркеры, лежащие в основе патогенеза развития НС.

Результаты. Независимыми и доступными предикторами явились МРВ, фибриноген и фракция выброса миокарда ЛЖ. Вероятность развития неблагоприятных исходов НС при уровне МРВ $\geq 9,1$ fl (чувствительность 44%, специфичность — 79%), фибриногена $>4,4$ г/л (чувствительность 62%, специфичность — 62%), фракции выброса $\leq 54\%$ (чувствительность 83%, специфичность — 97%) увеличивается в 10 раз. Разработанная скрининговая шкала стратификации риска позволяет с высокой точностью (чувствительность — 62,5%, специфичность — 89,0%, AUC = 0,799) выделять группы высокого риска повторных коронарных событий среди лиц с НС.

Заключение. Динамическая оценка биомаркеров МРВ, фибриногена и ФВ ЛЖ важна для своевременного и эффективного медикаментозного и хирургического вмешательства, а также эффективной вторичной профилактики повторных коронарных событий.

Ключевые слова: прогноз, нестабильная стенокардия, повторные коронарные события.

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь.

Маркова И. А.* — мл. науч. сотрудник лаборатории хирургии сердца, Медведева Е. А. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории хирургии сердца, врач-кардиолог кардиотерапевтического отделения № 2, Гелис Л. Г. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории хирургии сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
inha.markava@gmail.com

НС — нестабильная стенокардия, ФВ ЛЖ — фракция выброса миокарда левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок, Тв — тромбиновое время, ПТВ — протромбиновое время, Фг — фибриноген, АТ III — антитромбин III, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, МПО — миелопероксидаза, ГЦ — гомоцистеин, ФрВ — фактор Виллебранда, МРВ — показатель среднего объема тромбоцитов, BNP — предиктор ишемической дисфункции миокарда.

Рукопись получена 12.08.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 18–22

Predicting the long-term risk of repeat coronary events in patients with unstable angina

Markova I. A., Medvedeva E. A., Gelis L. G.

Aim. To stratify the patients with unstable angina (UA) by the levels of long-term (12 month) risk of repeat coronary events.

Material and methods. The study included 180 UA patients, who were divided into two groups: with or without adverse outcomes (death, myocardial infarction, recurrent UA, urgent myocardial revascularisation, life-threatening cardiac arrhythmias and blockades) during the follow-up period. The levels of biomarkers of UA pathogenesis were also measured.

Results. Independent risk predictors included mean platelet volume (MPV), fibrinogen, and left ventricular ejection fraction (LVEF). The risk of adverse UA outcomes in patients with MPV levels $\geq 9,1$ fl (sensitivity 44%, specificity 79%), fibrinogen levels $>4,4$ g/l (sensitivity 62%, specificity 62%), and LVEF levels $\leq 54\%$ (sensitivity 83%, specificity 97%) is increased 10 times. The proposed screening

scale for risk stratification is highly effective (sensitivity 62,5%, specificity 89,0%, AUC=0,799) in the identification of UA patients at a high risk of repeat coronary events.

Conclusion. The dynamic assessment of such biomarkers as MPV, fibrinogen, and LVEF is important for early, effective pharmacological and invasive treatment, as well as for effective secondary prevention of repeat coronary events.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 18–22

Key words: prognosis, unstable angina, repeat coronary events.

Republican Research Centre "Cardiology", Minsk, Belarus Republic.

Нестабильная стенокардия (НС) является одним из наиболее распространенных клинических проявлений острого коронарного синдрома (ОКС). Основная опасность нестабильной стенокардии заключается в повышенном риске развития инфаркта миокарда (ИМ) и летального исхода, несмотря на современное медикаментозное лечение. У пациентов с НС трансформация в ИМ на стационарном этапе достигает 6–8%; в течение года у 12–14% таких лиц развивается нефатальный ИМ. Через 5 лет у больных с нестабильным течением ИБС ИМ возникает в 22–39% случаев, причем у 58% из них — с фатальным исходом [1]. Общепринятое мнение о том, что прогноз при НС благоприятнее, чем у лиц с инфарктом миокарда, не соответствует действительности.

На самом деле уровень госпитальной (3–4%) и долгосрочной (5-летней) смертности (17–19%) у лиц с НС не отличается, а в некоторых случаях даже превышает таковой при ИМ с и без подъема сегмента ST [2–5].

Разработка программ оценки тромбогенного риска и ранней диагностики коронарного атеротромбоза является весьма актуальной и по сей день, так как лечебно-диагностическая тактика у пациентов с ИБС зачастую проводится не на ранних, а на поздних стадиях развития — при наличии явных клинических признаков тромбоишемических осложнений и развитии острых сердечно-сосудистых катастроф. На сегодняшний день стратификация групп высокого риска развития сердечно-сосу-

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости
от клинического течения нестабильной стенокардии**

Показатель	ОГ 1 (благоприятное течение)	ОГ 2 (осложненное течение)	p
Количество пациентов, n (%)	102 (57%)	78 (43%)	-
Средний возраст (лет)	58 ± 6,4	60 ± 6,2	0,025
Мужчины, n (%)	69 (67%)	60 (76,9%)	0,171
Сахарный диабет, n (%)	20 (19,6%)	27 (34,6%)	0,023
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (49%)	52 (66,7%)	0,018
ИМ в анамнезе, n (%)	7 (6, 9%)	16 (20, 5%)	0,007
Локальная скорость быстрого наполнения (Е), м/с	0,73 (0,70;0,75)	0,69 (0,67;0,72)	0,048
Локальная скорость позднего наполнения (А), м/с	0,67 (0,65;0,68)	0,65 (0,63;0,68)	0,0348
Соотношение Е/А	0,93 (0,90;0,95)	0,86 (0,82;0,89)	0,018
ИЛСМ, ед	1,2±0,1	1,3±0,1	0,03
Фракция выброса ЛЖ, %	56 (55,1;58,5)	52 (53,1;54,3)	<0,0001
Среднее количество пораженных КА, ед.	3,4 ± 0,5	3,6 ± 0,4	0,058
GRACE, баллы	75,6±21,1	98,9±20,3	<0,0001

Сокращения: КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, ИЛСМ — индекс локальной сократимости миокарда.

дистых заболеваний основана на концепции факторов, разработанных в ходе Фремингемского исследования. Для оценки степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с НС используется шкала Grase, а также критерии высокого риска, рекомендованные Американской Ассоциацией кардиологов. Стратификация групп высокого риска среди лиц с НС проводится, в основном, по клинико-инструментальным признакам без комплексной оценки показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, маркеров эндотелиальной дисфункции и системной воспалительной реакции, играющих важнейшую патогенетическую роль в обострении ишемической болезни сердца.

Комплексная оценка клинико-биохимических маркеров атеротромбогенеза позволит улучшить качество ранней диагностики коронарного тромбоза, особенно у пациентов без ярко выраженных клинических признаков, представляющих непосредственную угрозу для развития жизнеопасных осложнений [6–9].

Цель работы — на основе комплексной оценки клинико-биохимических маркеров атеротромбогенеза стратифицировать группы риска повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения (12 месяцев).

Материал и методы

Проведено открытое проспективное исследование для выявления независимых биохимических предикторов повторных сердечно-сосудистых осложнений у лиц с НС. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом

РНПЦ “Кардиология”. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Было обследовано 180 пациентов с НС. Диагноз ставился на основании клинической картины, анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования. Диагностика НС проводилась на основе ведущих клинических признаков (продолжительность ангинозной боли), гемодинамических параметров, показателей ЭКГ, снятых во время коронарного приступа, и оценки кардиоспецифичных ферментов. Критериями включения явились: впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия длительностью не более 2 недель от начала обострения, ассоциированная с ЭКГ — признаками острой ишемии миокарда (элевация или депрессия сегмента ST, инверсия зубца Т); уровень тропонина менее 0,01 нг/л. Критериями исключения являлись: наличие недостаточности кровообращения ПБ и выше (по Стражеско-Василенко); острый инфаркт миокарда; острое нарушение мозгового кровообращения; тромбоэмболия легочной артерии; тромбоз нижних конечностей и другие острые воспалительные заболевания различных органов и систем. В исследовании изучался риск возникновения следующих конечных точек: летальные исходы; острый ИМ; возвратная нестабильная стенокардия; жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости ишемического генеза; потребность в проведении срочных эндоваскулярных вмешательств или хирургической реваскуляризации миокарда. В зависимости от исходов заболевания основную выборку разделили на 2 группы: с благоприятным (ОГ 1) и неблагоприятным (с развитием вышеуказанных осложнений) (ОГ 2) течением болезни. Клинико-

Таблица 2

Клинические исходы у лиц с НС в отдаленные (12 месяцев) сроки наблюдения

Осложнения	1–3 месяца	3–6 месяцев	6–12 месяцев	Всего случаев, n (%)
Возвратная стенокардия, n (%)	35 (45%)	4 (5%)	2 (3%)	41 (52,6%)
ИМ с зубцом Q, n (%)	4 (5,1%)	1 (1,3%)	-	5 (6,4%)
Жизнеугрожающие нарушения ритма, n (%)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	-	4 (5,1%)
Коронарное шунтирование, n (%)	10 (12,8%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	12 (15,4%)
ЧКВ и стентирование КА, n (%)	11 (14%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	14 (17,9%)
Летальность, n (%)	1 (1,3%)	-	1 (1,3%)	2 (2,6%)
Всего событий, n (%)	64 (82%)	9 (12%)	5 (6%)	78

Сокращения: КА — коронарные артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

Сравнительная характеристика изучаемых биомаркеров

Показатель	ОГ1 (n=102)	ОГ2 (n=78)	p
МПО, пмоль/л	280 (245/330)	360 (289/407)	0,0001
ГЦ, мкмоль/л	12,8 (11,7/17)	15,2 (12,1/17,6)	0,01
Фибриноген, г/л	4,3 (3,7/5,1)	4,8 (3,8/5,7)	0,049
ФрВ, %	121 (72,6/143)	160,5 (110/222)	0,0001
MPV, fl	8,7 (8,4/9,1)	9,1 (8,4/9,8)	0,04
Адр., степень, %	55 (44/61)	84 (35,3/77,8)	0,02
АДФ _{2,5} , степень, %	62 (54 /74)	78 (50 /77)	0,05
Д-димеры, мкг/л	248 (180/405)	370 (234/521)	0,01
BNP, пг/мл	50 (25/91)	133 (55/223)	< 0,0001

анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от клинического течения НС представлена в таблице 1.

Несмотря на выявленные различия у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением болезни (табл. 1), при оценке риска по шкале GRACE сумма баллов в среднем не превышала 98,9 и соответствовала невысокой вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки наблюдения данной выборки пациентов, перенесших НС. Лица ОГ2 отличались частотой встречаемости сопутствующей патологии в анамнезе, более выраженной нестабильностью миокарда и сниженной фракцией выброса миокарда левого желудочка (ФВ ЛЖ).

На стационарном этапе все пациенты получали бета-адреноблокаторы (бисопролол 5–10 мг/сутки), ингибиторы АПФ (рамиприл или периндоприл) 5–10 мг в сутки, статины (аторвастатин) 20–40 мг в сутки, антиагреганты (аспирин в дозе 75–100 мг в сутки, клопидогрель 75 мг в сутки), низкомолекулярные гепарины, нитраты внутривенно. При дальнейшем амбулаторном наблюдении все лица, перенесшие НС, продолжали двойную антиагрегантную терапию, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, при необходимости — антагонисты кальция и нитраты.

Лабораторные исследования включали: общий анализ крови, определение уровня кардиоспецифичных ферментов (ТnI, ККМВ, МВ), биохимический анализ крови с определением маркеров воспаления (С-реак-

тивного белка (СРБ), уровня гомоцистеина, миелопероксидазы, эндотелина-1, BNP, фактора Виллебранда; спонтанной и стимулированной агрегации тромбоцитов, основных показателей коагуляционного гемостаза (АЧТВ, тромбиновое время (Тв), протромбиновое время (ПТв), уровень фибриногена (Фг), антитромбина III (АТ III), Д-димеров).

У обследуемых лиц проспективно проводилось динамическое наблюдение за клиническим состоянием (в исходном состоянии, через 3, 6 и 12 мес.) и указанных выше лабораторных показателей, которые оценивались исходно и через 1, 3 и 6 мес.

Статистический анализ был проведен с применением общепринятых методов математической статистики. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения количественные параметры представлены в виде среднего значения (М) и среднего стандартного отклонения (s) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ/UQ). За критический уровень значимости принят $p < 0,05$. Достоверность различий между параметрическими критериями оценивали с помощью теста Стьюдента, между непараметрическими критериями — U-теста Mann-Whitney. Для создания прогностических моделей и стратификации тромбогенного риска использовался логистический регрессионный анализ, который позволяет оценить вероятность наступления изучаемого события. Прогностическую

Таблица 4

**Независимые клинико-лабораторные предикторы развития повторных
сердечно-сосудистых осложнений у лиц с НС в отдаленные сроки наблюдения**

Исходный параметр	В	SE	p	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
ФВ ЛЖ, %	-0,3328	0,09062	0,0002	0,7169	0,6003	0,8563
Фибриноген, г/л	0,3759	0,1952	0,0542	1,4563	0,9932	2,1351
MPV, fl	0,8542	0,3485	0,0142	2,3494	1,1867	4,6516

Сокращения: В — коэффициент регрессии, SE — стандартная ошибка коэффициента регрессии, ОШ — отношение шансов (exp (В), OR).

Таблица 5

**Пороговые значения показателей, связанных с развитием повторных
сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС в отдаленные сроки наблюдения**

Предикторы риска	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Достоверность	+ОП	-ОП
MPV, fl	>9,1	53	89	0,024	4,87	0,53
Фибриноген, г/л	>4,8	49	80	0,012	2,48	0,64
ФВ ЛЖ, %	≤52	83	98	<0,0001	42,5	01,7

Таблица 6

**Шкала стратификации риска развития повторных
сердечно-сосудистых осложнений
у пациентов с НС в отдаленные сроки наблюдения**

Предикторы риска	Баллы
MPV >9,1 fl	2
Фибриноген >4,8 г/л	1
ФВ ЛЖ ≤ 52%	1

ценность моделей, а также пороговые значения предикторов оценивали путем дискриминации с помощью сравнения площадей под кривыми операционных характеристик.

Результаты и обсуждение

Из общего числа наблюдаемых лиц ОГ1 (180 человек) с благоприятным отдаленным течением НС было 102 (56,7%) человека, с неблагоприятным — 78 (43,3%) человек. У 67 пациентов выявлена возвратная прогрессирующая стенокардия (в 45% случаев в течение первых 3 месяцев после выписки из стационара), что потребовало выполнения АКШ, МКШ по неотложным показаниям у 12 (6,7%) человек, проведения срочной ангиопластики и стентирования коронарных артерий у 14 (7,9%) пациентов. Нефатальный инфаркт миокарда развился у 5 (2,8%) пациентов в сроки 1–12 месяцев, причем большая часть событий также наблюдалась в первые 3 месяца после выписки из стационара. Жизнеугрожающие нарушения ритма (короткие пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии) наблюдались у 4 (2,2%) человек. Двое пациентов с нестабильной стенокардией умерли внезапно от острой коронарной недостаточности (на 2 и 9 месяце наблюдения). Летальность составила 1% (табл. 2).

Повторные сердечно-сосудистые осложнения распределились следующим образом: в течение 1–3 месяцев наблюдалось 64 (82%) события, 9 (12%) сердечно-сосудистых осложнений в период 3–6 месяцев и 5 (6%) — в период 6–12 месяцев.

На предыдущих этапах работы путем сравнения показателей в группах наблюдения с осложненным и неосложненным течением НС нами были выявлены потенциальные факторы риска неблагоприятных исхо-

дов [8, 9]. К ним относились: фермент миелопероксидаза (МПО), косвенно характеризующий нестабильность атеросклеротической бляшки; маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления — гомоцистеин (ГЦ), эндотелин-1, СРБ и фибриноген; показатели тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза — фактор Виллебранда (ФрВ), степень адриналин — и АДФ 2,5 — индуцированной агрегации; показатель среднего объема тромбоцитов (MPV); маркер тромбемии — уровень Д-димеров и предиктор ишемической дисфункции миокарда — BNP. Их сравнительная характеристика представлена в таблице 3.

Для скринингового метода оценки риска неблагоприятных исходов нами разработана более простая шкала. С этой целью в исходную совокупность анализируемых признаков были включены лишь те показатели, которые определяются на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения.

Методом логистического регрессионного анализа были разработаны независимые предикторы развития повторных коронарных событий (табл. 4).

Ими явились показатель внутрисосудистого воспаления — фибриноген, показатель среднего объема тромбоцитов — MPV и маркер нестабильности миокарда — ФВ ЛЖ. Их пороговые значения представлены в таблице 5.

В точке разделения (максимальная специфичность) $>0,583$, операционные характеристики для лабораторных предикторов развития неблагоприятных исходов у пациентов с НС составили: специфичность — 90%, чувствительность — 79,5%, + ОП (отношение правдоподобия для положительного результата) 10,54, — ОП (отношение правдоподобия для отрицательного результата) 0,21.

Вероятность развития неблагоприятных исходов нестабильной стенокардии при уровне $MPV \geq 9,1$ fl (чувствительность 53%, специфичность — 89%), фибриногена $>4,8$ г/л (чувствительность 49%, специфичность — 80%), фракции выброса $\leq 52\%$ (чувствительность 83%, специфичность — 98%) увеличивается почти в 10 раз.

Для подтверждения диагностической роли вышеуказанных биомаркеров нами проводилась динамическая оценка биомаркеров при поступлении, через 1, 3 и 6 месяцев. Так в группе лиц без развития повторных сердечно-сосудистых событий не было выявлено достоверного изменения концентрации в крови MPV , фибриногена и показателя ФВ ЛЖ. У 47% лиц было отмечено снижение уровня фибриногена, у 33% — снижение MPV , у 29% — повышение ФВ ЛЖ. Наоборот, в группе, где наблюдались повторные коронарные события, исходный уровень маркеров был повышен, и в 29% случаев наблюдалось дальнейшее нарастание их концентрации. У 49% пациентов ОГ 2 уровень определяемых величин так и не достиг нормальных величин. Таким образом, данные показатели могут использоваться на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения для скринингового мониторинга за пациентами, перенесшими НС, и выделения группы лиц высокого риска развития повторных коронарных событий, что важно для своевременного и эффективного медикаментозного и хирургического вмешательства, а также эффективной вторичной профилактики повторных коронарных событий.

При проведении логистического регрессионного анализа рассчитан экспонент В, отражающий величину вклада каждого из предикторов в развитие отдаленных неблагоприятных исходов (табл. 6).

Все пациенты были разделены на терцили. Терциль, которой присваивалось сумма баллов от 0 до 1, имела низкий риск развития повторных коронарных событий, терциль с суммой баллов 2 — средний, а при сумме баллов 3 и более — высокий риск неблагоприятного исхода в течение года после НС.

При построении ROC-кривой, показатель площади под кривой для предложенной шкалы риска развития повторных коронарных событий составил 0,799 ($p < 0,0001$). Координаты кривой позволили получить точку разделения с уровнем чувствительности 62,5% и специфичности 89% для предложенной нами скрининговой шкалы, основанной на клинико-лабораторных предикторах риска.

Заключение

Скрининговая модель и шкала отдаленного прогноза, основанная на простых и доступных клинико-лабораторных предикторах — уровень фибриногена, показатель MPV и фракция выброса левого желудочка — может быть использована на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения пациентов, перенесших ОКС. Вероятность развития неблагоприятных исходов нестабильной стенокардии при уровне $MPV \geq 9,1$ fl (чувствительность 44%, специфичность — 79%), фибриногена $>4,4$ г/л (чувствительность 62%, специфичность — 62%), фракции выброса $\leq 54\%$ (чувствительность 83%, специфичность — 97%) увеличивается в 10 раз.

Предложенная оценочная шкала стратификации позволяет с высокой точностью (чувствительность — 62,5%, специфичность — 89,0%, $AUC=0,799$) выделять группы высокого риска повторных коронарных событий среди лиц с НС.

Динамическая оценка биомаркеров MPV , фибриногена и ФВ ЛЖ важна для своевременного и эффективного медикаментозного и хирургического вмешательства, а также эффективной вторичной профилактики повторных коронарных событий.

Литература

- Maddox T.M., Reid K.J., Rumsfeld J.S., et al. One-year health status outcomes of unstable angina versus myocardial infarction: a prospective, observational cohort study of ACS survivors. *BMC Cardiovascular Disorders* 2007; 7:28 doi:10.1186/1471-2261-7-28.
- Kang J., Ma C., L (U) Q, et al. The clinical outcomes of patients undergoing revascularization for acute coronary syndrome. *Chinese journal of internal medicine*. 2011; 50 (7):585–8.
- Chan M.Y., Sun J.L., Newby L.K., et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 119:3110–7.
- Chang H.B., Min J.K., Rao S.V., et al. Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Targeted Imaging to Refine Upstream Risk Stratification. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012; 5:536–46.
- Fox K.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010; 31 (22):2755–64.
- Maddox T.M., Reid K.J., Spertus J.A., et al. Angina at 1 year after myocardial infarction: Prevalence and associated findings. *Arch Intern Med* 2008; 168:1310–6.
- Berezovskaya G.A., Ganyukov V.I., Karpenko M.A. Restenosis and in-stent stenosis: pathogenetic mechanisms and prognostic markers. *Russ J Cardiol* 2012; 6 (98):91–5. Russian (Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. *Российский кардиологический журнал* 2012; 6 (98):91–5).
- Markova I.A., Miadvedzeva A.A., Helis L.G. et al. The importance of laboratory markers of endothelial dysfunction after unstable angina. Actual questions of the cardiology and internal diseases. Minsk BSMU, 2013, P. 137–143. Russian (Маркова И.А., Медведева Е.А., Гелис Л.Г. и др. Значение лабораторных маркеров повреждения эндотелия при нестабильной стенокардии. Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней: сб. науч. тр. — Минск БГМУ, 2013. — С. 137–143).
- Markova I.A., Miadvedzeva A.A., Helis L.G. et al. Independent predictors recurrent adverse events in patients with unstable angina. Actual questions of the cardiology and internal diseases. Minsk BSMU, 2013, P. 144–8. Russian (Маркова И.А., Медведева Е.А., Гелис Л.Г. и др. Независимые предикторы повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения. Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней: сб. науч. тр. — Минск БГМУ, 2013. — С. 144–8).

ВОЗМОЖНОСТИ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ПОЗИЦИИ НА КОРТОЧКАХ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Кузнецов В. А.¹, Крinoчкин Д. В.¹, Преминдра Чандраратна А. Н.², Пак Ю. А.¹, Плюснин А. В.¹, Горбатенко Е. А.¹

Стресс-эхокардиография широко применяется в клинической практике как метод диагностики скрытой ишемии миокарда, однако поиск новых нагрузочных тестов диагностики ишемической болезни сердца остается весьма актуальной задачей.

Цель. Оценить возможности стресс-ЭхоКГ в позиции на корточках для диагностики ишемической болезни сердца.

Материал и методы. Обследовано 53 мужчины (средний возраст – 53,2±0,93 года), направленных для проведения стресс-эхокардиографии. По результатам коронароангиографии диагноз ишемической болезни сердца был верифицирован у 37 мужчин (средний возраст – 54,1±1,2 года), вторую группу составили 16 мужчин (средний возраст – 51,0±1,4 года) без ишемии. Всем пациентам по стандартной методике проводилась стресс-эхокардиография с добутамином, а также была проведена эхокардиография в положении на спине и в положении на корточках; критериями ишемии считалось появление дополнительных зон асинергии миокарда левого желудочка.

Результаты. Проба была выполнена у всех пациентов, осложнений выявлено не было. Нарушения локальной сократимости появлялись во время приседания на корточки и быстро исчезали при вставании. В выявлении ишемической болезни сердца чувствительность пробы «на корточках» составила 94,6%, специфичность – 81,3%.

Заключение. Таким образом, нами выявлена высокая диагностическая ценность стресс-эхокардиографии в позиции на корточках для диагностики ишемии, не уступающая стресс-эхокардиографии с добутамином.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 23–26

Ключевые слова: стресс-эхокардиография, нагрузочная проба в позиции на корточках, продольная деформация миокарда ЛЖ, максимальный систо-

лический стрейн, коронароангиография, локальная сократимость миокарда ЛЖ.

Филиал НИИ кардиологии СО РАМН – Тюменский кардиологический центр¹, Тюмень, Россия; Медицинский университет, Ирвинг², Калифорния, США.

Кузнецов В. А. – д. м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор филиала НИИ кардиологии, Крinoчкин Д. В.* – к. м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики, ст. науч. сотр. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов, Преминдра Чандраратна А. Н. – профессор медицинского университета, Пак Ю. А. – к. м.н., врач функциональной диагностики, Плюснин А. В. – врач отделения ультразвуковой диагностики, Горбатенко Е. А. – лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

krin@cardio.tmn.ru, тел: (8-3452) 75-97-22; факс (8-3452) 20-53-49625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.

Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КАГ – коронароангиография, ЭхоКГ – эхокардиография, ЛЖ – левый желудочек, ЭКГ – электрокардиограмма, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ФВ – фракция выброса, Strain% – максимальный стрейн миокарда левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Рукопись получена 26.10.2012

Принята к публикации 16.05.2013

Squatting stress echocardiography potential in coronary heart disease diagnostics

Kuznetsov V. A.¹, Krinochkin D. V.¹, Premindra Chandraratna A. N.², Pak Yu.A.¹, Plusnin A. V.¹, Gorbatenko E. A.¹

While stress echocardiography (EchoCG) is widely used in clinical practice for diagnosing silent myocardial ischemia, the search for new stress tests remains an important task in the diagnostics of coronary heart disease (CHD).

Aim. To assess the potential of squatting stress EchoCG in the diagnostics of CHD.

Material and methods. In total, 53 men (mean age 53,2±0,93 years) underwent stress EchoCG. At coronary angiography, the CHD diagnosis was verified in 37 men (mean age 54,1±1,2 years), while in the other 16 men (mean age 51,0±1,4 years), myocardial ischemia was not confirmed. All participants underwent standard stress EchoCG with dobutamine, as well as supine and squatting EchoCG. The myocardial ischemia criterion was the development of additional asynergy zones in left ventricular myocardium.

Results. The test was performed in all patients, without any complications. Disturbed local contractility was observed at the time of squatting and rapidly disappeared while standing up. The sensitivity and specificity of squatting stress EchoCG in the CHD diagnostics were 94,6% and 81.3%, respectively.

Conclusion. Therefore, we have demonstrated a high diagnostic value of squatting stress EchoCG for diagnosing myocardial ischemia. This value was comparable to that of stress EchoCG with dobutamine.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 23–26

Key words: stress echocardiography, squatting stress test, left ventricular longitudinal myocardial deformation, peak systolic strain, coronary angiography, left ventricular local contractility.

Tumen Cardiology Centre, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tumen, Russia; Irvine School of Medicine, University of California, USA.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает главное место среди кардиологических заболеваний, обуславливая значительные потери общества как в чисто медицинском, так и экономическом аспектах [1, 2]. Раннее выявление ишемии, а также обнаружение ее у больных с бессимптомным, скрытым течением ИБС может принести больному ощутимую пользу [1, 3, 4].

Стандартом в диагностике ИБС является ангиография венечных артерий, однако первым этапом

должна быть оценка вероятности наличия у пациента ИБС по данным анамнеза и проведение неинвазивных методов исследований [5]. В клинике для диагностики ИБС наиболее часто используется нагрузочная электрокардиографическая проба, а именно, велоэргометрия или тредмил-тест. Даже при адекватном тесте с физической нагрузкой выявление ишемии под контролем электрокардиограммы (ЭКГ) имеет ограничения, чувствительность этих методов в среднем составляет 45–68%, а специфич-

Таблица 1
Динамика показателей частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления у пациентов на фоне стресс-ЭхоКГ в позиции на короточках

Параметры	В положении стоя	В положении на короточках	p
Группа пациентов с ИБС			
ЧСС (уд/мин)	67±1,5	81±1,1	0,0001
Систолическое АД (мм рт.ст.)	128±2,5	147±2,2	0,0001
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	81±1,1	89±1,0	0,0001
Группа пациентов без ИБС			
ЧСС (уд/мин)	66±2,1	69±2,1	нд
Систолическое АД (мм рт.ст.)	119±2,9	128±2,5	0,001
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	79±1,1	80±1,2	нд

Примечание: нд – различия недостоверны ($p > 0,05$).

Сокращения: ЧСС – частота сердечных сокращений, систолическое АД – систолическое артериальное давление, диастолическое АД – диастолическое артериальное давление.

ность – 50–90% [3, 6]. Визуализация нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), возникающих вследствие индуцированной ишемии, увеличивает диагностическую ценность стресс-тестов [1, 3, 7].

Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой и фармакологическими агентами – надежный метод верификации ИБС, но имеет свои недостатки – такие, как возникновение осложнений во время исследования, высокая стоимость процедуры, необходимость в специальной эхолаборатории и значительная длительность процедуры [3, 7]. Очень важно учитывать, является ли, в каждом конкретном случае, дорогостоящее исследование более адекватным и информативным [4, 8]. Таким образом, поиск новых нагрузочных тестов диагностики ИБС остается весьма актуальной задачей.

Влияние приседания на короточки на гемодинамические показатели и размеры ЛЖ ранее уже изучалось [9, 10]. Chandraratna et al. изучали влияние ортостаза на ЛЖ, оценка проводилась с использованием эхокардиографии (ЭхоКГ) [9]. Они продемонстрировали, что переход тела из положения стоя в положение лежа ассоциировался со значительным снижением конечного диастолического размера ЛЖ и увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличением показателя фракции выброса ЛЖ и сердечного индекса. Предшествующие исследования, проведенные в лаборатории Dr. Chandraratna, продемонстрировали, что приседание на короточки индуцирует нарушение кинеза миокардиальной стенки у пациентов с критическим стенозом коронарных артерий. Регионарное нарушение локальной

сократимости миокардиальной стенки появляется в ответ на приседание на короточки и быстро исчезает при вставании [10].

Цель исследования – оценить возможности стресс-ЭхоКГ в позиции на короточках для диагностики ишемической болезни сердца.

Материал и методы

Было обследовано 53 мужчины (средний возраст – $53,2 \pm 0,93$ года) с вероятной или типичной стенокардией напряжения, направленных кардиологом для проведения стресс-ЭхоКГ с целью верификации или исключения скрытой ишемии миокарда. В исследование вошли пациенты с синусовым ритмом и фракцией выброса ЛЖ $> 55\%$ и исходно не имеющих нарушений локальной сократимости по данным стандартной трансторакальной ЭхоКГ. За 3 дня до исследования пациентам отменяли все лекарственные препараты, за исключением нитроглицерина при приступах стенокардии.

Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу пациентов с ИБС вошло 37 мужчин (средний возраст – $54,1 \pm 1,2$ года), во вторую группу было включено 16 мужчин (средний возраст – $51,0 \pm 1,4$ года) без ИБС. Всем пациентам по стандартной методике проводилась стресс – ЭхоКГ с добутамином. Диагноз ИБС был верифицирован с помощью коронароангиографии (КАГ) при выявлении стеноза $\geq 75\%$ просвета коронарной артерии.

ЭхоКГ в покое и стресс-ЭхоКГ в положении на короточках выполняли на ультразвуковом аппарате IE 33 (Philips, Германия-США) фазированным датчиком 2–4 МГц с оценкой серошкальной деформации миокарда ЛЖ. Всем пациентам были проведены ЭхоКГ в положение на спине, измерено АД, ЧСС и записана 12-канальная ЭКГ. Далее, в положении стоя, повторно проводилась ЭхоКГ, замер ЧСС и уровня АД, после чего пациент приседал на короточки и в этом положении находился 2 мин. После чего ему повторно проводилась запись ЭКГ, измерялось АД и проводилась ЭхоКГ.

Визуальный анализ региональной сократимости ЛЖ выполнялся двумя независимыми операторами в слепом режиме без знания результатов КАГ, а при расхождении в диагнозе окончательное заключение делалось третьим независимым оператором. Региональную сократимость ЛЖ оценивали из апикального доступа в проекции четырех – и двухкамерного сечения, используя 16-сегментарную модель. Проба расценивалась как положительная и прекращалась при выявлении нарушения локальной сократимости не менее чем в двух сегментах ЛЖ. В режиме off-line с видеоархива определяли продольную деформацию (максимальный – strain%) миокарда ЛЖ на всех этапах проведения короточковой пробы. Всем пациентам по стандартной методике проводилась стресс-ЭхоКГ с добутамином [1, 3].

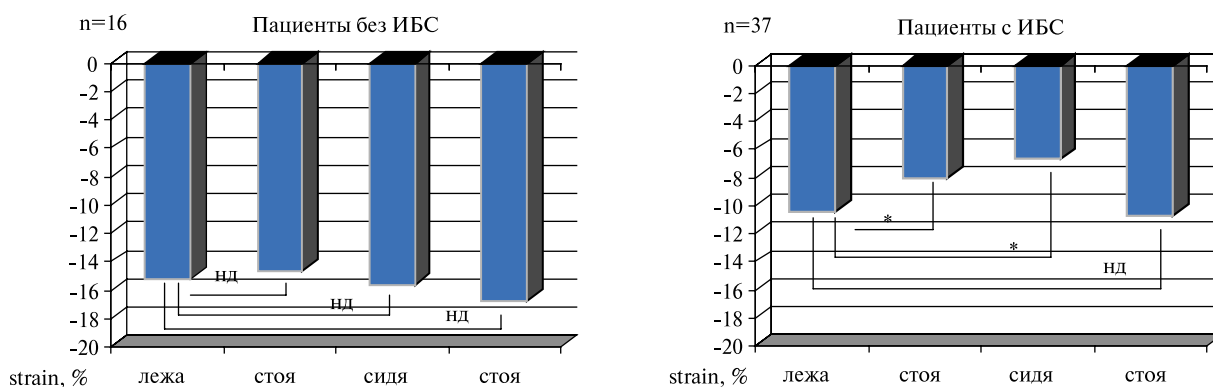


Рис. 1. Динамика показателей продольной деформации миокарда ЛЖ (strain%) у пациентов двух групп во время проведения короточковой пробы.

Примечание: * – $p < 0,05$, нд – различия недостоверны, ($p > 0,05$).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS. Показатели представлены в виде $M \pm m$. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при ненормальном – критерий Манна-Уитни. При проведении множественных сравнений применяли поправку Банферрони.

Результаты

Проба была выполнена у всех пациентов, осложнений нами выявлено не было. Нарушения локальной сократимости появлялись во время приседания на корточки и быстро исчезали при вставании. Скрытая ишемия миокарда при стресс-ЭхоКГ в позиции на корточках была выявлена у 35 пациентов и опровергнута у 13 пациентов с неизменными коронарными артериями. В выявлении ИБС чувствительность короточковой пробы составила 94,6%, специфичность – 81,3%, положительная предсказывающая ценность – 92,1%, отрицательная предсказывающая ценность – 86,7%, предсказывающая точность – 88,9%. При проведении стресс-ЭхоКГ с добутином у этих же пациентов, мы получили следующие результаты: чувствительность пробы составила – 92,1%, специфичность – 86,7%, положительная предсказывающая ценность – 94,6%, отрицательная предсказывающая ценность – 81,3%, и предсказывающая точность – 89%.

В группе пациентов без ИБС при переходе тела из положения лежа в положение сидя – на корточки – мы выявили только достоверное увеличение систолического АД (САД), в то время как в группе пациентов с ИБС достоверно увеличивалось САД, диастолическое АД (ДАД) и ЧСС (табл. 1). При анализе параметров ЧСС, САД и ДАД в группе пациентов с ИБС мы обратили внимание на то, что в положении на корточках показатели САД, ДАД и ЧСС были достоверно выше в отличие от пациентов без ИБС ($147 \pm 2,1$ мм рт.ст. и $128 \pm 2,5$ мм рт.ст., $p = 0,0001$, $89 \pm 1,0$ мм рт.ст. и $79 \pm 1,1$ мм рт.ст., $p = 0,0001$ и $81 \pm 1,1$ уд/мин и $69 \pm 2,1$ уд/мин, $p = 0,0001$, соответственно). Когда пациент

вставал, то достоверных отличий по данным параметрам в двух группах получено не было.

В группе пациентов без ИБС нами получены более высокие показатели strain (%) как в положении лежа, так и во время приседания на корточки ($-15,1 \pm 0,68\%$ и $-10,5 \pm 0,45\%$, $p = 0,001$; $-15,8 \pm 0,78\%$ и $-6,7 \pm 0,44\%$, $p = 0,0001$, соответственно). В группе пациентов с ИБС в динамике во время приседания на корточки отмечалось снижение показателя strain (%) в отличие от пациентов без ишемии, где продольная деформация ЛЖ достоверно не менялась (с $-10,6 \pm 0,45\%$ до $-6,7 \pm 0,44\%$, $p = 0,0001$ и с $-15,1 \pm 0,68\%$ до $-15,8 \pm 0,78\%$, $p = \text{нд}$, соответственно). При переходе из положения на корточках в положение стоя достоверных отличий в показателях двух групп выявлено не было (рис. 1).

Обсуждение

По мнению большинства исследователей, стресс-ЭхоКГ является одним из лучших неинвазивных методов диагностики ИБС [1, 3, 8]. Этот метод стал альтернативой изотопных методов диагностики ИБС, поскольку результаты стресс-ЭхоКГ в 85–95% случаев сопоставимы с данными, полученными при сцинтиграфии миокарда с ^{201}Tl [7, 11]. Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой и фармакологическими агентами надежный метод верификации ИБС, но имеет свои недостатки – возникновение осложнений, высокая стоимость и большая длительность процедуры [3]. В многочисленных исследованиях сообщается о высокой чувствительности и специфичности данных нагрузочных проб [8]. В сравнении с результатами КАГ при введении добутина в дозе 40 мкг/кг в 1 минуту чувствительность теста колебалась от 72 до 86%, специфичность – от 77 до 95%, точность – от 76 до 89% [12]. В нашем исследовании мы получили сопоставимые результаты как по чувствительности, так и по специфичности добутиновой пробы.

Стресс-ЭхоКГ в позиции на корточках относится к ортостатическим пробам и не вызывает трудности в интерпретации результатов среди других стресс-тестов. Безопасность и прогностическая ценность

данной методики показаны в ряде исследований [9,10]. Chandraratna P.A et al. отмечают, что чувствительность стресс-ЭхоКГ в положении на корточках выше при многососудистом поражении и у больных с хорошо развитыми коллатеральными [9]. В нашем исследовании мы не выявили достоверной разницы между стресс-ЭхоКГ в позиции на корточках и стресс-ЭхоКГ с добутином в диагностике ИБС ($p=0.88$).

Влияние приседания на корточки на гемодинамические показатели и размеры ЛЖ ранее уже изучалось. Авторы показали, что приседание на корточки сопровождалось незначительным увеличением размеров полости ЛЖ в конце диастолы и систолы. ЧСС повышалась незначительно, но происходило значительное увеличение цифр АД [9, 10]. Другие исследователи показали увеличение сердечного выброса и АД в сочетании с эффектом возрастания венозного возврата и сосудистого сопротивления, что способствовало сдавлению вен и артерий. Следует полагать, что увеличение ЧСС было опосредованно активацией ингибиторов синоаортальных барорефлексов в ответ на увеличение АД [12]. В нашем исследовании только в группе пациентов с ИБС было отмечено увеличение как систолического, так и диастолического давления, в положении на корточках, что, возможно, связано с эффектом возрастания венозного возврата и сосудистого сопротивления вследствие сдавления вен и артерий ног в положении на корточках.

Перспективным направлением развития стресс-ЭхоКГ является дополнительное использование методики по оценке серозальной деформации миокарда ЛЖ [13], которая не является доплеровской методикой, не зависит от угла сканирования и позволяет количественно оценить результаты нагрузочной пробы. Преимущества данной методики состоят в том, что она дает возможность количественного

анализа локальной сократимости миокарда, позволяет достоверно измерять скорость движения миокардиальных сегментов ЛЖ или митрального кольца даже при плохом качестве эхокардиографического изображения [14]. При сравнении показателей региональной деформации миокарда ЛЖ только в группе пациентов без ИБС были получены достоверно более высокие показатели strain (%) как в положении лежа, так и в позе на корточках. При анализе динамики strain (%) в двух группах, только в группе пациентов с ИБС мы получили достоверное его снижение из перехода положения лежа в положение на корточках, что указывает на снижение деформационных свойств миокарда ЛЖ во время ишемии.

Определяя объективную ценность того или иного метода, необходимо ориентироваться на его чувствительность и специфичность. У разных методов они различаются. Не менее важен учет стоимости исследования и безопасность выполнения процедуры. Стресс-ЭхоКГ в позиции на корточках — простой и безопасный метод диагностики ИБС. Анализ показателей деформации ЛЖ позволяет получить новую информацию о структурных, функциональных и метаболических изменениях, происходящих в миокарде в условиях нагрузочной пробы для диагностики ИБС [14]. Использование этих параметров повышает диагностические возможности стресс-ЭхоКГ.

Заключение

1. Стресс-ЭхоКГ в позиции на корточках имеет высокую диагностическую ценность для диагностики ИБС, не уступающую стресс-ЭхоКГ с добутином.

2. Оценка гемодинамических параметров и показателей региональной деформации миокарда ЛЖ в позиции на корточках может использоваться в качестве дополнительного критерия в диагностике ИБС.

Литература

1. Clinical guidelines for ultrasound diagnostics. Vol. 5 / Edited by Mitkov V.V., Sandrikov V.A. Moscow: Vidar, 1998; 360. Russian (Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. V том/ Под ред. В. В. Миткова, В. А. Сандрикова М.: Видар, 1998. 360 с).
2. Shalnova S. A., Deev A. D., Oganov R. G. Factors influencing the mortality from cardiovascular disease in Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005; 4 (1): 4–8. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечнососудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4 (1), с. 4–8).
3. Schiller N., Osipov M. A. Clinical Echocardiography, 2nd Edition. Moscow: Practice. 2005; 344. Russian (Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. М.: Практика. 2005. 344 с).
4. Coronary artery disease: diagnostic and prognostic models for reducing patient risk. J. Cardiovasc. Nurs. 2006 Nov-Dec; 21 (6 Suppl 1): S2–16; quiz S17–9.
5. The European Society of Cardiology (ESC) guidelines for percutaneous coronary interventions (PCI). Herz. 2006 Dec; 31 (9):836–46, 848.
6. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 1997; 96:345–54.
7. The EAE Textbook of Echocardiography. Galiuto L., Badana L., Fox K., et al. Oxford University Press Inc., New York, 2011; 477.
8. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation and Application of Stress Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2007; Vol 20:1023–41.
9. Chandraratna P.A., Mohar D.S., Sidarous P.F., et. al. Implications of Acute Left Ventricular Remodeling during Squatting Stress Echocardiography. Echocardiography. 2012 Jul; 29 (6):700–5.
10. Chandraratna P., Kuznetsov V., Mohar D., et. al. Comparison of squatting stress echocardiography and dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. Echocardiography. 2012 Jul; 29 (6):695–9.
11. Voigt J. U., Nixdorff U., Bogdan R., et. al. Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischaemia during dobutamine stress echocardiography. Eur Heart J 2004; 25: 1517–25.
12. Hanekom L., Cho Goo-Yeong, Leano R., et al. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. European Heart Journal. 2007; 28:1765–72.
13. Brian D. Strain and Strain Rate Echocardiography and Coronary Artery Disease. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2011; 4: 179–90.
14. Geyer H., Caracciolo G., Abe H., et al., Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr. 2010; 23:351–69.

АНГИОГЕННЫЕ СВОЙСТВА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Джояшвили Н. А.¹, Ефименко А. Ю.¹, Акчурин Р. С.², Ткачук В. А.^{1,2}, Парфенова Е. В.^{1,2}

Цель. Сравнение ангиогенных свойств ММСК жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца и без нее и оценка влияния сопутствующего сахарного диабета 2 типа на эти свойства.

Материал и методы. Для выделения ММСК ЖТ использовали подкожную жировую ткань пациентов контрольной группы (n=19) без сердечно-сосудистых заболеваний и СД2, больных ИБС с СД2 (n=28) и без него (n=32), которую получали при хирургических вмешательствах. Ангиогенную активность ММСК ЖТ оценивали по длине капиллярноподобных структур, образуемых эндотелиальными клетками на матригеле в присутствии кондиционированной среды ММСК ЖТ. Экспрессию генов факторов роста оценивали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для анализа содержания факторов роста в кондиционированной среде ММСК ЖТ использовали иммуноферментный анализ (ELISA).

Результаты. Суммарная длина капиллярноподобных структур, образованных эндотелиальными клетками в присутствии кондиционированной среды ММСК ЖТ больных ИБС, снижена вдвое по сравнению с контрольной группой. При этом различий между группами больных ИБС без СД2 и с сопутствующим СД2 не обнаружено. При анализе содержания про- и антиангиогенных факторов в кондиционированной среде ММСК ЖТ не обнаружено снижения содержания основных ангиогенных факторов при ИБС, напротив, уровень некоторых из них (VEGF, HGF, PIGF) был повышен. В то же время было показано значительное повышение содержания PAI-1 в среде ММСК ЖТ у больных ИБС.

Заключение. Ангиогенная активность суммарных продуктов секреции ММСК ЖТ больных ИБС снижена по сравнению с этим показателем у пациентов без ИБС. Наличие сопутствующего СД2 существенно не влияет на ангиогенную активность ММСК ЖТ больных ИБС. Сниженная ангиогенная активность ММСК ЖТ может быть обусловлена повышенной продукцией этими клетками PAI-1, который, подавляя активность активаторов плазминогена, может оказывать антиангиогенный эффект. Для проверки этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 27–34

Ключевые слова: ангиогенез, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, стромальные клетки жировой ткани, паракринная функция.

¹Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, ²ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗСР РФ, Москва, Россия.

Джояшвили Н. А.* – аспирант кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины, Ефименко А. Ю. – врач-ординатор кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, Акчурин Р. С. – академик РАН и РАМН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, Ткачук В. А. – академик РАН и РАМН, руководитель кафедры биохимии и молекулярной медицины, декан факультета фундаментальной медицины, Парфенова Е. В. – профессор кафедры биохимии и молекулярной медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
n.dzhoyashvili@gmail.com

ММСК ЖТ – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ИМТ – индекс массы тела, VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста, HGF – (hepatocyte growth factor) – фактор роста гепатоцитов, PIGF (placental growth factor) – плацентарный ростовой фактор, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) – ингибитор активатора плазминогена 1, Ang (angiogenin) – ангиогенин, ANG-1 (angiotensin-1) – ангиотензин-1, THBS-1 (thrombospondin 1) – тромбоспондин 1, FGF-2 (fibroblast growth factor 2 (basic)) – основной фактор роста фибробластов, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) – иммуноферментный анализ, МРТ – магнитно-резонансная томография, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, кДНК – комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота, мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота, GAPDH – глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа, ФСБ – фосфатно-солевой буфер.

Рукопись получена 01.09.2013
Принята к публикации 21.10.2013

Angiogenic properties of adipose tissue-derived multipotent mesenchymal stromal cells in patients with coronary heart disease

Dzhoyashvili N. A.¹, Efimenko A. Yu.¹, Akchurin R. S.², Tkachuk V. A.^{1,2}, Parfenova E. V.^{1,2}

Aim. To compare angiogenic properties of adipose tissue (AT) derived multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) in patients with or without coronary heart disease (CHD) and to investigate potential effects of concomitant Type 2 diabetes mellitus (DM-2) on these properties.

Material and methods. To extract AT MMSC, subcutaneous adipose tissue samples were obtained during a surgical intervention in 19 controls (individuals without cardiovascular disease or DM-2), 28 patients with CHD and DM-2, and 32 CHD patients without DM-2. Angiogenic properties of AT MMSC were assessed by the length of capillary-like structures formed by endothelial cells on Matrigel in the presence of the conditioned AT MMSC medium. Growth factor gene expression was measured using the real-time polymerase chain reaction. Growth factor levels in the conditioned AT MMSC medium were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. In CHD patients, the total length of capillary-like structures, formed by endothelial cells in the presence of the conditioned AT MMSC medium, was twice as low as in controls. However, there was no marked difference between CHD patients with or without DM-2. CHD patients did not demonstrate a reduction in the levels of main angiogenic factors, measured in the conditioned AT MMSC medium. On the

contrary, the levels of some factors (VEGF, HGF, and PIGF) were elevated, as well as the levels of PAI-1.

Conclusion. Angiogenic activity of secretion end-products of AT MMSC was reduced in CHD patients, compared to CHD-free individuals. The presence of concomitant DM-2 did not affect angiogenic properties of AT MMSC in CHD patients. Reduced angiogenic activity of AT MMSC could be due to increased PAI-1 production. PAI-1 suppresses the activity of plasminogen activators and, therefore, may have angiogenic effects. To confirm this hypothesis, further research is needed.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 27–34

Key words: angiogenesis, coronary heart disease, Type 2 diabetes mellitus, adipose tissue-derived stromal cells, paracrine function.

¹Fundamental Medicine Faculty, M. V. Lomonosov Moscow State University, ²Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Moscow, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире, несмотря на использование новых медикаментозных, хирургических и эндоваскулярных методов лечения [1]. В последнее время прогресс в области лечения этих заболеваний связывают с методами клеточной терапии. Перспективным источником для клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний ишемического генеза признаны мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) благодаря их способности стимулировать васкуляризацию ишемизированных тканей *in vivo* [2]. Считается, что их влияние на рост кровеносных сосудов в основном обусловлено паракринными эффектами — способностью секретировать широкий спектр факторов роста, цитокинов и хемокинов, протеаз, белков внеклеточного матрикса [3]. ММСК могут быть выделены из костного мозга и жировой ткани, а также из пуповинной крови, эндометрия, пульпы зуба и периферической крови. Жировая ткань как источник ММСК ЖТ для клеточной терапии считается наиболее перспективной, так как может быть получена в большом количестве в ходе малоинвазивных хирургических процедур. Терапевтическая эффективность этих клеток изучена во многих экспериментах на клинически релевантных моделях патологий у животных [2]. Сегодня известны результаты нескольких клинических испытаний (APOLLO, PRECISE, MyStromalCell Trial), где была показана возможность лечения острой и хронической ИБС с помощью внутрикоронарного введения ММСК ЖТ [4–6]. Однако эффективность лечения ишемии тканей после трансплантации аутологичных ММСК ЖТ, как и других аутологичных ММСК, недостаточно высокая. В значительной мере это может быть обусловлено негативным влиянием патологии и возраста пациентов на паракринную функцию и ангиогенные свойства этих клеток, что изучено недостаточно. Исследование молекулярных механизмов снижения терапевтических свойств прогениторных клеток необходимо для разработки эффективных способов их предтрансплантационной подготовки, направленной на увеличение их терапевтической эффективности. Данная работа посвящена исследованию ангиогенной активности продуктов секреции ММСК ЖТ пациентов с ИБС, оценке уровня экспрессии генов и концентрации в кондиционированной среде ММСК ЖТ наиболее значимых факторов, регулирующих ангиогенез. В рамках работы мы также проанализировали влияние СД2 на ангиогенные свойства ММСК ЖТ, полученных от больных с ИБС.

Материал и методы

Этический аспект. Работа была выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической

практики (Good Clinical Practice). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие на передачу образцов подкожной жировой ткани, остающихся после хирургических операций, а также обработку клинических данных истории болезни. Все исследования, связанные с образцами ткани, выполнялись на основании разрешения Этического комитета ФГУ РКНПК МЗ и СР РФ.

Пациенты. Всего в исследование было включено 79 пациентов, у которых в ходе хирургической операции забирали подкожную жировую ткань объемом от 1 до 5 мл. В контрольную группу вошли 19 пациентов, оперированных по поводу эндопротезирования бедренного или коленного сустава (ГКБ № 31) и общей хирургической патологии (паховая грыжа) (ГКБ № 29). Группу больных с ИБС составили 60 пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом, которым проводилось аортокоронарное шунтирование в отделе сердечно-сосудистой хирургии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ (руководитель отдела — академик Р.С. Акчурин). Для оценки влияния сахарного диабета 2 типа (СД2) на ангиогенный потенциал ММСК ЖТ группу ИБС разделили на группы ИБС без сахарного диабета 2 типа (ИБС без СД2, $n=32$) и ИБС с сопутствующим СД2 (ИБС+СД2, $n=28$).

Критериями исключения для всех групп считали аутоиммунную патологию, острые или хронические воспалительные заболевания, гематологические заболевания, острые нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговые травмы в предшествующие 12 месяцев, инфаркт миокарда в предшествующие 6 месяцев, анемию (гемоглобин <10 г/дл), злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе, и длительную гормональную и антибактериальную терапию. Контрольную группу составили пациенты без документированной сердечно-сосудистой патологии, включая инфаркт миокарда, миокардит в анамнезе, стенокардию, сердечную недостаточность и нарушение ритма сердца и без нарушений липидного (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) и углеводного (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) обмена.

Анализ клинических данных. Индекс массы тела рассчитывали как отношение массы тела к квадрату роста ($\text{кг}/\text{м}^2$). Массу тела считали нормальной при ИМТ менее 25, избыточной — при ИМТ ≥ 25 и <30 , и ожирение диагностировали при ИМТ ≥ 30 .

Степень выраженности клинических признаков ИБС оценивали согласно критериям стенокардии Канадской ассоциации кардиологов на основании степени ограничений дневной активности и величины пороговой нагрузки, вызывающей приступ стенокардии.

Всем пациентам с ИБС выполнялось стандартное обследование, которое проводится перед аорто-коронарным шунтированием, включающее в себя лабораторные исследования, коронаровентрикулографию, эхокардиографию, а в ряде случаев — нагрузочные тесты и МРТ сердца.

Выделение и культивирование ММСК ЖТ. Для выделения ММСК ЖТ использовали небольшие фрагменты подкожной жировой ткани, которые получали во время абдоминальных операций, операций по поводу травм, эндопротезирования крупных суставов и при выделении большой подкожной вены в ходе аорто-коронарного шунтирования.

Образцы подкожной жировой ткани (1–5 мл) предварительно измельчали и затем подвергали ферментативной обработке с помощью растворов коллагеназы I (200 Ед/мл, Worthington Biochemical, США) и диспазы (40 Ед/мл, Sigma, США) при постоянном встряхивании в течение 30–40 мин при 37°C. Далее ткань центрифугировали при 200g в течение 10 мин. Верхний надосадочный слой удаляли, эритроциты, находящиеся в осадке, лизировали. Осадок пропускали через ситечко (BD Falcon Cell Strainer, 100 mkm,

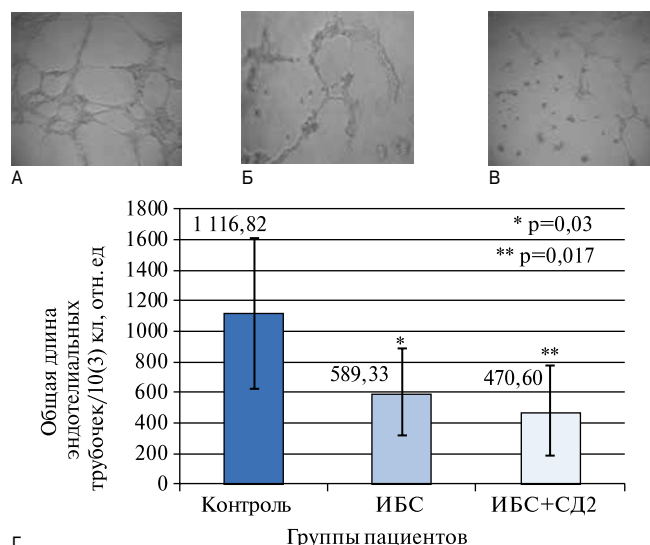


Рис. 1. Ангиогенная активность суммарных продуктов секреции ММСК ЖТ.

Примечания: А-В – микрофотографии капилляроподобных структур, формируемых эндотелиальными клетками EA.hy 926 в присутствии кондиционированной среды от ММСК-ЖТ; Г – суммарная длина капилляроподобных структур в контрольной группе, группе ИБС и группе ИБС+СД2.

Данные приведены в виде медиана (25-ый, 75-ый процентиля), p – критерий значимости.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Клинические признаки	Группы пациентов			
	Контроль	ИБС	ИБС+СД2	p
Количество пациентов	19	32	28	
Возраст	56,7±12,3	62,3±8,6	61,0±8,2	НЗ
Пол, мужчины, n (%)	5 (26, 3 %)	29 (90,6 %)	17 (60,7 %)	<0,05
Функциональный класс стабильной стенокардии, n (%)	Отс	II FC-8 (25 %), III FC-13 (41 %), IV FC-11 (34 %)	II FC-5 (18 %), III FC-9 (32 %), IV FC-14 (50 %)	НЗ
ИМ в анамнезе, n (%)	Отс	20 (63 %)	18 (64 %)	НЗ
Степень поражения коронарного русла, n (%)	Н/О	2КА-6 (18, 8 %) 3КА-26 (81,3 %)	2КА- 5 (17, 9 %) 3КА-23 (82,1 %)	НЗ
Фракция выброса (%)	57,8±1,8	55±9,8	58±9,2	НЗ
Артериальная гипертония, n (%)	3 (16 %)	27 (84 %)	24 (86 %)	<0,05
Ожирение, n (%)	12 (63 %)	20 (63 %)	19 (68 %)	НЗ
ИМТ, кг/м ²	28,6±3,7	30,6±0,8	28,14±1,07	НЗ
Общий белок (г/л), (N=64-83)	68,7±1,9	69,4±1,6	72,1±3,2	НЗ
Глюкоза (ммоль/л), (N=3,5-5,8)	5,46±2,2	5,4±3,2	10,1±4,1	0,023
Триглицериды (ммоль/л) (N=0,5-2,3)	1,7±1,3	2,1±1,1	1,9±0,9	НЗ
Общий холестерин (ммоль/л) (N=3,5-5,2)	4,4±0,4	4,5±0,4	4,9±0,9	НЗ
Мочевина (ммоль/л) (N=1,7- 8,3)	5,9±0,8	6,2±0,5	9,02±1,5	НЗ
Креатинин (мкмоль/л) (N= 44-106)	68,8±9,5	66,6±7,5	139,8±23,2	<0,01
Медикаментозная терапия до хирургической операции				
β-блокаторы, n (%)	Отс	27(84 %)	23 (82 %)	НЗ
Антиагрегантные препараты, n (%)	Отс	32(100 %)	28(100 %)	НЗ
Статины, n (%)	Отс	28(88 %)	25(89 %)	НЗ
Ингибиторы АПФ, n (%)	Отс	20(63 %)	18(64 %)	НЗ
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	Отс	13(41 %)	12(43 %)	НЗ
Нитраты, n (%)	Отс	23(72 %)	21(75 %)	НЗ

Примечание: n – количество пациентов, НЗ – не значимо, Н/О – не определено, Отс – отсутствует. Данные в таблице представлены как среднее значение ± SD, p – критерий значимости.

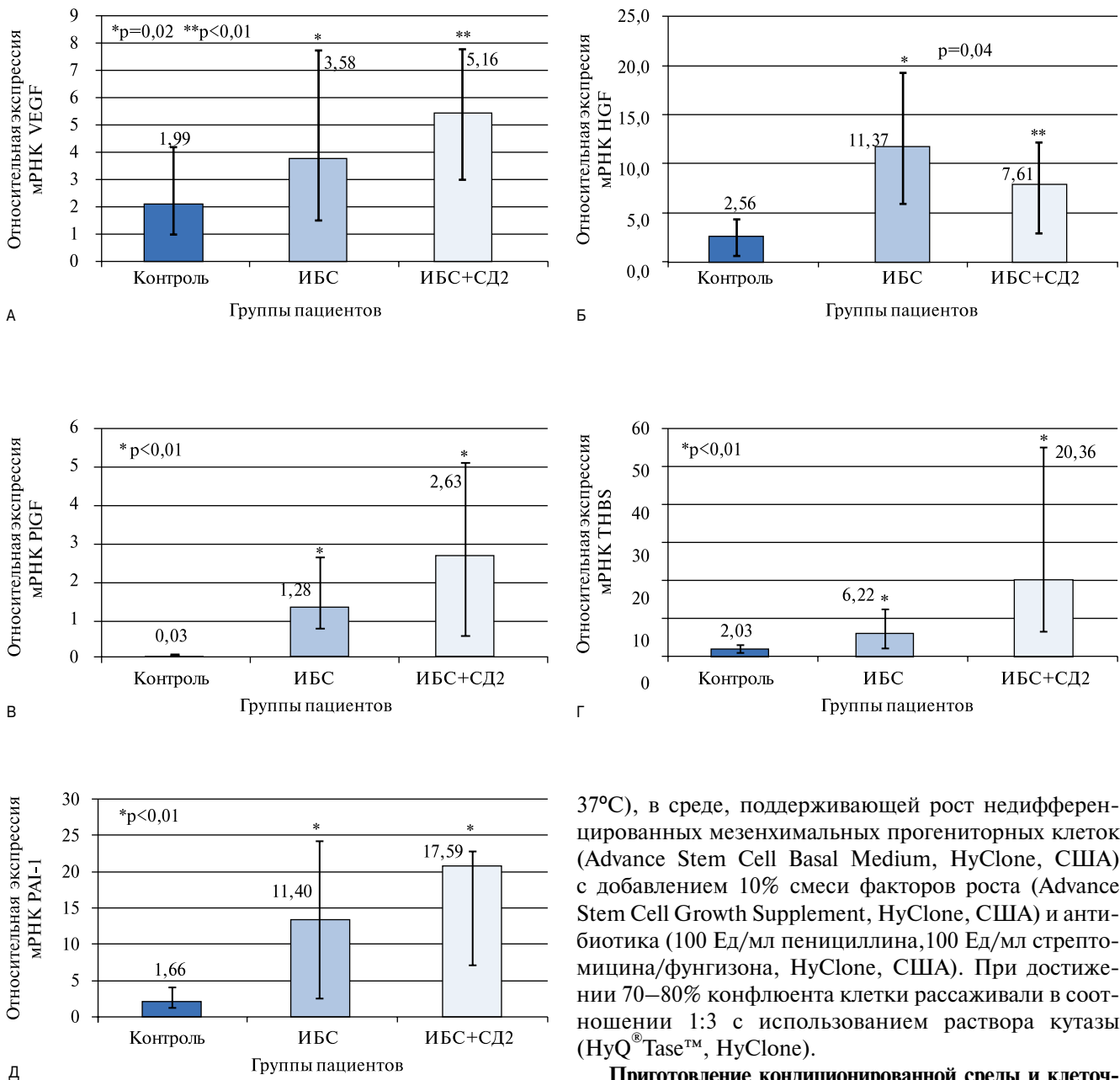


Рис. 2. Содержание мрнк факторов, регулирующих ангиогенез, в ММСК ЖТ.
Примечания: экспрессию мРНК ростовых факторов VEGF (А), HGF (Б), PlGF (В), THBS-1 (Г) и PAI-1 (Д) определяли методом ПЦР в реальном времени. Для анализа полученных данных использовали метод дельта Ct. Для нормирования к ДНК в пробах использовали гены «домашнего хозяйства» GAPDH и β -actin. Данные приведены в виде медиана (25-ый, 75-ый процентиля), р – критерий значимости.

США) и вновь центрифугировали при 200g в течение 10 мин. Осадок смешивали со средой культивирования и высаживали на чашки Петри в концентрации 5×10^4 клеток/см³. Выход клеток составлял $4-7 \times 10^4$ прикрепившихся клеток на 1 мл ткани. Клетки инкубировали на стандартном пластике (Corning Costar, США) в CO₂ — инкубаторе (5% CO₂, 95% воздуха,

37°C), в среде, поддерживающей рост недифференцированных мезенхимальных прогениторных клеток (Advance Stem Cell Basal Medium, HyClone, США) с добавлением 10% смеси факторов роста (Advance Stem Cell Growth Supplement, HyClone, США) и антибиотика (100 Ед/мл пенициллина, 100 Ед/мл стрептомицина/фунгизона, HyClone, США). При достижении 70–80% конfluence клетки рассаживали в соотношении 1:3 с использованием раствора кутазы (HyQ[®] Tase™, HyClone).

Приготовление кондиционированной среды и клеточного осадка ММСК ЖТ. Для получения кондиционированной среды ММСК ЖТ 2-го пассажа промывали 3 раза водно-солевым буферным раствором ФСБ (Пан-Эко, Россия) и культивировали в течение 48 часов в среде роста без сыворотки. Затем среду собирали, центрифугировали при 200g в течение 10 мин. Отделение ММСК ЖТ от пластика проводили с помощью раствора кутазы. Осадок клеток промывали ФСБ. Подсушенный осадок клеток и алиquotы среды замораживали в жидком азоте. Образцы хранили при –70°C.

Морфологическая и иммунофенотипическая характеристика ММСК ЖТ. ММСК ЖТ 2-го пассажа открепляли от пластика с помощью раствора Версена (Пан-Эко, Россия). Клетки окрашивали антителами против CD14 (eBioscience, кат. № 14–0141–81), CD34 (BD Pharmingen, кат. № 555824), CD45 (BD Pharmingen,

кат. № 340953), CD73 (BD Pharmingen, кат. № 550257), CD90 (BD Pharmingen, кат. № 555597), CD105 (BD Pharmingen, кат. № 560819), NG2 (Chemicon, кат. № ab5320) и PDGFRB (BD Pharmingen, кат. № 558821), конъюгированными с различными флуорохромами. Анализ проводили с помощью проточного цитометра FACS Calibur (Becton Dickinson, США).

Дифференцировка. Для анализа способности к адипогенной и остеогенной дифференцировке ММСК ЖТ культивировали в индукционных средах, используя наборы реагентов (Invitrogen, США), согласно методике, приложенной к набору. В качестве отрицательного контроля использовали ММСК ЖТ того же донора, культивируемые в обычной среде роста.

Пролиферативная способность ММСК ЖТ. Для анализа пролиферативной активности ММСК ЖТ 1-го пассажа окрашивали 25мкМ раствором карбоксилфлуоресцеин диацетата сукцинимидильного эфира (CFSE, Molecular Probes, США). После окраски клетки культивировали в течение 5 дней, затем оценивали процентное содержание активно и слабо пролиферирующих клеток по степени снижения содержания CFSE относительно исходного уровня с помощью проточного цитометра FACS Calibur (Becton Dickinson, США).

Анализ экспрессии генов в ММСК ЖТ. Содержание мРНК исследуемых факторов, участвующих в регуляции ангиогенеза, проводили методом ПЦР в реальном времени. Для этого из клеток выделяли мРНК при помощи набора реагентов RNeasy Mini Kit (QIAGEN, США) и на матрице РНК строили кДНК, используя набор Fermentas Reverse Transcription Reagents (Fermentas, Литва). Далее проводили ПЦР в реальном времени с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I (Евроген, Россия) в амплификаторе BIO-RAD iQ5 Multicolor Real-time PCR detection system (Bio-rad, США). Данные для каждого образца нормировали по экспрессии генов β -actin и GAPDH.

Анализ содержания факторов роста, участвующих в ангиогенезе, в кондиционированной среде. Содержание эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), плацентарного фактора роста (PlGF), ангиогенина (Ang), фактора роста гепатоцитов (HGF), ангиопоэтина-1 (ANG-1), тромбоспондина (THBS1), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) в среде культивирования ММСК ЖТ оценивали с помощью наборов реагентов для иммуноферментного анализа (ELISA, R&D Systems, США). Уровень поглощения раствора в лунках определяли при длине волны 450 нм с коррективкой при 620 нм. Полученные значения концентрации исследуемого белка в образцах кондиционированных сред нормировали на количество клеток.

Формирование капилляроподобных структур эндотелиальными клетками линии EA.hy 926 на матригеле. Ангиогенную активность суммарных продуктов

секреции ММСК ЖТ оценивали с помощью методики формирования капилляроподобных структур эндотелиальными клетками линии EA.hy 926 на матригеле, обедненном ростовыми факторами (Growth factors reduced Matrigel, BD Biosciences, США). Для этого клетки линии EA.hy 926 высаживали в 96 луночный планшет из расчета 10 тыс. клеток на лунку и культивировали в кондиционированной среде ММСК ЖТ в течение 18 часов. Суммарную длину капилляроподобных структур в лунке измеряли в десяти случайно выбранных полях зрения. Подсчет выполняли на изображениях, полученных при использовании объектива микроскопа x10, с помощью программы MetaMorph 5.0 (Universal Imaging, США).

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Статистика 8.0. Результаты представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD) или как медиана (25-й и 75-й процентиля). При подтверждении нормальности распределения признака методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилсона для сравнения двух независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. С той же целью для анализа данных в малочисленных выборках и ненормальных распределений использовали U-критерий Манна-Уитни. Множественное сравнение проводили с помощью метода ANOVA при нормальном распределении признака, в остальных случаях использовали метод Краскел-Уоллиса. Корреляционный анализ проводили с использованием метода Пирсона для нормального распределенных выборок, в остальных случаях использовали метод Спирмена. Для оценки тесноты связи по значению коэффициента корреляции использовали шкалу Чеддока. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные в тексте, таблице и на графиках представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD) или как медиана (25-й и 75-й процентиля).

Результаты

Анализ клинических данных пациентов

Клинические данные пациентов представлены в таблице 1. Средний возраст в контрольной группе составил $56,7 \pm 12,3$ лет, в группе ИБС без СД2 — $62,3 \pm 8,6$ лет и в группе ИБС+СД2 — $61,0 \pm 8,2$ лет. Все пациенты с ИБС получали стандартную медикаментозную терапию для лечения ИБС (бета-блокаторы, иАПФ, блокаторы кальциевых каналов, статины, антиагреганты, нитраты, диуретики). Все пациенты с СД2 получали пероральные антидиабетические препараты (49%) либо инъекции инсулина (23%), остальные пациенты (28%) находились на антидиабетической диете. Пациенты контрольной группы не получали медикаментозную тера-

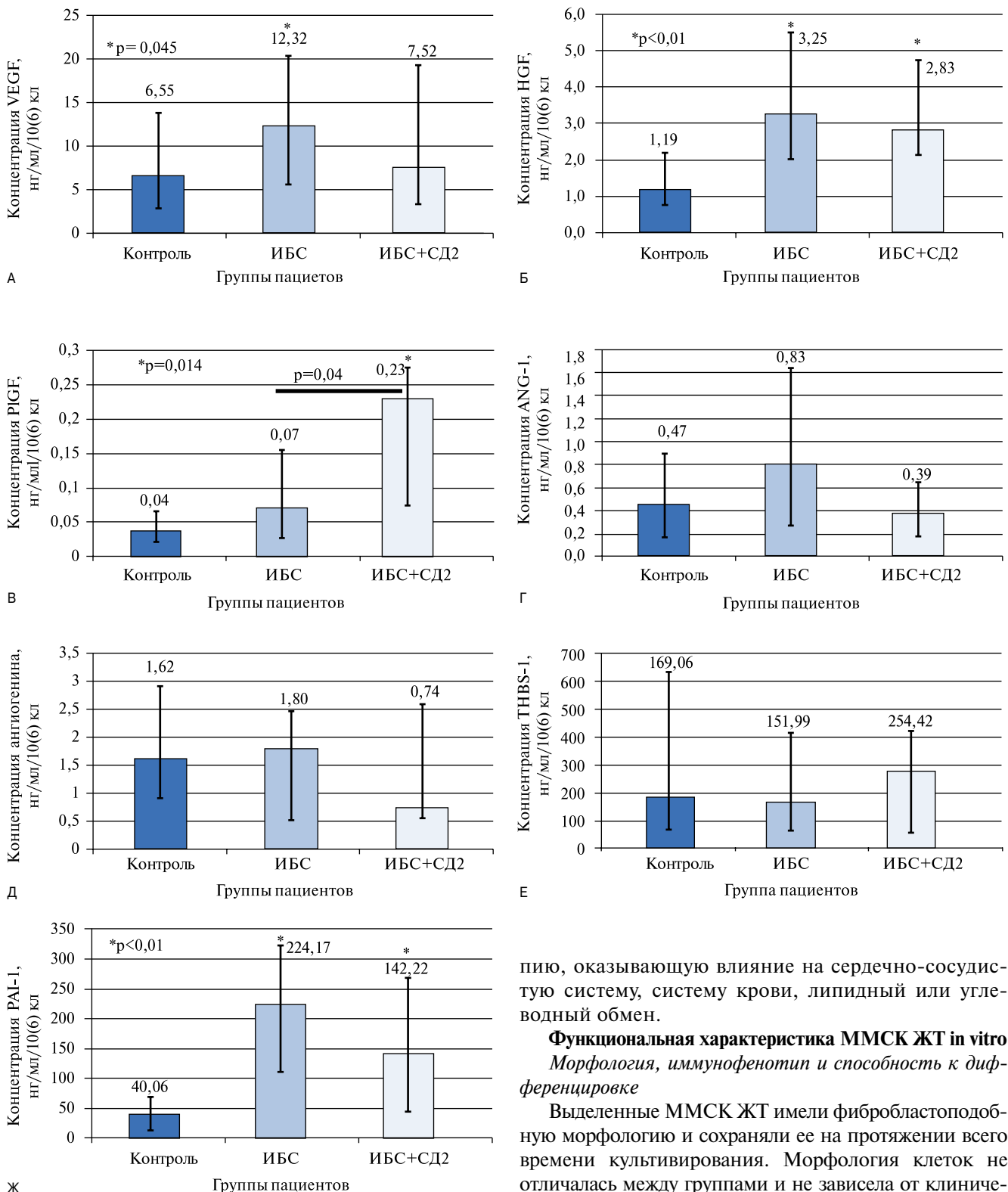


Рис. 3. Содержание ангиогенных факторов в кондиционированной среде ММСЖ ЖТ.

Примечания: содержание факторов VEGF (А), HGF (Б), PIGF (В), Ang-1 (Г), ангиогенина (Д), THBS-1 (Е) и PAI-1 (Ж) определено методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Данные приведены в виде медианы (25-ый, 75-ый процентиля), p – критерий значимости.

пию, оказывающую влияние на сердечно-сосудистую систему, систему крови, липидный или углеводный обмен.

Функциональная характеристика ММСЖ ЖТ in vitro

Морфология, иммунофенотип и способность к дифференцировке

Выделенные ММСЖ ЖТ имели фибробластоподобную морфологию и сохраняли ее на протяжении всего времени культивирования. Морфология клеток не отличалась между группами и не зависела от клинической характеристики донора. По результатам проточной цитофлуориметрии, все ММСЖ ЖТ в значительном количестве экспрессировали на своей поверхности мезенхимальные маркеры CD73 (>85%), CD90 (>95%) и CD105 (>95%) и не экспрессировали или экспрессировали в малом количестве CD14 (<10%), CD19 (<10%), CD34 (<5%), CD45 (<1%), CD79 (<10%). ММСЖ ЖТ

также экспрессировали перицитарные маркеры NG2 (>99%) и PDGFRB (>80%). При этом доля указанных маркеров была одинаковой во всех группах. Под действием индукционных сред ММСК ЖТ всех пациентов дифференцировались в адипогенном и остеогенном направлении (данные не представлены). Эти характеристики соответствуют определению мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, предложенному Международным обществом клеточной терапии (International Society for Cellular Therapy Statement).

Пролиферативная активность

Для оценки влияния патологии на пролиферативную активность ММСК ЖТ, мы использовали прижизненный флуоресцентный краситель CFSE, количество которого в ходе каждого клеточного деления уменьшается вдвое. С помощью проточной цитофлуориметрии измеряли, какое число клеток соответствует определенному количеству делений за 5 дней. Анализ данных показал отсутствие статистически значимой разницы между разными группами пациентов.

Ангиогенные свойства ММСК ЖТ

Оценка ангиогенной активности суммарных продуктов секреции ММСК ЖТ на модели ангиогенеза *in vitro* показала статистически значимое уменьшение длины тубулярных структур, сформированных эндотелиальными клетками в присутствии кондиционированной среды ММСК ЖТ пациентов с ИБС без СД2 ($p=0,03$) и ИБС+СД2 ($p=0,017$) по сравнению с пациентами без ИБС (контрольная группа) (рис. 1).

Однако при анализе экспрессии генов ангиогенных факторов ММСК ЖТ обнаружено увеличение содержания мРНК как про-ангиогенных факторов (VEGF, HGF, PlGF), так и ингибиторов ангиогенеза (PAI-1 и THBS1) в обеих группах больных ИБС по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

Анализ содержания продуктов этих генов в кондиционированной среде ММСК ЖТ, отражающий уровень их секреции клетками, показал статистически значимое увеличение концентрации таких ангиогенных факторов, как VEGF и HGF в группе ИБС без СД2 и PlGF и HGF в группе ИБС+СД2 по сравнению с уровнем этих факторов в среде клеток, полученных от пациентов контрольной группы. Содержание ангиогенина, ангиопоэтина-1 и ингибитора ангиогенеза THBS1 в кондиционированной среде ММСК ЖТ пациентов с ИБС и ИБС+СД2 не отличалось от соответствующих показателей в контрольной группе. В то же время было обнаружено значительное увеличение содержания ингибитора ангиогенеза PAI-1 в кондиционированной среде ММСК ЖТ как больных ИБС без СД2, так и больных ИБС с сопутствующим СД2 (рис. 3).

При этом в группе больных ИБС были выявлены прямые сильные корреляционные зависимости между длиной капилляроподобных структур, отражающей ангиогенную активность суммарных продуктов секреции ММСК ЖТ, и их концентрацией в кондициониро-

ванной среде: VEGF ($r=0,80$, $p=0,003$) и HGF ($r=0,69$, $p=0,038$) в группе ИБС без СД2 и HGF ($r=0,8$, $p=0,001$) и ангиогенина ($r=0,76$, $p=0,01$) в группе ИБС+СД2. Во всех трех группах пациентов наблюдали прямую корреляцию между длиной капилляроподобных структур и концентрацией ангиопоэтина-1 в кондиционированной среде: в контрольной группе ($r=0,84$, $p=0,036$), у больных ИБС ($r=0,81$, $p=0,049$) и больных ИБС+СД2 ($r=0,7$, $p=0,028$). При анализе объединенной группы больных ИБС (ИБС без СД2 и ИБС с СД2) выявили прямую корреляционную зависимость между длиной капилляроподобных структур и концентрацией следующих факторов: VEGF ($r=0,47$, $p<0,01$), HGF ($r=0,55$, $p<0,01$) и ангиогенина ($r=0,52$, $p<0,01$).

Обсуждение

Полученные результаты показывают, что паракринная активность ММСК ЖТ, которая обуславливает в значительной мере терапевтическую эффективность этих клеток, изменена у больных ИБС: ангиогенная активность суммарных продуктов секреции ММСК ЖТ снижена вдвое по сравнению с этим показателем у пациентов без ИБС того же возраста. Однако при изучении механизмов этого снижения получены неоднозначные результаты. Так, уровень мРНК и содержание в среде культивирования ММСК ЖТ основных стимуляторов ангиогенеза оказались не только не сниженными при ИБС, но даже повышенными по сравнению с данными, полученными для пациентов без ИБС. Возможным объяснением снижения ангиогенной активности суммарных продуктов секреции может быть повышенная продукция ингибиторов ангиогенеза — таких, как PAI-1, а также, возможно, и других антиангиогенных факторов, которые не были исследованы в данной работе (эндостатина и ангиостатина).

Хорошо известно, что повышение PAI-1 в плазме больных связано с увеличением риска развития ИБС и сахарного диабета [7]. Концентрация PAI-1 в плазме крови коррелирует с выраженностью гипоксии, уровнями провоспалительных цитокинов, глюкозы, триглицеридов и инсулина [8]. Данные о роли PAI-1 в ангиогенезе получены в основном при изучении опухолевого ангиогенеза. Оказалось, что в опухолях PAI-1 может выступать как стимулятор, так и ингибитор ангиогенеза [9]. Роль PAI-1 в компенсаторном ангиогенезе при ишемии тканей изучена недостаточно. Согласно недавним исследованиям, ингибирование PAI-1 в ишемизированных мышцах конечности и миокарде экспериментальных животных ускоряет восстановление их кровоснабжения, стимулирует ангиогенез и повышает продукцию в них VEGF и FGF-2, подавляет апоптоз кардиомиоцитов [10, 11]. Многие лекарственные препараты, снижающие синтез PAI-1, например, статины, стимулируют ангиогенез [12]. С учетом этих данных и полученных нами результатов, мы предполагаем, что снижение

ангиогенного потенциала ММСЖ ЖТ при ИБС может быть обусловлено повышенной продукцией PAI-1, а, возможно, и других ингибиторов ангиогенеза, которые не исследованы в нашей работе (эндостатина, ангиостатина, регуляторных микроРНК в составе микровезикул, секретируемых ММСЖ ЖТ) [13]. Увеличение секреции ангиогенных факторов ММСЖ ЖТ при ИБС может быть компенсаторной реакцией на увеличенную продукцию ингибиторов ангиогенеза. Это подтверждается сильными корреляционными связями между содержанием ангиогенных факторов в среде культивирования ММСЖ ЖТ и их ангиогенной активностью, измеренной в экспериментах с эндотелиальными клетками. Тем не менее, эта реакция недостаточна, чтобы компенсировать эффекты избыточной продукции PAI-1 и, возможно, других ингибиторов ангиогенеза. Однако эта гипотеза нуждается в проверке, и изучение влияния ингибиторов PAI-1 на ангиогенные свойства ММСЖ ЖТ, а также определение продукции других ингибиторов ангиогенеза, являются задачами дальнейших исследований. Ангиогенный потенциал ММСЖ ЖТ может быть повышен при их культивировании в условиях гипоксии, которая, согласно нашим данным [14], вызывает координированное изменение экспрессии регуляторов ангиогенеза: повышение экспрессии стимуляторов ангиогенеза и снижение экспрессии ингибиторов ангиогенеза. Кроме того, увеличение ангиогенной активности ММСЖ ЖТ возможно при их генетической модификации конструкциями, несущими гены ангиогенных факторов. Ранее мы показали, что модификация ММСЖ ЖТ аденоассоциированным вирусом, несущим ген VEGF, позволяет увеличить продукцию VEGF в десятки раз и значительно повысить способность этих клеток стимулировать рост сосудов в ишемизированных тканях при трансплантации [15]. Не исключена возможность, что обработка ММСЖ ЖТ ингибиторами PAI-1

будет также способствовать повышению их ангиогенных свойств.

Заключение

Таким образом, в данной работе показано, что ангиогенная активность суммарных продуктов секреции ММСЖ ЖТ больных ИБС снижена по сравнению с этим показателем у пациентов без ИБС. Наличие сопутствующего СД2 не влияет существенно на ангиогенную активность ММСЖ ЖТ больных ИБС. Сниженная ангиогенная активность ММСЖ ЖТ не обусловлена снижением секреции основных ангиогенных факторов, а может быть связана с повышенной продукцией этими клетками PAI-1, который, подавляя активность активаторов плазминогена, может оказывать антиангиогенный эффект. Для проверки этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования. Полученные результаты указывают на необходимость разработки методов предтрансплантационной подготовки ММСЖ ЖТ пациентов с ИБС, направленных на повышение ангиогенного потенциала этих клеток.

Благодарности. Научная работа была выполнена при поддержке 7-рамочной программы Европейского Союза (РП7/2007–2013), (SICA-HF) (грант № 241558) и Федеральной целевой программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы” (Государственный контракт № 02.527.11.0007), а также гранта РФФИ № 11–04–01850. Выражаем благодарность Г.В. Шаронову за помощь в проведении и анализе результатов экспериментов с использованием проточной цитометрии. Благодарим Е.Е. Старостину, студентку ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова, за помощь в проведении экспериментальной работы.

Литература

- Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu. A., et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the “Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions” study. *Russ J Cardiol* 2012; 5 (97):6–11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России. Российский кардиологический журнал 2012; 5 (97):6–11).
- Satija N.K., Singh V.K., Verma Y.K., et al. Mesenchymal stem cell-based therapy: a new paradigm in regenerative medicine. *J Cell Mol Med* 2008; 13 (11–12):4385–402.
- Hong S.J., Traktuev D.O., March K.L. Therapeutic potential of adipose-derived stem cells in vascular growth and tissue repair. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15 (1):86–91.
- Perin E., Fernandez-Aviles F. Freshly adipose-derived stem cells in chronic ischaemia. The PRECISE Trial. Presented at: 7th International Symposium on Stem Cell Therapy and Cardiovascular Innovation. Madrid, Spain, 2010.
- Duckers E. Freshly adipose-derived stem cells in acute myocardial infarction. The APOLLO Trial. Presented at: 7th International Symposium on Stem Cell Therapy and Cardiovascular Innovation. Madrid, Spain, 2010.
- Qayyum A.A., Haack-Sørensen M., Mathiasen A.B., et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for chronic myocardial ischemia (MyStromalCell Trial): study design. *Regen Med* 2012; 7 (3):421–8.
- Juhan-Vague I., Alessi M.C. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 1997; 78 (1):656–60.
- Asplund-Carlson A., Hamsten A., Wiman B., et al. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and VLDL triglyceride concentration, insulin levels and insulin sensitivity: studies in randomly selected normo- and hypertriglyceridaemic men. *Diabetologia* 1993; 36 (9):817–25.
- Stefansson S., McMahon G. A., Petitclerc E., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in tumor growth, angiogenesis and vascular remodeling. *Curr Pharm Des* 2003; 9 (19):1545–64.
- Tashiro Y., Nishida C., Sato-Kusubata K., et al. Inhibition of PAI-1 induces neutrophil-driven neoangiogenesis and promotes tissue regeneration via production of angiocrine factors in mice. *Blood* 2012; 119:6382–93.
- Xiang G., Schuster M.D., Seki T., et al. Downregulated expression of plasminogen activator inhibitor-1 augments myocardial neovascularization and reduces cardiomyocyte apoptosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3):536–41.
- Dulak J., Loboda A., Jazwa A., et al. Atorvastatin affects several angiogenic mediators in human endothelial cells. *Endothelium* 2005; 12 (5–6): 233–241.
- Yakovenko E.I., Mamedov M.N. Metabolic effects of statins and clinical manifestations of atherosclerosis. *Russ J Cardiol* 2012; 2 (94):85–9. Russian (Яковенко Е.И., Мамедов М.Н. Влияние метаболических эффектов статинов на клинические проявления атеросклероза. Российский кардиологический журнал 2012; 2 (94):85–9).
- Efimenko A., Starostina E., Kalinina N., et al. Angiogenic properties of aged adipose derived mesenchymal stem cells after hypoxic conditioning. *J Transl Med* 2011; 9:1–10.
- Shevchenko E.K., Makarevich P.I., Tsokolaeva Z.I., et al. Transplantation of modified human adipose derived stromal cells expressing VEGF165 results in more efficient angiogenic response in ischemic skeletal muscle. *J Transl Med* 2013; 11:138.

ЛЕВЫЕ ОТДЕЛЫ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНОГО ПОРОКА ПРОТЕЗАМИ: “МИКС”, “МЕДИНЖ-2”, “КЕМКОР”, “ПЕРИКОР”

Рогулина Н. В., Сизова И. Н., Горбунова Е. В.

Цель. Проведение сравнительной ультразвуковой оценки состояния левых отделов сердца после протезирования митрального клапана протезами: “МИКС”, “МЕДИНЖ-2”, “КемКор”, “ПериКор” в динамике (до 10 лет).

Материал и методы. Было проанализировано 2543 Эхо-КГ исследований у пациентов с митральным пороком, оперированных в 1995–2008 гг, которым имплантировано 122 протеза “МИКС”, 67 протезов “МЕДИНЖ-2” и 306 биологических клапанов (“КемКор” и “ПериКор”). Критерий исключения: наличие протеза в аортальной позиции, дисфункция протеза, возраст моложе 18 лет.

Результаты и выводы. В раннем послеоперационном периоде фракция выброса левого желудочка в исследуемых группах имела тенденцию к снижению ($p > 0,10$), однако уже к первому году её значения возвращались к исходному уровню и были нормальными. Применение биопротезов приводило к достоверному ($p \leq 0,05$) уменьшению линейного размера левого предсердия и систолического давления в легочной артерии сразу после операции с сохранением эффекта до нескольких лет. Изменение линейных и объёмных показателей левого желудочка при коррекции митрального порока не зависело от типа протеза.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 35–39

Ключевые слова: механический протез клапана сердца, биологический протез клапана сердца, митральный порок, левое предсердие, левый желудочек, давление в легочной артерии.

Left cardiac chambers after implantation of mitral valve prostheses “MIX”, “MEDINGE-2”, “KemCor”, and “PeriCor”

Rogulina N. V., Sizova I. N., Gorbunova E. V.

Aim. To compare ultrasound parameters of left cardiac chambers after the implantation of mitral valve prostheses “MIX”, “MEDINGE-2”, “KemCor”, and “PeriCor”, using the 10-year follow-up data.

Material and methods. We analysed 2,543 echocardiography protocols of patients with mitral valve disease, who in 1995–2008 underwent the implantation of mitral valve prostheses “MIX” ($n=122$), “MEDINGE-2” ($n=67$), and biological prostheses “KemCor” or “PeriCor” ($n=306$). The exclusion criteria were aortal valve prosthesis, prosthesis dysfunction, and age under 18 years.

Results and conclusion. In the early post-intervention period, left ventricular (LV) ejection fraction tended to decrease ($p > 0,10$); however, by the end of the first year, it was normalised. The use of biological prostheses resulted in a significant ($p \leq 0,05$) reduction in linear dimension of left atrium and in systolic pulmonary artery pressure,

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Россия.

Рогулина Н. В.* — н.с. лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, Сизова И. Н. — к.м.н., ст. н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, врач УЗИ высшей категории, Горбунова Е. В. — к.м.н., ст. н.с. лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rogunv@cardio.kem.ru

ДЛА — давление в легочной артерии, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объём, КСО — конечный систолический объём, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СИ — сердечный индекс, УО — ударный объём, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 19.08.2013

Принята к публикации 21.10.2013

which was observed immediately after the intervention and persisted for several years. The dynamics of linear and volume LV parameters after mitral valve prosthesis implantation did not depend on the prosthesis type.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 35–39

Key words: mechanical cardiac valve prosthesis, biological cardiac valve prosthesis, mitral valve disease, left atrium, left ventriculum, pulmonary artery pressure.

Research Institute for Complex Cardiac Disease Issues, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia.

Выживаемость, клапанны-обусловленные осложнения [1], качество жизни — это основные показатели хирургического лечения клапанных пороков сердца, которые являются результатом взаимодействия многих факторов. Помимо пола и возраста пациента [2–5], коморбидного фона, на эти показатели оказывает влияние наличие многоклапанного порока [2, 6, 7], состояние коронарного русла, сохранность сократительной функции миокарда левого желудочка, наличие и выраженность легочной гипертензии, нарушения ритма, атриомегалия [3, 8, 9].

Таким образом, очевидно, что отдаленный прогноз во многом определяется тем, насколько будут реализованы процессы ремоделирования после вме-

шательства и насколько благоприятными будут созданные для этого условия при коррекции порока.

В настоящем ретроспективном исследовании была проведена оценка динамики изменений левых отделов сердца после хирургического лечения изолированного митрального порока. Впервые в РФ был выполнен сравнительный анализ показателей левых отделов сердца при использовании различных типов отечественных моделей механических и биологических протезов.

Материал и методы

Ретроспективно проведена оценка состояния левых отделов сердца по результатам эхокардиографических исследований у 495 пациентов, оперированных в 1995–

2008гг в Кемеровском кардиологическом центре по поводу митрального порока. Критерием исключения было наличие протеза в аортальной позиции, дисфункция протеза, возраст моложе 18 лет. В анализе использованы ультразвуковые данные, полученные в стандартных условиях: нормокардия, нормотония.

Всего было проанализировано 2543 эхокардиограммы (включая полученные до операции, в ранние сроки после вмешательства, через 6 месяцев, далее — ежегодно). Так как биологические клапаны “КемКор” и “ПериКор” не имеют принципиальных конструктивных, а, следовательно, и гемодинамических отличий, они были объединены в единую группу “Биопротезы”. Ультразвуковые показатели в группах “Биопротезы” и “МИКС” оценены на протяжении 10 лет, у реципиентов “МЕДИНЖ-2” — в течение 5 лет.

Для оценки параметров левых отделов сердца и сравнения изменений их в динамике в исследуемых группах “Биопротезы”, “МИКС” и “МЕДИНЖ-2” были выделены подгруппы, в зависимости от типа исходного порока: преобладающий митральный стеноз, преобладающая недостаточность и равновыраженный порок митрального клапана.

Основополагающими критериями отбора стал клинический диагноз и ультразвуковые показатели гемодинамики на митральном клапане до вмешательства (эффективная площадь отверстия, градиент давления, регургитация). Дополнительные критерии: КДО ЛЖ и размер ЛП были использованы в спорных случаях. Так, к группе преобладающего митрального стеноза были отнесены пациенты, имеющие размеры левого предсердия 5 см и более, КДО ЛЖ до 130 мл. В группу с преобладающей недостаточностью отобраны больные с ЛП 5 см и более, у которых КДО ЛЖ был равен или превышал 190 мл. Подгруппу равновыраженного порока составили пациенты с ЛП не более 6,5 см и значением КДО ЛЖ в пределах 130–190 мл [2].

Клинико-функциональная характеристика пациентов в подгруппах, а также количество ЭхоКГ исследований представлены в таблице 1.

При митральном стенозе в группе “МИКС” было достоверно больше мужчин ($p \leq 0,05$) и, соответственно, меньше женщин ($p \leq 0,05$). В структуре порока в группе “Биопротезы” преобладала ревматическая болезнь сердца в сравнении с реципиентами “МИКС” ($p = 0,004$). В группе “МЕДИНЖ-2” было достоверно больше пациентов с исходной фибрилляцией предсердий ($p \leq 0,05$) и предшествующими операциями на митральном клапане ($p \leq 0,05$).

При митральной недостаточности среди реципиентов “Биопротезов” было достоверно меньше мужчин ($p = 0,03$) и достоверно больше женщин ($p = 0,03$), чем в группе “МИКС”. Средний возраст пациентов группы “МЕДИНЖ-2” был меньше, чем в группе “Биопротезы” ($p = 0,004$). В структуре митрального порока в группе “МИКС” и “МЕДИНЖ-2” преобладал инфек-

ционный эндокардит ($p \leq 0,05$); у реципиентов биологических клапанов чаще наблюдали синдром соединительно-тканной дисплазии ($p \leq 0,05$). В группе “МИКС” было достоверно больше пациентов с мерцательной аритмией ($p \leq 0,05$).

При равновыраженном митральном пороке группы не различались по полу и возрасту. У реципиентов “МИКС” чаще наблюдали ревматическую болезнь сердца ($p \leq 0,05$), у реципиентов “Биопротезов” — инфекционный эндокардит ($p \leq 0,05$). Все три группы достоверно отличались между собой по количеству пациентов, имеющих фибрилляцию предсердий. Наименьшее их число отмечено в группе “МИКС”, наибольшее — в группе “Биопротезы”. Предшествующих операций на митральном клапане было достоверно больше у реципиентов “Биопротезов” по отношению к группе “МЕДИНЖ-2” ($p = 0,018$).

Группы “Биопротезы”, “МИКС” и “МЕДИНЖ-2” не имели достоверных отличий по исходным (дооперационным) ультразвуковым параметрам левых отделов сердца как при митральном стенозе и недостаточности, так и при равновыраженном митральном пороке (табл. 1).

Ультразвуковая диагностика была проведена на УЗИ-сканере “Aloka Prosound Alfa 5 SX” (Hitachi Aloka Medical Ltd., Япония). Были оценены следующие показатели: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный диастолический размер (КДР) и объём (КДО) левого желудочка, конечный систолический размер (КСР) и объём (КСО) левого желудочка, линейный размер левого предсердия (ЛП), систолическое давление в легочной артерии (ДЛА сист.), а также ударный объём ЛЖ (УО) и сердечный индекс (СИ). Такие показатели как УО и СИ в группе “Биопротезы” в связи с отсутствием данных были проанализированы, начиная со второго года после вмешательства.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнен с применением программы Statistica 6.0. Для описания количественных показателей использовано среднее значение и стандартное отклонение. Нормальность распределения признака и оценку различий количественных признаков определяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении трех независимых групп использован дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и медианный тест. Оценка динамики количественных показателей проведена при помощи критерия знаков.

Результаты исследования принимали за статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде фракция выброса левого желудочка в группах “Биопротезы”, “МИКС” и “МЕДИНЖ-2” имела тенденцию к снижению ($p > 0,10$) при всех типах митрального порока. Однако уже к первому году значения показателя ФВ

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика пациентов и количество ЭхоКГ исследований

	Митральный стеноз			Митральная недостаточность			Равновыраженный порок		
	Биопротезы	МИКС	МЕДИНЖ-2	Биопротезы	МИКС	МЕДИНЖ-2	Биопротезы	МИКС	МЕДИНЖ-2
Количество оперированных, n	149	46	23	93	41	21	64	35	23
Мужчин, n (%)	59* (39,6%)	30*** (65,2%)	10 (43,5%)	40* (43%)	25 (61%)	10 (47,6%)	27 (42,2%)	18 (51,4%)	10 (43,5%)
Женщин, n (%)	90* (60,4%)	16*** (34,8%)	13 (56,5)	53* (57%)	16 (39%)	11 (52,4%)	37 (57,8%)	17 (48,6%)	13 (56,5%)
Возраст, годы (min, max, M±SD)	18-70 48,2±8,6	32-62 47,8±7,6	30-66 47,4±8,0	22-72 51,4±10,7	18-64 48,1±9,3	21-54 40,5±7,9**	31-61 50,9±7,8	27-67 49,0±7,8	21-66 46,5±6,3
Этиология, n(%):									
-РБС,	145* (97,3%)	40 (86,8%)	20 (87%)	49 (52,7%)	18 (44%)	12 (57%)	44* (68,8%)	29*** (82,9%)	16 (69,6%)
-ИЭ,	3 (2%)	1 (2,2%)	1 (4,3%)	16* (17,2%)	23 (56%)	9** (43%)	18* (28,1%)	1 (2,8%)	-
-ССТД,	1 (0,7%)	-	-	25* (26,8%)	-	-	-	4 (11,5%)	5 (21,7%)
Дегенеративный порок,	-	2 (4,4%)	2 (8,7%)	2 (2,2%)	-	-	-	-	-
-опухоли сердца,	-	-	-	-	-	-	-	1	-
-травма сердца,	-	-	-	1	-	-	-	(2,8%)	-
-ВПС.	-	3 (6,6%)	-	(1,1%)	-	-	2 (3,1%)	-	2 (8,7%)
Средний ФК NYHA, M±SD	3,21±0,63	3,31±0,58	3,27±0,49	3,32±0,62	3,29±0,70	3,31±0,52	3,30±0,62	3,30±0,60	3,32±0,58
Фибрилляция предсердий, n (%)	101* (67,8%)	38 (82,6%)	20** (87%)	31* (33,3%)	29*** (70,7%)	10 (47,6%)	55* (85,9%)	9*** (25,7%)	10** (43,5%)
Тромбоз левого предсердия, n/%	19 (12,8%)	4 (8,7%)	3 (13%)	5 (5,4%)	1 (2,4%)	1 (4,8%)	-	1 (2,8%)	1 (4,4%)
ЛП, см, M±SD	6,03±0,64	5,45±0,14	5,56±0,10	5,37±0,08	5,20±0,15	5,49±0,10	5,80±0,15	5,53±0,19	5,29±0,16
ДЛА сист., мм рт.ст, M±SD	50,5±2,8	43,4±3,4	47,7±2,2	43,8±2,8	40,2±4,6	39,6±2,1	42,6±3,0	37,8±3,2	44,2±2,8
КДР ЛЖ, см, M±SD	5,53±0,36	5,08±0,07	5,23±0,16	6,10±0,07	6,39±0,16	6,29±0,11	5,87±0,10	5,84±0,14	5,62±0,66
КСР ЛЖ, см, M±SD	3,45±0,10	3,36±0,10	3,47±0,16	3,90±0,08	4,25±0,16	3,97±0,08	3,96±0,08	3,95±0,12	3,63±0,09
КДО ЛЖ, мл, M±SD	126,1±3,5	117,4±5,3	129,2±2,8	201,4±6,4	223,7±14,3	210,4±7,4	177,1±8,4	172,8±8,7	159,7±7,9
КСО ЛЖ, мл, M±SD	52,3±2,3	46,3±4,6	49,5±2,0	70,9±3,4	89,5±9,9	71,6±3,5	75,0±4,7	72,6±6,6	56,5±4,3
ФВ ЛЖ, %, M±SD	61,2±0,7	62,4±1,3	62,2±0,9	64,8±0,9	60,6±1,9	65,9±0,1	59,6±1,1	58,2±2,1	64,4±1,8
Предшествующие операции на МК, n/ %	24* (16,1%)	17 (36,9%)	10** (43,5%)	7 (7,5%)	2 (4,8%)	1 (4,8%)	10 (15,6%)	3 (8,5%)	1** (4,4%)
Количество Эхо-КГ исследований	742	145	261	412	142	245	320	155	121

Примечания: * – $p \leq 0,05$ при сравнении групп “Биопротезы” и “МИКС”; ** – $p \leq 0,05$ при сравнении групп “МЕДИНЖ-2” и “Биопротезы”; *** – $p \leq 0,05$ при сравнении групп “МИКС” и “МЕДИНЖ-2”.

Сокращения: РБС – ревматическая болезнь сердца, ИЭ – инфекционный эндокардит, ССТД – синдром соединительно-тканной дисплазии.

возвращались к исходному уровню и были нормальными, что соответствует результатам других исследований [10]. В отдаленном периоде показатели ФВ ЛЖ оставались в пределах нормы и не имели межгрупповых различий ($p > 0,10$).

Конечный диастолический размер и объем левого желудочка в ранние сроки после вмешательства при митральном стенозе не имели достоверных отличий от исходных данных. При митральной недостаточности КДР ЛЖ и КДО ЛЖ (p) на госпитальном этапе достоверно снижались: у реципиентов “Биопротезов” $p = 0,001$ ($p = 0,001$); в группе “МИКС” $p = 0,001$ ($p = 0,001$); в группе “МЕДИНЖ-2” $p = 0,050$ ($p = 0,004$). В раннем послеоперационном периоде при равновыраженном митральном пороке также наблюдали уменьшение диастолических показателей левого желудочка: в группе “Биопротезы” $p = 0,050$ ($p = 0,020$); у реципиентов

“МИКС” $p = 0,103$ ($p = 0,001$), в группе “МЕДИНЖ-2” $p = 0,120$ ($p = 0,001$).

В отдаленном периоде при митральном стенозе КДР ЛЖ и КДО ЛЖ в исследуемых группах не имели достоверных отличий и были близки к исходным (дооперационным) показателям. При митральной недостаточности и равновыраженном пороке в отдаленном периоде КДР и КДО ЛЖ в группе “Биопротезы” имели незначимую тенденцию к увеличению ($p > 0,10$), но никогда не превышали исходного уровня, у реципиентов “МЕДИНЖ-2” были близки, а в группе “МИКС” достигали и даже превышали первоначальные значения уже на первом году наблюдения с последующей тенденцией к увеличению (рис. 1, 2).

КСР и КСО ЛЖ на госпитальном этапе не имели каких-либо значимых изменений как в группе биологических клапанов, так и в группах механических протезов.

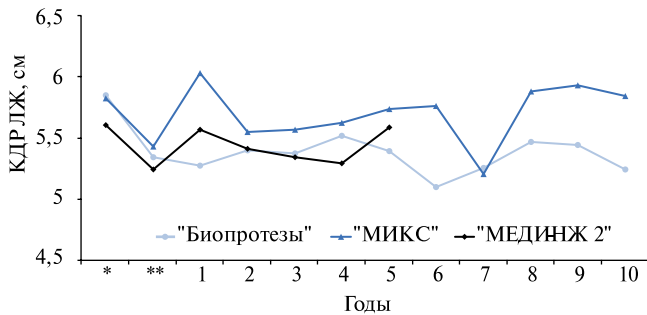


Рис. 1. Показатели КДР ЛЖ (см) при равновыраженном митральном пороке.
Примечание: * — показатели до операции, ** — показатели при выписке.

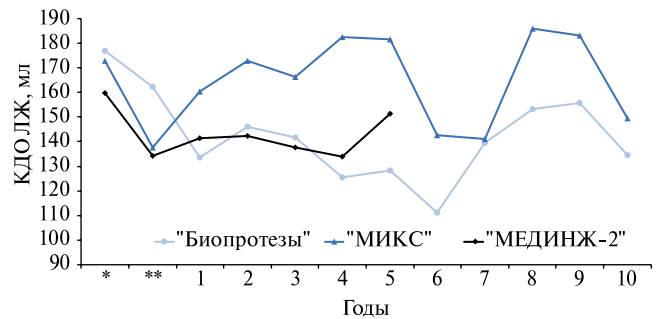


Рис. 2. Показатели КДО ЛЖ (мл) при равновыраженном митральном пороке.
Примечание: * — показатели до операции, ** — показатели при выписке.

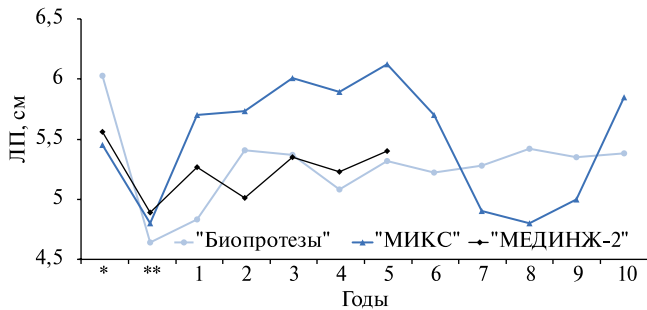


Рис. 3. Динамика размера левого предсердия (см) при митральном стенозе.
Примечание: * — показатели до операции, ** — показатели при выписке.

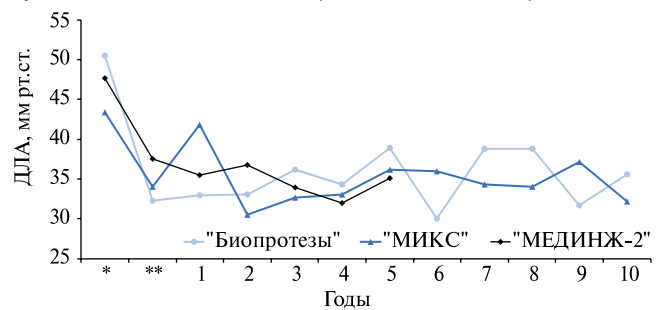


Рис. 4. Динамика систолического ДЛА (мм рт.ст.) при митральном стенозе.
Примечание: * — показатели до операции, ** — показатели при выписке.

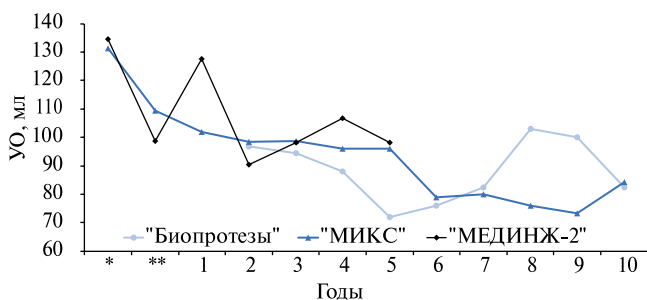


Рис. 5. Динамика ударного объема (мл) при митральной недостаточности.
Примечание: * — показатели до операции, ** — показатели при выписке.

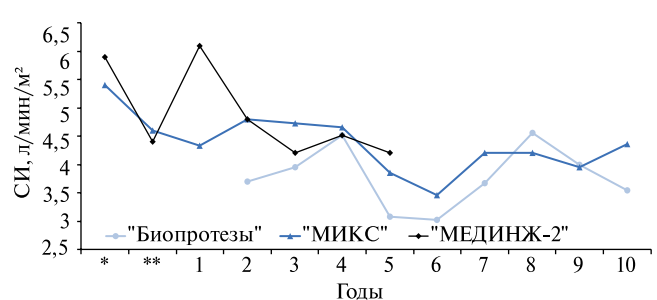


Рис. 6. Динамика сердечного индекса (л/мин/м²) при митральной недостаточности.
Примечание: * — показатели до операции, ** — показатели при выписке.

зов при всех типах митрального порока. В отдаленном периоде КСР и КСО ЛЖ после коррекции митрального стеноза имели нормальные значения вне зависимости от типа имплантированного протеза.

При митральной недостаточности и при равновыраженном митральном пороке КСР и КСО ЛЖ у реципиентов “Биопротезов” и у реципиентов “МЕДИНЖ-2” имели нормальные значения и оставались стабильными за весь период наблюдения. В группе “МИКС” эти показатели достоверно превышали дооперационные значения ($p > 0,05$).

Изменения параметров левого предсердия не зависели от типа митрального порока. Размер ЛП в ранние сроки после вмешательства в исследуемых группах уменьшался, но только у реципиентов “Биопротезов” снижение этого показателя было статистически значимым ($p \leq 0,05$) (рис. 3). В отдаленном периоде у реципиентов “Биопротезов” и в группе “МЕДИНЖ-2” параметры ЛП оставались стабильными и никогда не пре-

вышали дооперационных значений. В группе “МИКС” показатель уже на первом году после операции достигал исходного уровня, а впоследствии превышал его (рис. 3).

Схожие изменения наблюдали при анализе динамики систолического давления в легочной артерии, которое на госпитальном этапе, вне зависимости от типа порока, во всех трех группах снижалось, но только у реципиентов биологических клапанов это уменьшение показателя было статистически достоверным ($p \leq 0,05$) (рис. 4). В отдаленном периоде показатель ДЛА сист. как у реципиентов биологических клапанов, так и в группах механических протезов имел стабильные значения, не достигающие дооперационных.

Ударный объем и сердечный индекс при митральном стенозе и при равновыраженном пороке имели нормальные значения за весь период наблюдения и не зависели от типа протеза. После коррекции митральной

недостаточности ударный объём и сердечный индекс также не зависели от типа протеза, но уже демонстрировали гипердинамический тип центральной гемодинамики (рис. 5, 6).

Обсуждение

Отсутствие каких-либо проявлений ремоделирования левого желудочка после протезирования митрального клапана в настоящем исследовании объясняется тем, что у преобладающей части пациентов в связи с грубыми морфологическими изменениями не представилось возможным сохранить подклапанные структуры.

Известно, что признаки ремоделирования левого желудочка после коррекции митрального порока можно наблюдать только при сохранении (хотя бы частичном) единства миокардиально-папиллярно-клапанного комплекса [10–14].

Процессы ремоделирования левого предсердия и снижение давления в легочной артерии после коррекции митрального порока, вне зависимости от анатомического типа, в настоящем исследовании были наиболее выражены при применении биологических протезов. Это объясняется конструктивными особенностями биологических клапанов, которые создают близкий к физиологическому трансмитральный поток крови и имеют ничтожно малую величину обратного перетока. Менее благоприятны, с позиции ремоделирования левого предсердия, механические протезы клапанов сердца и, следовательно, прогноз в плане развития мерцательной аритмии в отдаленном периоде или прогноз возможности восстановления и сохранения синусового ритма в ранние сроки у реципиентов механических протезов хуже.

Литература

1. Akins C.W., Miller D.C., Turina T., et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after Cardiac valve interventions. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 2008; 33:523–8.
2. Astapov D.A., Karaskov A.M., Semenov I.I. A mitral valve replacement with the "KemCor" and "PeriCor" biological valve prosthesis: long-term outcome. *Pathology of the circulation and cardiac surgery.* 2010; 4:23–8. Russian (Астапов Д.А., Караськов А.М., Семёнов И.И. Протезирование митрального клапана биологическими протезами "КемКор" и "ПериКор": отдаленные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2010; 4:23–8).
3. Rahimtoola S.H. Choice of Prosthetic Heart Valve in Adults: An Update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (22):2413–26.
4. Seeburger J., Eifert S., Pfannmüller B., et al. Gender differences in mitral valve surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 61 (1):42–6.
5. Song H.K., Grab J.D., O'Brien S. M. et al. Gender Differences in Mortality After Mitral Valve Operation: Evidence for Higher Mortality in Perimenopausal Women. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85:2040–5.
6. Barbarash L.S., Karaskov M.L., Semenovskij I.Yu., et al. Bioprotheses of heart valves: experiment of three hospitals. *Pathology of the circulation and cardiac surgery.* 2011; 2:21–6. Russian (Барбараш Л.С., Караськов М.Л., Семеновский И.Ю. и др. Биопротезы клапанов сердца: опыт трёх клиник. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2011; 2:21–6).
7. Barbarash L.S., Rogulina N.V., Odarenko Yu. N., et al. On the strategies to choose a mitral valve prosthesis: comparative assessment of 16-year experience in using "MIKS" mechanical prosthesis and "KemCor" bioprotheses. *Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2012; 2:2–9. Russian (Барбараш Л.С., Роголина Н.В., Одаренко Ю.Н. и др. К вопросу о тактике выбора протеза для митральной позиции: сравнительная оценка 16-ти летних результатов применения механического протеза "МИКС" и биологического протеза "КемКор". *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012; 2:2–9).
8. Prokofieva E.V. The influence of pulmonary hypertension on the long-term outcome of prosthetic heart valves in patients with rheumatic mitral heart disease. Abstract of dissertation c.m.s. Moscow. 2009. Russian (Прокофьева Е.В. Влияние легочной гипертензии на отдаленные результаты протезирования клапанов сердца у больных с ревматическим митральным пороком сердца. Автореферат диссертации к.м.н. Москва. 2009).
9. Butchart E.G., Li H.H., Payne N., et al. Twenty years' experience with the Medtronic Hall valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 121 (6):1090–100.
10. Shafii A.E., Gillinov A.M., Mihaljevic T., et al. Changes in left ventricular morphology and function after mitral valve surgery. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (3):403–8.
11. Dzhordzhikiya R.K., Abdulyanov I.V., Vagizov I. I., et al. The impact of retaining subvalvular structures during mitral valve replacement on functional restructuring of the heart muscle in the immediate postoperative period in patients with rheumatic heart disease. *Kazan medical journal.* 2008; 89 (6):770–4. Russian (Джорджиния Р.К., Абдурьянов И.В., Вигизов И.И. и др. Влияние сохранения подклапанных структур при протезировании митрального клапана на функциональную перестройку сердечной мышцы в ближайшем послеоперационном периоде у больных с ревматическим пороком сердца. *Казанский медицинский журнал.* 2008; 89 (6):770–4).
12. Alhan C., Kayacioglu I., Tayyareci G., et al. Comparative assessment of chordal preservation versus chordal resection in mitral valve replacement for mitral stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 1995; 4 (5):453–8.
13. Santana Filho G.P., Gomes O.M., Oliveira G.J., et al. Echocardiographic evaluation of patients undergoing mitral valve replacement with crossed papillectomy. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009; 93 (2):92–6.
14. Ucak A., Ugur M., Onan B., et al. Conventional versus complete chordal-sparing mitral valve replacement: effects on left ventricular function and end-systolic stress. *Acta. Cardiol.* 2011; 66 (5):627–34.

На первый взгляд, неожиданным выглядит повышение показателей УО и СИ во всех исследуемых группах после коррекции митральной недостаточности. В действительности такой результат достаточно легко объяснить. При недостаточности митрального клапана изменениям подвергаются левое предсердие, левый желудочек и, конечно же, левое фиброзное кольцо, диаметр которого увеличивается. Соответственно размеру фиброзного кольца этой группе пациентов, как правило, имплантируют протезы больших диаметров.

Общепринятое в кардиохирургии понятие несоответствия "протез-пациент" подразумевает недостаточную производительность (пропускную способность) имплантированного протеза, обычно вследствие его малого диаметра. В настоящем исследовании также можно говорить о несоответствии "протез-пациент", но не с малой, а уже с избыточной производительностью искусственного клапана сердца. Оказывает ли такой, гипердинамический тип кровообращения, отрицательное влияние на состояние организма в целом или же он не имеет каких-либо последствий, потому что может быть легко скорректирован за счёт механизмов компенсации со стороны других органов и систем, ещё предстоит изучить.

Заключение

1. Применение биопротезов приводит к достоверному уменьшению линейного размера левого предсердия и систолического давления в легочной артерии сразу после операции с сохранением эффекта до нескольких лет.

2. Изменение линейных и объёмных показателей левого желудочка при коррекции митрального порока не зависит от типа протеза.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАДИОВОЛНОВОГО ЗОНДИРОВАНИЯ ВОДОСОДЕРЖАЩИХ СРЕД МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Терехов И. В.¹, Солодухин К. А.¹, Никифоров В. С.², Ломоносов А. В.³

Цель. Исследование водосодержащих сред миокарда у больных артериальной гипертензией для оценки функционального состояния последнего методом сверхвысокочастотной (СВЧ) радиометрии.

Материал и методы. Методом эхокардиографии (ЭхоКГ) обследовано 30 больных артериальной гипертензией (АГ) II–III степени, сопровождавшейся развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–III ФК в возрасте 40–60 лет. Радиометрия миокарда проводилась с помощью диагностического комплекса "Аквафон", позволяющего исследовать состояние водосодержащих сред в СВЧ диапазоне путем оценки интенсивности стимулированного излучения тканей на частоте 65 ГГц при их зондировании резонансным радиоизлучением частотой 1 ГГц.

Результаты. Выявлена сильная отрицательная корреляция интенсивности радиосигнала с ТЗСЛЖс ($r=-0,96$), ИММ ($r=-0,82$), КСР ($r=-0,66$), а также положительная корреляция с КДР ($r=0,55$) и ФИ ($r=0,73$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о существенных изменениях радиофизических свойств миокарда у больных АГ, проявляющихся нарушением способности тканей к преобразованию внешнего зондирующего излучения в стимулированное.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 40–43

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, артериальная гипертензия, радиоволновое зондирование.

¹ГОУ ВПО Саратовский Военно-медицинский институт МО РФ; ²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ и СР РФ; ³Госпиталь ФКУЗ МСЧ МВД по Саратовской области, Саратов, Россия.

Терехов И. В.* — к.м.н., ст. преподаватель кафедры организации медицинского обеспечения, Солодухин К. А. — д.м.н., доцент, и.о. начальника научно-исследовательского отдела, Никифоров В. С. — д.м.н., профессор кафедры функциональной диагностики, Ломоносов А. В. — к.м.н., начальник госпиталя.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): terex26@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВА — волновая активность, ГГц — гигагерц, ИММ — индекс массы миокарда, КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПИМ — приемно-излучающий модуль, ПП — правое предсердие, СВЧ — сверхвысокие частоты, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТЗСЛЖс — толщина задней стенки ЛЖ в систолу, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТМЖПс — толщина межжелудочковой перегородки в систолу, УО — ударный объем, ФИ — фракция изгнания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМИ — электромагнитное излучение, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 30.01.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Radiometry of water-containing myocardial tissue in patients with arterial hypertension

Terekhov I. V.¹, Solodukhin K. A.¹, Nikiforov V. S.², Lomonosov A. V.³

Aim. To study the water-containing myocardial tissue in patients with arterial hypertension (AH), using the ultra-high frequency (UHF) radiometry method, in order to assess myocardial function parameters.

Material and methods. In total, echocardiography was performed in 30 patients, aged 40–60 years, with Stage I–III AH and Functional Class I–III chronic heart failure. Myocardial radiometry was performed with the diagnostic complex "Aquatone", which assesses the status of water-containing tissues using the resonance probe radio emission (1 GHz) and stimulated tissue emission (65 GHz).

Results. There was a strong negative correlation between the radio signal intensity and left ventricular posterior wall thickness ($r=-0,96$), myocardial mass index ($r=-0,82$), and end-systolic dimension ($r=-0,66$), as well as a strong positive correlation with end-diastolic dimension ($r=0,55$) and ejection fraction ($r=0,73$).

Conclusion. The results obtained suggest the presence of pronounced changes in myocardial radio-physical characteristics in AH patients, as manifested in the disturbed myocardial ability to transform the external probe emission into the stimulated one.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 40–43

Key words: myocardial hypertrophy, arterial hypertension, radiometry.

¹Saratov Military Medical Institute; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; ³Saratov Region Ministry of Interior Clinical Hospital, Saratov, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем. Распространенность АГ в возрастной группе 22–45 лет в настоящее время достигает 23%, увеличиваясь с возрастом [1]. Общеизвестно, что АГ является фактором риска развития многих заболеваний, приводит к формированию патологических изменений внутренних органов, сопровождается дисфункцией эндотелия и нарушениями водно-электролитного баланса [1–3].

Учитывая высокую актуальность совершенствования методов диагностики и мониторинга патологических изменений внутренних органов у больных АГ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, для повышения эффективности выявле-

ния патологических изменений, в том числе на ранних стадиях заболевания, необходима разработка и освоение в клинике новых диагностических методов.

Одной из сравнительно новых технологий оценки состояния внутренних органов является технология нелинейного зондирования водосодержащих сред в сверхвысокочастотном (СВЧ) диапазоне. Указанный метод основан на явлении возбуждения в водных и водосодержащих средах, включая внутриклеточную воду, низкоинтенсивных электромагнитных излучений (ЭМИ) частотой 1 ГГц при зондировании таких сред электромагнитным полем частотой 65 ГГц, вызывающим резонансные колебания молекул воды [4–7].

Биофизическим механизмом диагностики является взаимодействие ЭМИ резонансных частот с надмолекулярными водными ассоциатами (кластерами). Последствием взаимодействия низкоинтенсивных зондирующих электромагнитных волн резонансных частот (53, 65, 130 ГГц) при плотности потока мощностью 1–20 мкВт/см² с молекулярными ассоциатами, образованными за счет водородных связей, является возрастание уровня теплового (электромагнитного) излучения молекул воды, фиксируемого с помощью высокочувствительного радиометра на частоте 1 ГГц.

Таким образом, эффективность преобразования водосодержащей средой внешнего зондирующего радиоизлучения, а, следовательно, и уровень принимаемого радиосигнала, определяется структурой водной фазы, которая, в свою очередь, в живом организме существенно зависит от метаболической активности клеток [4, 5].

Цель исследования — сопоставление результатов радиометрии миокарда в СВЧ диапазоне и эхокардиографии у больных с артериальной гипертензией.

Материал и методы

В исследование включено 30 больных с верифицированным диагнозом артериальной гипертензии II–III степени, сопровождавшейся развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–III ФК в возрасте 40–60 лет. Критериями исключения являлись перенесенный инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких. Группу сравнения составили 20 пациентов без патологии сердечно-сосудистой системы, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

В ходе исследования всем больным проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате “APOGEE-SX” с использованием датчика частотой 3,5 МГц. При ЭхоКГ из парастерального доступа определялись следующие показатели структуры и функции левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) а также предсердий: фракция изгнания (ФИ) ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки в систолу (ТМЖПс) и диастолу (ТМЖПд), толщину задней стенки ЛЖ в систолу (ТЗСЛЖс) и диастолу (ТЗСЛЖд), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размер ЛЖ, размер правого и левого предсердий (ПП, ЛП).

Волновую активность (ВА) миокарда (эффективность преобразования тканями зондирующего излучения в стимулированное излучение) исследовали с помощью радиоэлектронного диагностического комплекса “Акватор” производства ООО “Телемак” (г. Саратов).

Диагностический комплекс включает в себя модуляционный радиометр, настроенный на прием радиоволн в полосе частот 1000 ± 25 МГц с чувствительностью $\sim 10^{-14}$ Вт, и приемно-излучающий модуль (ПИМ), в составе источника зондирующего излуче-

ния с плотностью потока мощности 2,5 мкВт/см², частотой 65 ГГц и приемной аппликаторной антенной диаметром 1 см [4].

Используемый в исследовании радиоэлектронный комплекс “Акватор” (ООО “Телемак”, г. Саратов) сертифицирован и внесен в реестр медицинской техники и изделий медицинского назначения (номер регистрационного удостоверения 07292).

Радиометрическое зондирование миокарда осуществлялось в 5 межреберье по левой парастеральной линии в течение 30 секунд.

Обследование пациентов осуществлялось в положении лежа, в состоянии спокойного бодрствования и заключалось в приложении ПИМ комплекса к обследуемой области с последующей регистрацией излучения тканей в течение 2–3 секунд. Результаты исследования обрабатывались с помощью специализированного программного обеспечения входящего в состав комплекса.

Оценка ВА производилась в условных единицах: за 100 единиц принимался уровень излучения дистиллята воды при 37⁰ С. За диапазон нормальных значений принимался уровень излучения 95–117 единиц [4, 6].

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 6.0. В ходе исследования анализировались такие показатели как средняя ($\bar{x}$), медиана выборки (Me), 25% и 75% процентиля. Степень связи показателей ЭхоКГ и ВА оценивали с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона и его уровня значимости (p). Взаимосвязь показателей функционального состояния миокарда и его волновой активности исследовалась с помощью линейного регрессионного анализа.

Результаты

Показатели функционального состояния миокарда представлены в таблице 1.

Результаты ЭхоКГ оценки состояния миокарда свидетельствуют о существенной его гипертрофии и снижении насосной функции. Анализ волновой активности водосодержащих сред миокарда свидетельствует о том, что ремоделирование и снижение систолической функции сопровождается снижением интенсивности стимулированного излучения миокарда.

С целью изучения характера связи ЭхоКГ показателей миокарда и волновой активности его водосодержащих сред был проведен линейный корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 2.

Проведенная оценка данных анализа указывает на тесную корреляцию волновой активности с показателями, характеризующими состояние миокарда. Так, выявлена сильная статистически значимая отрицательная связь показателей, характеризующих массу (ТЗСЛЖс, ИММ) и размер полостей (КСР и КДР) миокарда. Кроме того, отмечена тесная положительная связь ФИ и ВА.

Таблица 1

Состояние миокарда обследованных больных

Группы Параметры	Основная группа				Группа сравнения			
	х	25%	Ме	75%	х	25%	Ме	75%
Возраст, годы	50,6	40,0	51,0	60,0	48	37	50	59
Аорта, см.	2,8	2,6	2,9	3,0	2,7	2,0	2,2	2,5
ЛП, см.	4,2*	3,6	4,1	4,6	2,9	2,4	2,8	3,2
ПП, см.	3,6	3,5	3,75	3,8	2,73	2,3	2,6	3,1
ПЖ, см.	2,5	1,9	2,8	3,0	2,1	1,6	1,8	2,3
ТМЖПс, см.	0,95*	0,8	0,9	0,9	0,68	0,64	0,7	0,9
ТМЖПд, см.	1,39*	0,9	1,4	1,8	1,0	0,9	1,02	1,05
ТЗСЛЖс, см.	1,14*	1,0	1,0	1,3	0,87	0,8	0,88	0,95
ТЗСЛЖд, см.	1,84*	1,4	1,8	2,4	1,1	0,93	1,2	1,4
КДР, см.	6,06*	3,2	4,2	5,5	4,49	3,9	4,2	4,8
КСР, см.	4,4*	5,1	6,0	6,9	2,84	2,4	2,9	3,6
УО, мл.	94,2	68,0	94,0	116,0	96,5	87,4	97,1	105,2
ФИ, %	53	41	56	67	67	53	68	75
ИММ, г/м ²	156,7*	98,0	159,0	206,0	78	68	82	93
ВА, ед.	87,4*	80,0	86,0	95,0	102	95	105	117

Примечание: * – статистически значимое различие с группой сравнения ($p < 0,05$).

Сокращения: ВА – волновая активность, ИММ – индекс массы миокарда, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР – конечно-систолический размер ЛЖ, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТЗСЛЖс – толщина задней стенки ЛЖ в систолу, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТМЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу, УО – ударный объем, ФИ – фракция изгнания.

Таблица 2

Корреляция ЭхоКГ показателей и волновой активности миокарда

Показатели	Коэффициент корреляции, r	p
Возраст, годы	-0,43	0,34
Аорта, см.	0,63	0,051
ЛП, см.	-0,36	0,43
ПП, см.	-0,23	0,66
ПЖ, см.	0,07	0,88
ТМЖПс, см.	-0,42	0,35
ТМЖПд, см.	0,14	0,76
ТЗСЛЖс, см.	-0,96	0,0005
ТЗСЛЖд, см.	-0,50	0,045
КСР, см.	-0,66	0,049
КДР, см.	-0,55	0,042
УО, мл.	-0,14	0,76
ФИ, %	0,73	0,049
ИММ, г/м ²	-0,82	0,023

Сокращения: ИММ – индекс массы миокарда, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР – конечно-систолический размер ЛЖ, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТЗСЛЖс – толщина задней стенки ЛЖ в систолу, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТМЖПс – толщина межжелудочковой перегородки в систолу, УО – ударный объем, ФИ – фракция изгнания.

С целью выделения и изучения роли наиболее информативных показателей состояния миокарда, определяющих эффективность преобразования внешнего зондирующего радиоизлучения в стимулированное излучение его водосодержащих сред, был проведен пошаговый регрессионный анализ. В результате регрессии в модель были включены наи-

более информативные показатели, определяющие уровень ВА – ТЗСЛЖс и ФИ (табл. 3).

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что функциональное состояние миокарда и волновая активность его водосодержащих сред связаны линейной зависимостью, имеющей следующий вид: $ВА = 117,2 * ФИ - 19,8 * ТЗСЛЖс$.

Анализ информативности регрессионного уравнения показал, что коэффициент корреляции (R) предикторных признаков (ФИ и ТЗСЛЖс) и ВА составил 0,943, коэффициент детерминации (R^2) – 0,882; уровень значимости регрессионного уравнения $p = 0,00016$. Приведенные показатели свидетельствуют о высокой степени обобщения исходных данных регрессионной зависимостью. Результаты исследования свидетельствуют о том, что изменчивость ФИ и ТЗСЛЖс на 88% определяет уровень ВА.

Анализ остатков полученной формулы, описывающей взаимосвязь радиометрических и ЭхоКГ показателей, проведенный путем оценки критерия Дарбина-Уотсона и коэффициента серийной корреляции остатков, величина которых составила 1,99 и 0,005, соответственно, подтверждает адекватность статистической модели.

Исследование стандартизированных регрессионных коэффициентов позволило сделать вывод о вкладе каждого из анализируемых предикторных показателей модели (ФИ и ТЗСЛЖс) в формирование величины ВА. Соответствующий анализ показал, что влияние ТЗСЛЖс на величину ВА составляет 31,2%, ФИ – 57,0%, что указывает на большую

чувствительность ВА к функциональному состоянию миокарда, что согласуется с известными результатами [6, 8].

Таким образом, изменение фракции изгнания сопровождается более сильным влиянием на ВА водосодержащих сред миокарда, нежели изменение морфологической характеристики — толщины миокарда. При этом увеличение массы миокарда обуславливает уменьшение эффективности преобразования тканями зондирующего радиоизлучения. Увеличение фракции изгнания сопровождается противоположным эффектом — увеличением мощности стимулированного излучения мышцы сердца.

Заключение

Молекулярные изменения, формирующиеся в патогенезе заболеваний миокарда, протекающих на фоне АГ, приводят не только к изменению морфологических свойств и структуры тканей, но и существенно изменяют радиофизические свойства миокарда, которые могут быть оценены с применением высокочувствительных радиометрических комплексов [5, 6].

Результаты проведенных ранее исследований [8], выявивших тесную связь изменений волновой активности с нарушениями транскапиллярного обмена воды и белка, позволяют говорить о том, что у обследованных больных, имеющих низкие значения ВА, имеет место снижение транскапиллярного обмена в миокарде, являющееся следствием эндотелиальной дисфункции.

Представляется перспективным исследование не только механических и биохимических показателей состояния сердечной мышцы, но и с позиции изменения радиофизических свойств миокарда, что позволит глубже понять суть происходящих патоло-

Таблица 3

Регрессионные коэффициенты

Анализируемые параметры	Beta	b	t	p
ТЗСЛЖс, см.	-0,27	-19,8	-4,3	0,043
ФИ, %	0,49	117,2	9,97	0,031

Сокращения: Beta — стандартизированные регрессионные коэффициенты, b — коэффициенты регрессионного уравнения, t — критерий Стьюдента статистической значимости коэффициентов регрессионного уравнения, p — уровень значимости соответствующего коэффициента, ТЗСЛЖс — толщина задней стенки ЛЖ в систолу, ФИ — фракция изгнания.

гических процессов для более полноценной коррекции формирующихся нарушений.

Установлена тесная связь структурно-функциональных изменений миокарда с эффективностью преобразования его тканями зондирующего радиосигнала, что проявляется сильной отрицательной корреляционной связью стимулированного радиосигнала миокарда с толщиной задней стенки ЛЖ в систолу ($r=-0,96$), ИММ ($r=-0,83$), а также с КСР ЛЖ ($r=-0,66$). Кроме этого выявлена сильная положительная связь стимулированного радиоизлучения тканей миокарда с ФИ ЛЖ ($r=0,73$).

Полученная математическая зависимость, связывающая ВА с изменениями, отражающими геометрию миокарда (ТЗСЛЖс) и его функцию (ФИ), характеризуется информативностью 88,2%, при этом 57,0% всей изменчивости ВА связано с ФИ. Таким образом, ВА более чувствительна к изменению функционального состояния миокарда.

Учитывая тесную связь волновой активности тканей миокарда с его функциональным состоянием, динамическая оценка ВА может служить дополнительным критерием оценки функционального состояния миокарда у больных с АГ.

Литература

- Messerli F., Williams B., Eberhard R. Essential hypertension. The Lancet 2007; 370 (9587): 539–628.
- Nikitin A. Je, Filippov A. E., Shahnovich P. G., et al. Endothelial dysfunction in the initial stages of development of arterial hypertension in men young age and its relation to cardiovascular risk factors. MMJ 2010; 331:4:20–5. Russian (Никитин А. Э. Филиппов А. Е. Шахнович П. Г. и др. Эндотелиальная дисфункция на начальных этапах развития артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста и ее связь с сосудистыми факторами риска. Военно-медицинский журнал, 2010; 331:4:20–5).
- Diagnosis and treatment of arterial hypertension. The recommendations of the Russian medical society for arterial hypertension and all-Russian scientific society of cardiologists (third revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6):3–32. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008, 7 (6): 3–32).
- Beckij O. V. Frequency dependence of biological effects in the field of electromagnetic waves: new biological resonances in the millimeter range. Millimeter waves in biology and medicine 1998; 2 (12):3–6. Russian (Бецкий О. В. Частотная зависимость биологических эффектов в области электромагнитных волн: новые биологические резонансы в миллиметровом диапазоне. Миллиметровые волны в биологии и медицине. 1998; 2 (12):3–6).
- Petrosjan V. I., Gromov M. S., Vlaskin S. V. et al. Trans-resonant functional topography. The biophysical rationale. Millimeter waves in biology and medicine 2003; 1 (29):23–6. Russian (Петросян В. И., Громов М. С., Власкин С. В. и др. Транс-резонансная функциональная топография. Биофизическое обоснование. Миллиметровые волны в биологии и медицине 2003, 1 (29):23–6).
- Morozov D. V., Ponomarenko K. V., Kon'kov A. V. et al. The use of a method transresonant functional scanning in the diagnosis of diseases of the cardiovascular system of the pilots of air force. MMJ 2010; 331:2:62–3. Russian (Морозов Д. В., Пономаренко К. В., Коньков А. В. и др. Использование метода трансрезонансного функционального сканирования в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы у летного состава ВВС. Военно-медицинский журнал 2010, 331:2:62–3).
- Petrosyan V. I. Resonant emission of water in the radio range. Technical Physics Letters 2005; 31:23:29–33. Russian (Петросян В. И. Резонансное излучение воды в радиодиапазоне. Письма в Журнал технической физики. 2005, 31:23:29–33).
- Terekhov I. V. Assessment of vascular permeability with an active radiometry Aspirantskij vestnik Povolzhja 2009; 7–8:187–90. Russian (Терехов И. В. Оценка сосудистой проницаемости с помощью активной радиометрии. Аспирантский вестник Поволжья. 2009, 7–8:187–90).

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА А/АМЛОДИПИНА В УСЛОВИЯХ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Остроумова О. Д., Гусева Т. Ф., Бондарец О. В.

В статье приведены результаты исследований эффективности и безопасности фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина (Престанс®) в условиях реальной российской и зарубежной клинической практики. Подробно рассмотрены полученные в них данные о том, что препарат оказывает быстрое и мощное антигипертензивное действие, обладает отличным профилем переносимости, повышает приверженность больных к лечению. Представлены основные выводы, позволяющие рекомендовать более широкое использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина для улучшения контроля артериального давления.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 44–49

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, антагонисты кальция, амлодипин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Первый московский государственный университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Остроумова О. Д.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, Гусева Т. Ф. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Бондарец О. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ostroumova.olga@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ФК — фиксированная комбинация, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АК — антагонист кальция, РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

Рукопись получена 30.09.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Experience of using a fixed-dose combination of perindopril and amlodipine in the clinical practice settings: a real-world opportunity to increase antihypertensive therapy effectiveness

Ostroumova O. D., Guseva T. F., Bondarets O. V.

The paper presents the results of the studies on effectiveness and safety of a fixed-dose combination of perindopril A and amlodipine (Prestans) in the real-world clinical practice settings in Russia and other countries. The focus is on the evidence of fast and strong antihypertensive action of this medication, its excellent tolerability, and increased therapy compliance. The evidence presented justifies a wider use of this fixed-dose combination of perindopril A and amlodipine in order to improve blood pressure control in hypertensive patients.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 44–49

Key words: arterial hypertension, fixed-dose combinations of antihypertensive agents, calcium antagonists, amlodipine, angiotensin-converting enzyme inhibitors, perindopril.

A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) — лидирующий фактор риска преждевременной смерти. Она ответственна за 12,8% (7,5 миллионов) смертей во всем мире, а также является причиной 54% сердечно-сосудистых смертей, согласно докладу Всемирной организации здравоохранения [1]. С целью улучшения ведения пациентов с АГ в IV редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2010г) подчеркивается важность достижения целевого уровня артериального давления (АД) [2]. В рекомендациях также определена стратегия антигипертензивной терапии у пациентов высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений: им необходимо уже на старте лечения назначать комбинированную антигипертензивную терапию, независимо от степени повышения АД [2]. При этом приоритет отдается фиксированным комбинациям (ФК) антигипертензивных препаратов [2].

В последние годы особый интерес вызвала комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и дигидропиридиновых антаго-

нистов кальция (АК), что, прежде всего, связано с выдающимися результатами исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Out comes Trial) [3]. В этом исследовании режим лечения с применением амлодипина и периндоприла привел к выраженному снижению АД (среднее АД снизилось, по сравнению с исходным уровнем, на 27,5/17,7 мм рт.ст.) и такое снижение было достоверно больше, чем в группе β-адреноблокатора и диуретика [3]. При этом в исследовании ASCOT терапия с применением амлодипина и периндоприла снизила риск общей смертности на 11%, сердечно-сосудистой смертности — на 24%, коронарных событий — на 14% и риск инсульта — на 23% по сравнению с другим активным лечением [3].

В исследовании ASCOT использовали свободную комбинацию амлодипина и периндоприла, но после его завершения, учитывая блестящие результаты, появилась фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина. В Российской Федерации данная комбинация имеет название Престанс® (лабора-

тории Сервье) и представлена 4 вариантами сочетания доз: периндоприл 5 мг/амлодипин 5 мг, периндоприл 10 мг/амлодипин 5 мг, периндоприл 5 мг/амлодипин 10 мг, периндоприл 10 мг/амлодипин 10 мг.

В настоящее время мы располагаем результатами ряда исследований об эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в условиях реальной клинической практики.

Прежде всего хотелось бы представить результаты 2-х российских исследований. В рамках крупнейшей программы «ПРОРЫВ» (Престанс в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии — реальный шанс в улучшении контроля артериального давления), инициированной Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии (РМОАГ) принимали участие 589 терапевтов и кардиологов амбулаторного звена лечебно-профилактических учреждений из 50 городов России с общим числом пациентов 4115 человек [4]. Это было открытое, многоцентровое, наблюдательное несравнительное исследование.

Включали пациентов старше 18 лет с эссенциальной АГ с недостаточным контролем АД (систолическое АД (САД) >140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) более 90 мм рт.ст.), несмотря на прием любых антигипертензивных препаратов, в том числе комбинации из 2 и 3 антигипертензивных препаратов [4]. Не рекомендовалось включение больных со второй АГ, принимающих 4 и более антигипертензивных препаратов; с инфарктом миокарда (ИМ) или нарушением мозгового кровообращения давностью менее 3 месяцев; с нестабильным течением стенокардии; с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса; сахарным диабетом (СД) 1 типа или декомпенсированным СД 2 типа; с любыми тяжелыми заболеваниями с развитием печеночно-почечной недостаточности; с наличием противопоказаний или отмеченной ранее непереносимостью иАПФ и/или АК [4].

В итоге средний возраст участвовавших в программе больных составил 58,1 года (старше 60 лет — 29,1% пациентов), из них женщин было 61,5%. Исходный уровень АД в среднем был равен 167,1/97,6 мм рт.ст., длительность АГ в среднем составила 10,8 года. При этом избыточный вес имели 56,2% больных, дислипидемию (общий холестерин $>6,5$ ммоль/л) — 43,1% пациентов, курили 25,4% больных, диагноз ИБС был поставлен у 41,9%, 7,1% ранее перенесли инсульт, 12,8% имели СД [4].

ФК периндоприл/амлодипин назначали со следующего дня после 1 визита. Рекомендовалось придерживаться следующей схемы: при неэффективной монотерапии — Престанс® 5/5 мг; при неэффективной комбинации 2-х препаратов — Престанс® 10/5 мг или 5/10 мг по решению врача; при неэффективной

комбинации 3-х препаратов — Престанс® 10/10 мг [4]. ФК в выбранной дозе (1 таблетка) назначалась утром. Продолжительность периода наблюдения в программе составила 3 месяца, во время которых было 4 визита с интервалом в один месяц и возможностью коррекции дозы препарата как в сторону увеличения, так и снижения, в зависимости от уровня АД. У всех больных, включенных в программу ПРОРЫВ, необходимо было достичь целевого АД 130–139/80–89 мм рт.ст. [4].

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что после назначения ФК Престанс® во всей группе включенных пациентов наблюдалось быстрое снижение АД в среднем со 167,1/97,6 до 130,0/80,1 мм рт.ст. (на -37,1/-17,5 мм рт.ст.), при этом антигипертензивная эффективность Престанса® была очень высокой независимо от пола, возраста больных, наличия у них ИБС и/или СД [4]. Авторы также отмечают прекрасную переносимость данной ФК: нежелательные явления в виде появления отеков нижних конечностей зафиксированы в среднем у 11–13% больных в зависимости от визита, несколько чаще — у женщин [4].

Представляет интерес анализ достижения целевого уровня АД в условиях реальной клинической практики, исходя из предшествующего режима лечения (моно- или комбинированная антигипертензивная терапия) [4]. Из общего количества больных при включении в исследование ПРОРЫВ на антигипертензивной монотерапии находились 23,5% больных, на комбинации 2-х препаратов — 42,7% и 3-х препаратов — 28,9% больных. Через 3 месяца терапии Престансом® целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт.ст.) был достигнут у больных, ранее получавших монотерапию, в 88,5% случаев (в том числе 91,4% пациентов, переведенных с терапии сартанами, 90,1% больных — с терапии АК, 89,5% пациентов — с терапии иАПФ, 85,5% — с терапии диуретиками), а у лечившихся исходно комбинацией из 2-х и 3-х препаратов — в 80,8% и 70,2% случаев соответственно [4].

Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что перевод с моно- или комбинированной терапии на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин (Престанс®) в условиях реальной клинической практики обеспечивает быструю и мощную антигипертензивную эффективность всем пациентам, не достигшим целевого АД на любой предшествующей терапии, включая комбинации препаратов [4].

С целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности Престанса® и его влияния на вариабельность АД (внутри- и межвизитную) у больных с АГ в реальной клинической практике была проведена российская программа КОНСТАНТА (Комбинированная терапия артериальной гипертензии Престансом — основа успешного контроля АД и его вариабельности у пациентов с неэффективной предшествующей тера-

пией), в которой приняли участие 830 врачей амбулаторного звена из 113 городов и населенных пунктов России [5]. Она была организована как открытое наблюдательное несравнительное исследование.

Проведение данной программы было обусловлено тем, что в упомянутом выше исследовании ASCOT у больных АГ выявлено высокое самостоятельное прогностическое значение трех видов variability АД — variability АД в рамках визита, суточной variability АД и variability АД между визитами [6]. В частности, обнаружено, что variability САД между визитами была сильным достоверным предиктором развития как инсульта, так и ИМ, независимо от уровня, возраста и пола пациентов. Долгосрочная variability (variability между визитами) ДАД имела меньшее (хотя и достоверное) прогностическое значение, нежели variability САД [6]. Variability САД в рамках визита — также достоверный, хотя и более слабый, предиктор развития инсульта и ИМ по сравнению с variability АД между визитами [6].

В программу КОНСТАНТА включали пациентов с эссенциальной АГ в возрасте 18 лет и старше без противопоказаний для назначения иАПФ и АК [5]. Для включения в исследование средний уровень АД по данным трех измерений в положении сидя должен был составлять: САД ≥ 160 и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. у нелеченных больных, САД ≥ 150 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 95 мм рт.ст. у пациентов, получающих монотерапию, САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. у пациентов, получающих комбинированную терапию. Не включали больных с симптоматической АГ, принимавших более 4 антигипертензивных препаратов, с постоянной формой фибрилляции предсердий, перенесших ИМ, нестабильную стенокардию или нарушение мозгового кровообращения за 3 месяца до начала участия в программе, страдающих ХСН III–IV функционального класса по NYHA или другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями [5].

Доза препарата Престанс® в исследовании КОНСТАНТА определялась врачом в зависимости от уровня АД и количества принимаемых препаратов. Рекомендовался следующий подход к выбору дозировок Престанса® при включении в исследование: 1) если пациент получал монотерапию, назначать Престанс® 5/5 мг, 2) если пациент получал двухкомпонентную комбинированную терапию — 5/10 или 10/5 мг, 3) если пациент получал трехкомпонентную комбинацию — Престанс® 10/10 мг [5]. Период наблюдения составил 3 месяца [5].

Всего в данной программе приняли участие 2617 больных АГ, 64% — женщины, средний возраст — $59,1 \pm 10,5$ лет, средняя длительность заболевания — $11,6 \pm 7,9$ лет [5]. Среди включенных в программу пациентов 62% имели абдоминальное ожирение, 24% курили, 78% были с сопутствующей дислипидемией, 14% — с СД, 40% — с ИБС, 24% — с ХСН, 15% перенесли инсульт и/или транзиторную ишемическую

атаку. В итоге все больные имели высокий/очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Сопутствующую терапию получали 54,1% пациентов [5].

На момент включения уровень АД соответствовал I степени повышения у 26,5%, II степени — у 52,8%, III степени — у 20,6%. Перед включением в программу 93,4% больных получали антигипертензивную терапию, причем 77,9% — комбинированную (у 62,8% она была представлена двухкомпонентными комбинациями, которые, в свою очередь, в 68% случаев были свободными, на долю трехкомпонентных комбинаций приходилось 30,1%) [5]. При включении в исследование в 34,8% случаев врачи назначали Престанс® 5 мг/5 мг, в 35,9% — 10 мг/5 мг, в 20,8% — 10 мг/10 мг, в 8,8% — 5 мг/10 мг. На момент окончания исследования пропорция пациентов, получавших препарат в минимальной дозе, составляла 27,5%, в максимальной — 30,7% [5].

Программа КОНСТАНТА так же, как и программа ПРОРЫВ, позволила констатировать быстрый и мощный антигипертензивный эффект Престанса®: уже через 2 недели после начала терапии было отмечено достоверное снижение АД в положении сидя и стоя [5]. Так, через 2 недели абсолютное снижение САД/ДАД в положении сидя составило $18,3 \pm 12,7 / 9,0 \pm 7,4$, через 1 мес — $27,0 \pm 14,1 / 13,2 \pm 8,6$, через 2 мес — $32,5 \pm 14,2 / 15,8 \pm 9,1$, через 3 мес — $36,0 \pm 14,1 / 17,2 \pm 9,4$ мм рт.ст. [5]. При этом уже через 2 недели после начала лечения Престансом® целевого АД достигла почти четверть пациентов, через 1 мес — половина, а в конце периода наблюдения частота достижения целевого АД превысила 80% [5]. Через 3 мес лечения целевого АД достигли 95% больных с исходной первой степенью повышения АД, 87% — со второй и 69% — с третьей. Частота достижения целевого АД составила 76% среди больных с СД, 79% — в подгруппе больных ИБС [5].

Особый интерес представляют результаты изменения variability АД на фоне терапии Престансом®. Так, отмечено достоверное уменьшение внутривизитной variability АД в положении сидя в первый месяц лечения (от визита 1 к визиту 3) с достижением плато при дальнейшем наблюдении. Динамика межвизитной variability АД, рассчитанная для визитов с неизменной терапией, составила $4,2 \pm 2,1$ мм рт.ст. для САД и $2,6 \pm 1,4$ мм рт.ст. для ДАД [5].

В программе КОНСТАНТА терапия Престансом® хорошо переносилась пациентами. Из 2617 пациентов, которым был назначен препарат, выбыли в связи с нежелательными явлениями всего 24 человека. Отеки нижних конечностей зафиксированы в 4,4% случаев, кашель — в 1,8% случаев [5].

В заключении авторы делают вывод о том, что оптимизация терапевтического режима с использованием ФК Престанс®, снижая АД на $32/17$ мм рт.ст., позволяет достигать целевого АД у более чем 80% больных с ранее

неконтролируемой АГ в реальной клинической практике. Назначение Престанса®, согласно полученным результатам, эффективно во всем диапазоне повышения АД и сопровождается уменьшением внутри- и межвизитной вариабельности [5].

В украинском открытом исследовании ПЕРСПЕКТИВА (антигипертензивная эффективность и переносимость Би-Престариума у пациентов с АГ, вновь диагностированной или не контролируемой предыдущей терапией) приняли участие 732 пациента с эссенциальной АГ в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст — $56,3 \pm 0,4$), которые ранее не принимали антигипертензивную терапию, с уровнем АД $>160/100$ мм рт.ст., но $<200/120$ мм рт.ст., или которые ранее принимали монотерапию (кроме периндоприла) с уровнем АД $>140/90$ мм рт.ст., но $<200/120$ мм рт.ст. или которые принимали два антигипертензивных препарата (исключая периндоприл) [7]. Период наблюдения составил 60 дней.

В исследование не включались пациенты, которые перенесли сосудистые мозговые события в течение последних 3 месяцев, ИМ в течение последних 6 месяцев, принимали антиангинальную терапию по поводу стенокардии и не могли от нее отказаться, имевшие клапанные пороки сердца, неконтролируемые тахи- или брадиаритмии, ХСН II ФК и более по NYHA, страдающие хроническими неспецифическими заболеваниями легких, СД в стадии декомпенсации, почечной (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин) или печеночной недостаточностью, заболеваниями щитовидной железы и других эндокринных органов, стенозом почечных артерий, онкологическими и психическими заболеваниями, беременные и лактирующие, а также пациенты с уровнем АД выше $200/120$ мм рт.ст. и/или ранее имевшие побочные действия, связанные с использованием АК и иАПФ [7].

В итоге в исследовании ПЕРСПЕКТИВА приняли участие практически одинаковое число мужчин и женщин, почти у половины из которых было ожирение (46,2%), у 74,3% отмечено повышение уровня общего холестерина, 18,4% курили, 4,2% перенесли инсульт, 6% — ИМ, 6,1% страдали СД, 3,3% имели в анамнезе фибрилляцию предсердий [7]. Только 17% пациентов имели ранее нелеченную АГ, остальные находились на антигипертензивной терапии, при этом средний уровень АД при первичном осмотре составил $169,5 \pm 0,6/101,3 \pm 0,3$ мм рт.ст. Монотерапия проводилась у 30,3% пациентов, причем наиболее часто назначаемой группой были иАПФ (65,6%). Комбинированную антигипертензивную терапию из двух препаратов получали 40,3% больных (наиболее распространенной была комбинация иАПФ и диуретика — 44,7% случаев) и у 12,4% пациентов — комбинация из трех антигипертензивных препаратов [7].

Если пациенты имели нелеченную АГ, то им назначалась ФК периндоприла 5 мг/амлодипин 5 мг — 1 таблетка в сутки [7]. Если больной до этого принимал антигипертензивную терапию и уровень АД у него был ниже $180/110$ мм рт.ст., то назначали ФК периндоприла 10 мг/амлодипин 5 мг — 1 таблетка в сутки. Если же уровень АД у такого пациента превышал $180/110$ мм рт.ст., то тогда назначалась ФК периндоприла 10 мг/амлодипин 10 мг — 1 таблетка в сутки. В дальнейшем на этапах 7, 15, 30 дней лечения лечащие врачи имели возможность сами решать, какую дозовую комбинацию необходимо назначить [7].

Как следует из представленных данных [7], уже на 7-й день приема ФК периндоприла А/амлодипин наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД, и к этому сроку целевой уровень АД уже был достигнут у 14,1% пациентов в целом по группе и у 14,5% пациентов, которые исходно имели тяжелую АГ [7]. Следовательно, в исследовании ПЕРСПЕКТИВА, так же, как и в исследованиях ПРОРЫВ и КОНСТАНТА, зафиксирован быстрый и мощный антигипертензивный эффект ФК периндоприла А/амлодипин [4, 5, 7]. В дальнейшем наблюдалось последующее достоверное снижение уровня АД и к концу наблюдения среднее снижение САД составило $38,8 \pm 0,6$ мм рт.ст., ДАД — $20,5 \pm 0,34$ мм рт.ст., а целевой уровень АД был достигнут у 70,9% пациентов [7]. Среди пациентов с тяжелой АГ целевого уровня АД удалось достичь у 56% к концу наблюдения. При этом примерно треть больных принимали ФК периндоприла А/амлодипин в дозе 5/5 мг, треть — в дозе 10/5 мг и еще треть — в дозе 10/10 мг [7].

Также отмечена хорошая переносимость данной терапии — побочные реакции имели место лишь у 6% пациентов. Наиболее часто регистрировались следующие: покраснение лица — 1,2%, сердцебиение — 1,1%, отечность нижних конечностей — 1,0%, сухой кашель — 0,5%. Не отмечено серьезных побочных действий, требующих отмены терапии [7].

В исследовании ПЕРСПЕКТИВА оценивали также приверженность пациентов к лечению и ее изменение при переводе на ФК периндоприлом А/амлодипином. Исходно большинство пациентов (64,2%), включенных в исследование, характеризовались очень низкой приверженностью к лечению [7]. Лечение же ФК периндоприла А/амлодипина сопровождалось достоверным увеличением приверженности пациентов к лечению: доля пациентов с высокой приверженностью увеличилась с 13,8 до 54,8% [7].

Следовательно, данное многоцентровое исследование ПЕРСПЕКТИВА подтвердило преимущества назначения ФК периндоприла А/амлодипин — ее высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость наряду с улучшением приверженности пациентов к лечению.

Исследование AVANT'AGE (The Age Vasculaire et risqué résiduel chez l'hypertendu Traité vu en médecine

GénéralE) было еще одним открытым клиническим исследованием в реальной практике с изучением контроля АД у пациентов с АГ, у которых целевые уровни АД ранее не были достигнуты [8]. В нем приняли участие 710 врачей общей практики, которые включали пациентов с АГ и неконтролируемым АД или плохой приверженностью к лечению и/или его непереносимостью (т.е. пациентов с АГ, у которых врач решил изменить назначенную ранее антигипертензивную терапию из-за отсутствия контроля АД (91%) и/или плохой приверженности к лечению или его непереносимости (46%)). В итоге в исследование было включено 7032 пациента (58% мужчин), в возрасте от 21 до 98 (!) лет (средний возраст — $62,4 \pm 11,5$ года). Курящих среди них было 15%, больных с СД — 23%, дислипидемия констатирована у 35%, ИБС — у 8% [8]. Ранее антигипертензивное лечение с приемом одного, двух, трех и четырех или более препаратов получали 74,4%, 19,9%, 4,8% и 0,9% пациентов соответственно. Дозы ФК периндоприла А/амлодипина составляли 5/5 мг (46,4%), 5/10 мг (11,7%), 10/5 мг (24,6%), 10/10 мг (17,3%) соответственно, при этом выбор дозы для каждого пациента оставался привилегией врача в зависимости от уровня АД пациента [8].

В конце периода наблюдения уровни САД и ДАД достоверно снизились на $20,3 \pm 12,4$, и $11,3 \pm 9,6$ мм рт.ст. соответственно [8]. При этом 76,4% пациентов достигли контроля как САД, так и ДАД. У больных с ожирением или избыточной массой тела АД также достоверно снизилось (САД — на $20,6 \pm 11,9$ и $20,5 \pm 11,3$ мм рт.ст., ДАД — на $11,7 \pm 8,9$ и $11,9 \pm 8,7$ мм рт.ст., соответственно), сходные результаты отмечены у пациентов с СД — снижение АД было достоверным (САД — на $19,9 \pm 11,6$ мм рт.ст., ДАД — на $11,4 \pm 8,6$ мм рт.ст.) [8].

В проспективном открытом исследовании IV фазы SYMBIO (StudY of optimized Blood pressure lowering therapy with fixed cOmbination perindopril/amlodipine) приняли участие 2132 пациента (средний возраст — $60,8 \pm 11,9$ лет, 49% женщин, средний индекс массы тела — $29,7 \pm 5,1$ кг/м²) с неконтролируемой АГ (САД / ДАД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или $\geq 130/80$ мм рт.ст. при наличии СД и/или высокого риска сердечно-сосудистых осложнений) [9]. При включении в исследование пациенты, получавшие иАПФ (77% пациентов) и/или АК (59%), отдельно или в комбинации, были переведены на лечение с использованием ФК периндоприла А/амлодипина (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг, или 10/10 мг). Дозировки назначались лечащим врачом и титровались им, чтобы нормализовать АГ. Период наблюдения составил 3 месяца [9].

Исходно САД и ДАД составляли $158,5 \pm 17,5$ и $93,6 \pm 9,8$ мм рт.ст., соответственно. Из сопутствующих заболеваний и факторов риска у пациентов имели место дислипидемия (70%), курение (24%), СД (23%), ИБС (34%), ИМ в анамнезе (8%), инсульт в анамнезе (8%). Через 3 месяца АД достоверно снизилось до $132,9 \pm 10,6$ /

$80,6 \pm 6,3$ мм рт.ст. (ДАД: $-25,9/-13$ мм рт.ст.), при этом 74% пациентов достигли целевого АД. Среди пациентов с АГ 1 степени целевое АД зафиксировано в 84% случаев, среди больных со 2 степенью АГ — в 72%, а с 3-ей степенью — в 52% случаев [9]. Переносимость ФК периндоприла А/амлодипина также была отличной: отеки нижних конечностей отмечены всего у 5,4% пациентов, кашель — у 1%. Всего один пациент был исключен из исследования в связи с астенией [9]. Авторы данного исследования также констатируют в заключении, что ФК периндоприла А/амлодипина является очень эффективной и хорошо переносимой и рекомендуют ее для широкого использования в реальной клинической практике [9].

Исследование PEARL (PERindopril/Amlodipine Reduction of blood pressure Level) — 3-месячное наблюдательное исследование антигипертензивной эффективности ФК периндоприла/амлодипина у 10 335 амбулаторных пациентов (5483 — женщины, 4852 — мужчины; средний возраст — 61,0 год), которое проводилось в повседневной клинической практике в Венгрии [10]. У всех пациентов имелась неконтролируемая эссенциальная АГ.

Из 10 335 участников исследования PEARL оценка уровней АД с помощью СМАД была проведена у 262 (от 18 до 90 лет, средний возраст — $60,4 \pm 11,7$ лет, примерно одинаковое количество мужчин и женщин). Среднее офисное АД на исходном этапе в данной подгруппе составило $159,8/94,3$ мм рт.ст., средняя длительность АГ — $9,4 \pm 7,5$ лет. В ходе исследования СМАД проводили трижды (исходно, через 1 и 3 месяца лечения), в рабочие дни. Во время СМАД регистрировали АД каждые 15 минут в течение дня (интервал с 06.00 до 22.00) и каждые 20 минут в течение ночи (интервал с 22.00 до 06.00) [10].

Было обнаружено, что среднесуточное АД достоверно ($p < 0,001$) уменьшилось — на $18,5/-8,4$ мм рт.ст. (с $146,1/84,3$ мм рт.ст. исходно до $127,6/75,9$ мм рт.ст. через 3 месяца). В подгруппе пациентов, которым проводили СМАД, также наблюдалось достоверное уменьшение уровней общего холестерина (с 5,71 до 5,25 ммоль/л), холестерина ЛНП (с 3,21 до 2,85 ммоль/л) и триглицеридов (с 2,25 до 1,99 ммоль/л) (для всех 3-х показателей $p < 0,001$), тогда как уровень холестерина ЛВП увеличился с 1,32 до 1,37 ммоль/л ($p = 0,013$). Кроме того, достоверно ($p < 0,001$) снизился уровень глюкозы крови натощак (с 6,24 до 6,02 ммоль/л). При оценке безопасности каких-либо неожиданных, серьезных или угрожающих жизни нежелательных явлений, связанных с лечением ФК периндоприла А/амлодипина, не отмечено [10].

Таким образом, в исследовании PEARL в условиях реальной практики и с проведением СМАД впервые данные по эффективности ФК периндоприла А/амлодипина в снижении 24-часового АД были получены в крупной выборке пациентов с АГ и отсутствием

контроля уровней АД на фоне предшествующего лечения, репрезентативной для пациентов с АГ, которые получают лечение в повседневной клинической практике. Это исследование также подтверждает отличную переносимость данной ФК и наличие положительного влияния последней на липидный и углеводный обмены [10].

M. Ahmod [11] представил результаты анализа эффективности и безопасности ФК периндоприл А/амлодипин у 2845 больных с нелеченной АГ (САД более 160 и/или ДАД более 100 мм рт.ст.) или неконтролируемой АГ (САД более 140 и/или ДАД более 90 мм рт.ст.) на фоне монотерапии любым антигипертензивным препаратом. Первоначально всем больным назначили ФК периндоприл А 5 мг/амлодипин 5 мг, а затем, через 2–4 недели, по усмотрению лечащих врачей, доза могла быть изменена на периндоприл А 10 мг/амлодипин 5 мг, периндоприл А 5 мг/амлодипин 10 мг, периндоприл А 10 мг/амлодипин 10 мг. Титрация дозы была произведена у 57% больных [11]. Через 2 месяца целевое АД (менее 140/90 мм рт.ст., менее 130/85 мм рт.ст. при наличии СД) зафиксировано в 73% случаев. В общей группе АД достоверно снизилось со 159,5/99,3 мм рт.ст. до 132,7/83,2 мм рт.ст. (на -26,8/-16,1 мм рт.ст.). Представляют особый интерес данные об эффективности ФК периндоприл А/амлодипин при переводе с предшествующей монотерапии. Так, при переводе с монотерапии сартанами (n=660 больных, в том числе лозартан у 200 пациентов, валсартан — у 171 больного) достигнуто дополнительное достоверное снижение АД на -28,8/-20 мм рт.ст., с монотерапии иАПФ (n=516, в том

числе рамиприл у 104 пациентов, лизиноприл — у 100 больных) — на -26,7/-16,2 мм рт.ст., с монотерапии АК (n=356) — на -29/-18 мм рт.ст. При этом автор сообщает о крайне низкой частоте исключения из исследования из-за развития побочных эффектов — всего 3% больных из-за кашля и 2% — из-за отеков лодыжек. Приверженность к терапии ФК периндоприл А/амлодипин составила в среднем 94,4%. Все вышеперечисленные результаты позволили сделать вывод о высокой антигипертензивной эффективности и отличной переносимости ФК периндоприл А/амлодипин [11].

Таким образом, в настоящее время мы располагаем результатами ряда исследований ФК Престанс®, проведенных в условиях реальной как российской, так и зарубежной клинической практики, охватывающих опыт применения препарата более чем у 10 тысяч пациентов. Все полученные данные свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности Престанса®, в том числе у пациентов с СД, ИБС, тяжелой АГ, ранее неконтролируемой АГ и т.д. Обращает на себя внимание способность Престанса® быстро и мощно снижать АД, в том числе в течение суток, по данным СМАД, уменьшать внутри- и межвизитную вариабельность АД, положительно влиять на параметры углеводного и липидного обменов, повышать приверженность больных к лечению. Во всех исследованиях подтверждена отличная переносимость препарата. Все вышеперечисленные факты позволяют рекомендовать Престанс® для широкого использования в клинической практике с целью улучшения контроля АД и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

- Mathers C., Stevens G., Mascarenhas M. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
- Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth edition). Systemic hypertension 2010; 3:5–26. (Диагностика и лечение артериальной гипертензии 2010; 3:5–26). Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3:5–26).
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366:895–906.
- Karpov Yu. A., Deev A.D. on behalf of doctors — participants of the program PRORYV. Uncontrolled Arterial Hypertension — New Possibilities in Solving Problems of Increasing the Effectiveness of Treatment. Cardiology 2012; 2:29–35. (Карпов Ю. А., Деев А. Д. от имени врачей — участников программы «ПРОРЫВ». Неконтролируемая артериальная гипертензия — новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология 2012; 2:29–35.)
- Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Lukyanova E. A. on behalf of doctors — participants of the program CONSTANTA. Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. Cardiology 2013; 6:25–34. (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Лукьянова Е. А. от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприл А/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология 2013; 6:25–34.)
- Rothwell P.M., et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010; 375:895–905.
- Sirenko Yu. N., Radchenko A. D., Dzyak G. V. et al. on behalf of doctors — participants of the program. Results of open study on evaluation of HT efficacy and tolerance of By-Prestarium in patients with newly diagnosed or uncontrolled on previous therapy hypertension. (Primary results of PERSPECTIVA study). Arterial hypertension 2010; 4 (12):7–19. (Сиренко Ю. Н., Радченко А. Д., Дзяк Г. В., от имени участников исследования. Результаты открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости Би-Престариума у пациентов с артериальной гипертензией, вновь диагностированной или не контролируемой предыдущей терапией (Первичные результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА). Артериальная гипертензия 2010; 4 (12):7–19).
- Zhang Yi., Ly C., Yannoutsos A., et al. Effect of a fixed combination of Perindopril and Amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANTAGE study. Journal of the American Society of Hypertension 2013; 7:163–9.
- Hatala R., Pella D., Hatalova K., Sidlo R. Optimization of Blood Pressure Treatment with Fixed-Combination Perindopril/Amlodipine in Patients with Arterial Hypertension. Clin Drug Investig 2012; 32 (9):603–12.
- Nagy V. 24 hour ambulatory blood pressure reduction with a perindopril/amlodipine fixed dose combination (PEARL-ABPM study). J Hypertens. 2011; 29 e-supplement A: e280.
- Ahmod M. Efficacy and safety of a perindopril/amlodipine-based titration regimen on blood pressure goal achievement in hypertensive untreated patients or uncontrolled on monotherapy. J Hypertens. 2012; 30: e 439.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Гаджиева Л. Х.¹, Масуев К. А.², Ибрагимова М. И.²

Цель. Изучение возможности обратного развития показателей ремоделирования левого желудочка на фоне комбинированной гипотензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста.

Материал и методы. В исследование включено 80 пациентов АГ различной степени риска сердечно-сосудистых осложнений (23 мужчины и 57 женщин) в возрасте от 60 до 86 лет (средний возраст — $72,4 \pm 6,5$ лет, медиана — 72 года, квартили 69,5 и 76 лет). Длительность заболевания составила $19,6 \pm 6,8$ лет. Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование до лечения и через 6 месяцев на фоне комбинированной гипотензивной терапии: фиксированной комбинации иАПФ с диуретиком (периндоприл + индапамид), иАПФ с антагонистом кальция (лизиноприл и амлодипин). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ "Statistica-6.0" фирмы StatSoft Inc. 1984–2001.

Результаты. Включенные в исследование больные относились к группам высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У 6 (7,5%) пациентов имела место II степень АГ, у 72 (92,5%) — III степень АГ. У 60 пациентов (75,0%) выявлено сочетание АГ с ИБС, у 2 (2,5%) — с СД, у 16 (20%) — АГ с ИБС и СД. ИСГ выявлена у 35 пациентов (44%). Характеристика эхокардиографических показателей в группах сравнения до лечения достоверно не различалась. Через 6 месяцев на фоне комбинированной терапии отмечалась положительная динамика эхокардиографических показателей: в частности, размер ЛП в группе пациентов, принимавших периндоприл с индапамидом ниже, чем в группе пациентов, принимавших лизиноприл с амлодипином и группе контроля, т.е. динамика показателя в I группе достоверно отличается от динамики в других группах. Та же закономерность отмечается и в динамике показателей КДР, МЖП. Изменение КСР до и после лечения в группе контроля, в отличие от других групп оказалась статистически недостоверной ($p > 0,05$). Динамика ИММЛЖ (с $121,6 \pm 16,42$ до $111,0 \pm 13,59$), ММЛЖ (с $229,2 \pm 47,91$ до $204,7 \pm 51,01$) оказалась наилучшей в группе пациентов, принимавших периндоприл с индапамидом. Проведенная терапия положительно отразилась и на диастолической функции, в частности отмечается статистически достоверное снижение показателя Е/А во всех группах исследования.

Заключение. У пациентов пожилого и старческого возраста с АГ высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне комбиниро-

ванной гипотензивной терапии удается достичь статистически достоверной обратной динамики ремоделирования ЛЖ. Наиболее выгодной является комбинация иАПФ и нетиазидного диуретика (периндоприла аргинина и индапамида).

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 50–55

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, артериальная гипертензия, комбинированная гипотензивная терапия, пациенты пожилого и старческого возраста.

¹ГБУ Республики Дагестан — Республиканский медицинский центр; ²ГБУ ВПО — Дагестанская государственная медицинская академия МЗ РФ, Махачкала, Россия.

Гаджиева Л.Х. — зав.отд. кардиологии госпиталя ветеранов, Масуев К.А. — д.м.н., профессор, зав. каф. госпитальной терапии № 2, Ибрагимова М.И. — к.м.н., ассистент каф. госпитальной терапии № 2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lailagadjieva@yandex.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДФ — диастолическая функция, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИСГ — изолированная систолическая гипертензия, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОТМ — относительная толщина миокарда, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 23.05.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Antihypertensive combination therapy effects on cardiac remodelling in elderly patients

Gadzhieva L. Kh.¹, Masuev K. A.², Ibragimova M. I.²

Aim. To investigate potential regression of left ventricular (LV) remodelling in elderly patients receiving antihypertensive combination therapy.

Materials and methods. The study included 80 patients (23 men, 57 women) with arterial hypertension (AH) and different levels of cardiovascular risk, aged 60–86 years (mean age $72,4 \pm 6,5$ years; median age 72 years; interquartile range 69,5–76 years). The mean AH duration was $19,6 \pm 6,8$ years. All patients underwent echocardiography at baseline and 6 months after the beginning of antihypertensive combination therapy: fixed-dose combinations of an ACE inhibitor and a diuretic (perindopril + indapamide), or an ACE inhibitor plus a calcium antagonist (lisinopril + amlodipine). Statistical analyses were performed using "Statistica-6.0" software package (StatSoft Inc., 1984–2001).

Results. The study participants had high and very high levels of cardiovascular risk. Six patients (7,5%) had Stage II AH, while 72 (92,5%) had Stage III AH. In 60 patients (75,0%), AH was combined with coronary heart disease (CHD), in 2 (2,5%) with diabetes mellitus (DM), in 16 (20%) with CHD and DM. Isolated systolic AH (ISAH) was registered in 35 patients (44%). At baseline, echocardiography parameters were similar across clinical groups. After 6 months of combination therapy, positive dynamics of echocardiography parameters was observed: for example, left atrium size was significantly lower in patients treated with perindopril and indapamide, compared to patients who received lisinopril and amlodipine or controls. Similar

findings were obtained for end-diastolic dimension and interventricular septum thickness. In contrast to the other two groups, the control group did not demonstrate any significant dynamics of end-systolic dimension ($p > 0,05$). Patients treated with perindopril and indapamide showed the best dynamics of LV myocardial mass index (from $121,6 \pm 16,42$ to $111,0 \pm 13,59$) and LV myocardial mass (from $229,2 \pm 47,91$ to $204,7 \pm 51,01$). In all groups, there was an improvement in diastolic function, which manifested in a significant E/A reduction.

Conclusion. In elderly AH patients with high and very high cardiovascular risk, antihypertensive combination therapy was associated with a significant regression in LV remodelling. The optimal combination included an ACE inhibitor and a diuretic (perindopril arginine and indapamide).

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 50–55

Key words: left ventricular remodelling, arterial hypertension, antihypertensive combination therapy, elderly patients.

¹Dagestan Republic Medical Centre; ²Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia.

При лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) необходимо задаться целью не только достижения целевого уровня артериального давления (АД), но и улучшения прогноза — снижения смертности и защиты органов-мишеней [1–3]. Согласно данным крупных клинических исследований, для решения данной задачи большинству пациентов с АГ требовалось применение комбинации из двух и более препаратов [4]. При проведении антигипертензивной терапии следует иметь в виду, что достаточно сложно достичь уровня систолического АД менее 140 мм рт.ст. у пациентов, больных сахарным диабетом (СД), с поражением органов-мишеней, у пожилых больных и у имеющих сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [5].

Комбинация двух препаратов в низких дозах должна быть предпочтительна у больных с высоким или очень высоким риском осложнений [6]. Преимущества комбинированной терапии АГ заключаются в следующем: значительное усиление антигипертензивного действия за счет взаимного потенцирования эффекта отдельных препаратов, снижение частоты нежелательных явлений за счет включения более низких доз препаратов и/или взаимной нейтрализации побочных действий отдельных компонентов препаратов, высокая эффективность, включая повышение частоты ответа на лечение и частоты достижения целевых уровней АД, рациональной низкодозовой терапии в результате воздействия на несколько механизмов повышенного АД, более эффективная защита органов-мишеней и, следовательно, более выраженное снижение риска осложнений, простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению, уменьшение стоимости лечения за счет того, что цена комбинированного препарата ниже стоимости компонентов последнего, исключение возможности использования нерациональных комбинаций [7–9].

В новых Российских рекомендациях по АГ 2010г подчеркивается, что в полной мере преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП: лидер — это комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с диуретиком, при которой усиливаются преимущества и нивелируются недостатки обоих компонентов. Данная комбинация является наиболее популярной в терапии АГ благодаря высокой гипотензивной эффективности, защите органов-мишеней, хорошей безопасности и переносимости. Далее следуют блокаторы ангиотензиновых рецепторов с диуретиками, ингибиторы АПФ с антагонистами кальция, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) с антагонистами кальция [1].

Основной компонент перспективной комбинации антигипертензивных препаратов — ИАПФ. Этот класс лекарств, помимо гипотензивного действия,

имеет обширную доказательную базу относительно их органопротективных свойств. Отмечена успешность применения ИАПФ с целью снижения риска осложнений и улучшения прогноза инфаркта миокарда (ИМ), постинсультного периода, острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН), почечной дисфункции, которые часто ассоциированы с АГ [10–13].

Работая с пациентами пожилого и старческого возраста, мы решили провести сравнительное исследование с использованием наиболее популярных комбинаций препаратов у данной категории пациентов: ИАПФ с диуретиком и ИАПФ с антагонистом кальция с позиции влияния их на процессы ремоделирования левого желудочка на фоне артериальной гипертензии, так как работ, посвященных данной проблеме в возрастной категории пациентов с высоким риском ССО очень мало.

Материал и методы

Всего обследовано 147 больных с АГ за период с 2010 по 2012 гг. Отбор больных в исследование проводился по следующим критериям включения: подтверждение у больного эссенциальной АГ II–III стадии и/или ишемической болезни сердца (ИБС) со стабильным I–III ФК стенокардии, наличие гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) по данным электрокардиографии (признак Соколова-Лайона больше 38 мм, корнелльское произведение больше 2440 мм х мс) или ЭхоКГ (ИММЛЖ больше 125 г/м² для мужчин и 110 г/м² для женщин), отсутствие регулярного приема гипотензивных препаратов до начала исследования.

Из исследования были исключены 55 пациентов, подпадающие под следующие критерии исключения: возраст пациента менее 60 лет, наличие признаков перенесенного инфаркта миокарда или инсульта, ХСН IV-го функционального класса по NYHA, выявление у больного сопутствующей патологии, требующей постоянной медикаментозной коррекции (декомпенсированные пороки сердца, почечно-печеночной недостаточность, злокачественная опухоль, аутоиммунные заболевания, злоупотребление алкоголем и т.д.), непереносимость намеченных для терапии препаратов, участие пациента в любом другом активном исследовании, несогласие пациента на участие в исследовании или отказ от участия в нем на любом этапе.

Диагноз и степень тяжести гипертензии устанавливали на основании Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии [1].

Была сформирована выборка из 85 больных, 5 пациентов выбыло из-за побочного действия препаратов. Продолжили исследование 80 пациентов с АГ различной степени риска сердечно-сосудистых осложнений (23 мужчин и 57 женщин) в возрасте от

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

	I группа	II группа	III группа	$p_{\text{нз}}$	$p_{\text{нк}}$	$p_{\text{эк}}$
Число, n	29	27	24			
Возраст, лет	74,2±7,22	70,9±5,72	71,8±6,17	0,07	0,19	0,62
Длительность АГ, лет	18,7±6,23	21,7±6,66	18,3±7,44	0,082	0,86	0,094
Пол (м/ж), n	9/20	9/18	5/19			
ИМТ, кг/м ²	27,7±2,54	27,7±3,53	29,0±3,45	0,96	0,11	0,20
САД при поступлении, мм.рт.ст	172±10,5	181,2±10,9	172,1±12,6	0,002	0,97	0,008
ДАД при поступлении, мм.рт.ст	86,9±10,8	92,9±13,4	89,4±10,4	0,066	0,39	0,306

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, $p_{\text{нз}}$ — показатель достоверности различия признака в группах I и II, $p_{\text{нк}}$ — показатель достоверности различия признака в группах I и III, $p_{\text{эк}}$ — показатель достоверности различия признака в группах II и III.

Таблица 2

Эхокардиографические показатели до лечения

Показатель	I группа	II группа	III группа	$p_{\text{нз}}$	$p_{\text{нк}}$	$p_{\text{эк}}$
ЛП, см	4,1±0,24	4,2±0,27	4,2±0,22	0,1216	0,0476	0,7399
КСР, см	2,9±0,49	3,1±0,60	3,1±0,49	0,1210	0,1172	0,9246
КДР, см	4,7±0,48	5,0±0,53	4,9±0,41	0,0358	0,1174	0,4982
ЗСЛЖ, см	1,2±0,09	1,2±0,11	1,2±0,07	0,0509	0,0303	0,8795
МЖП, см	1,2±0,08	1,2±0,09	1,2±0,06	0,0781	0,0975	0,7772
ММЛЖ, г	229,2±47,91	244,1±43,79	240,0±36,20	0,2306	0,3673	0,7187
ИММЛЖ, г/см ²	121,6±16,42	122,9±12,69	124,2±15,83	0,7391	0,5584	0,7451
ФВ%	70,1±6,72	69,4±7,62	66,2±8,98	0,7107	0,0741	0,1721
Е/А	0,7±0,09	0,7±0,12	0,7±0,11	0,6728	0,2547	0,5626

Сокращения: ЛП — левое предсердие, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса, Е/А — отношение скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и скорости кровотока в систолу предсердий.

60 до 86 лет (средний возраст — 72,4±6,5 лет, медиана — 72 года, квартили 69,5 и 76 лет). Длительность заболевания составила 19,6±6,8 лет.

Пациенты были рандомизированы на три группы: I гр. получающая фиксированную комбинацию иАПФ с диуретиком (периндоприл и индапамид), II гр. — фиксированную комбинацию иАПФ с антагонистом кальция (комбинация лизиноприла и амлодипина), III гр. — контрольная, получала другую гипотензивную терапию — нефиксированную комбинацию иАПФ с бета-блокатором (эналаприл, периндоприл, лизиноприл в сочетании с бисопрололом).

Эффективность лечения оценивали через 6 месяцев терапии. При этом в процессе наблюдения в связи с развитием побочного действия 5 пациентов прекратили прием препарата: сухой кашель — 3 больных (1 из I гр., 1 из II гр. и 1 из III гр.), отеки лодыжечной области нижних конечностей — 1 больной из II гр., аллергическая реакция в виде кожного зуда — 1 пациент из гр. контроля. Им была подобрана другая гипотензивная терапия.

Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование на аппаратах “Vivid 7 Pro” и “TOSHIBA Aplio” по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхо-

кардиографического общества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности.

Определяли переднезадний размер левого предсердия (ЛП), переднезадний размер ЛЖ в диастолу (КДР) и систолу (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), рассчитывали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) — как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела. ГЛЖ диагностировалась при ИММЛЖ >125 г/м² для мужчин и 110 г/м² — для женщин.

Диастолическая функция (ДФ) оценивалась при исследовании трансмитрального потока методом доплер-ЭхоКГ. Изучались следующие показатели: максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ — Емк (м/с), скорость кровотока позднего диастолического наполнения желудочков или систолы предсердий — Амк (м/с), отношение скоростей кровотока раннего и позднего наполнения ЛЖ (Емк/Амк), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ — DT (мс).

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ Statistica-6.0

Таблица 3

Динамика эхокардиографических показателей до и после лечения по группам

	I группа				II группа				III группа			
	до	после	Средняя динамика	p	до	после	Средняя динамика	p	до	после	Средняя динамика	p
ЛП, см	4,1±0,24	4,0±0,17	0,1±0,09	0,001	4,2±0,27	4,1±0,23	0,06±0,06	0,001	4,2±0,22	4,2±0,20	0,05±0,06	0,00088
КСР, см	2,9±0,49	2,7±0,42	0,2±0,149	0,001	3,1±0,60	3,0±0,54	0,12±0,12	0,002	3,1±0,49	3,0±0,49	0,04±0,32	0,56947
КДР, см	4,7±0,48	4,5±0,48	0,9±0,119	0,001	5,0±0,53	4,9±0,50	0,14±0,07	0,002	4,9±0,41	4,8±0,39	0,14±0,08	0,001
ЗСЛЖ, см	1,2±0,09	1,1±0,07	0,08±0,045	0,001	1,2±0,11	1,1±0,23	0,12±0,20	0,003	1,2±0,07	1,2±0,08	0,07±0,03	0,001
МЖП, см	1,2±0,08	1,1±0,07	0,12±0,037	0,001	1,2±0,09	1,1±0,08	0,11±0,04	0,002	1,2±0,06	1,1±0,07	0,07±0,03	0,001
ММЛЖ, г	229,2±47,91	204,7±51,01	24,59±18,95	0,001	244,1±43,79	228,5±43,01	15,67±7,04	0,001	240,0±36,20	227,3±35,44	12,75±6,84	0,002
ИММЛЖ, г/см ²	121,6±16,42	111,0±13,59	10,66±4,13	0,001	122,9±12,69	114,1±11,82	8,79±4,56	0,001	124,2±15,83	118,5±15,31	5,79±2,75	0,002
ФВ%	70,1±6,72	73,3±4,98	-3,13±2,36	0,001	69,4±7,62	71,4±6,39	-1,94±1,59	0,001	66,2±8,98	68,8±7,35	-2,61±2,38	0,00002
Е/А	0,7±0,09	0,8±0,09	-0,09±0,051	0,001	0,7±0,12	0,7±0,09	-0,07±0,04	0,001	0,7±0,11	0,7±0,11	-0,08±0,03	0,001

Сокращения: ЛП — левое предсердие, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса, Е/А — отношение скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и скорости кровотока в систолу предсердий.

фирмы StatSoft, Inc., USA. Параметрические данные представлены в форме $M \pm s$, где M — среднее арифметическое, а s — стандартное отклонение. Качественные признаки представлены через их частоты наблюдений. Для проверки выдвинутых гипотез в зависимости от вида распределения признака и условий применимости каждого конкретного критерия использованы: t-критерий Стьюдента, парный t-критерий (для параметрических), критерий Уилкоксона, критерий Манна-Уитни, критерий Хи-квадрат (для не параметрических). Критическим считали уровень статистической значимости $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Включенные в исследование больные относились к группам высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У 6 (7,5%) пациентов имела место II степень АГ, III степень АГ — у 72 (92,5%). У 60 пациентов (75,0%) выявлено сочетание АГ с ИБС, у 2 (2,5%) — с СД, у 16 (20%) — АГ с ИБС и СД. Изолированная систолическая гипертония выявлена у 35 пациентов (44%). Длительность гипертонии составила $19,6 \pm 6,8$ лет. Индекс массы тела у мужчин и женщин составлял $28,1 \pm 2,17$ и $28,1 \pm 3,54$, соответственно ($p=0,92$).

Исходная характеристика пациентов в группах сравнения свидетельствует об их сопоставимости. Исключением является показатель систолического артериального давления (САД) при поступлении, который оказался достоверно ниже в группе пациентов, принимавших иАПФ с антагонистом кальция, чем в остальных группах. Однако с учетом метода формирования групп (рандомизация) указанным моментом можно пренебречь (табл. 1).

Характеристика эхокардиографических показателей в группах сравнения до лечения достоверно не различаются (табл. 2). Во многих исследованиях

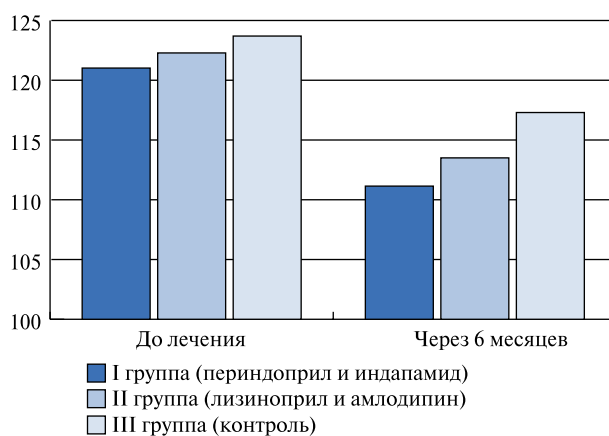


Рис. 1. Динамика ИММЛЖ до и после лечения по исследуемым группам.

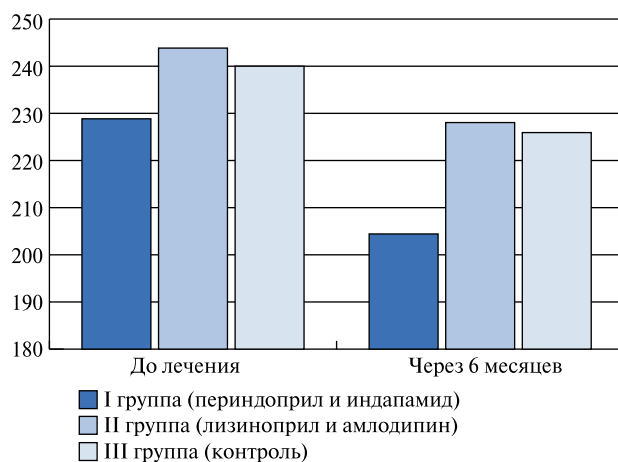


Рис. 2. Динамика ММЛЖ до и после лечения по исследуемым группам.

изучались встречаемость и прогностическое значение ГЛЖ. В общей популяции ее распространенность увеличивается с возрастом и достигает по критериям сонографии 19% у лиц 17–90 лет, а при артериальной

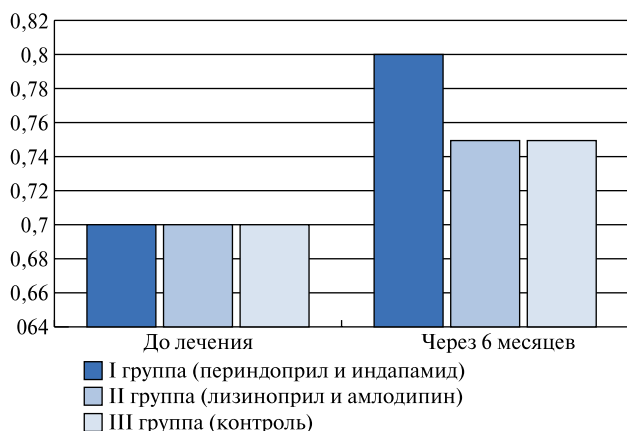


Рис. 3. Динамика Е/А до и после лечения по исследуемым группам.

гипертензии (АГ) — 20–50%. Увеличение массы левого желудочка (ЛЖ) на 50 г/м в индексе массы/высоты ЛЖ у мужчин и женщин связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий приблизительно на 50% [14–16].

После лечения по некоторым показателям отмечается статистически достоверное различие. В частности, ЛП в группе пациентов, принимавших иАПФ с диуретиком, ниже, чем в группе пациентов, принимавших иАПФ с антагонистом кальция и группе контроля, т.е. динамика показателя в 1-й группе достоверно отличается от динамики в других группах. Это имеет важное клиническое значение, так как в исследовании с участием 6657 пациентов было показано, что увеличение объема левого предсердия является независимым предиктором сердечной недостаточности, смерти, фибрилляции предсердий и ишемического инсульта [17]. Такая же закономерность отмечается и в динамике показателей КДР, МЖП. Надо отметить, что изменение КСР до и после лечения в группе контроля, в отличие от группы пациентов, принимавших иАПФ с диуретиком и иАПФ с антагонистом кальция оказалась статистически недостоверной ($p > 0,05$). Во всех группах наблюдалось статистически значимое улучшение ФВ, при этом в 1-й группе (иАПФ с диуретиком) показатель немного лучше, чем в других группах (табл. 3).

Динамика ИММЛЖ статистически достоверна во всех группах исследования, наибольшее уменьшение

отмечается в группе пациентов, принимавших иАПФ с диуретиком — на 9% (с $121,6 \pm 16,42$ до $111,0 \pm 13,59$ ($p < 0,05$)), затем в группе пациентов, принимавших иАПФ с антагонистом кальция — на 7% (с $122,9 \pm 12,69$ до $114,1 \pm 11,82$ ($p < 0,05$)) и в группе контроля — на 5% (с $124,2 \pm 15,83$ до $118,5 \pm 15,31$ ($p < 0,05$)) (рис. 1).

Через 6 месяцев терапии ММЛЖ уменьшился во всех группах: на 11% (с $229,2 \pm 47,91$ до $204,7 \pm 51,01$ ($p < 0,05$)) в группе больных, получавших иАПФ с диуретиком, на 7% (с $244,1 \pm 43,79$ до $228,5 \pm 43,01$ ($p < 0,05$)) — в группе пациентов, принимавших иАПФ с антагонистом кальция и на 6% (с $240,0 \pm 36,20$ до $227,3 \pm 35,44$ ($p < 0,05$)) — в группе контроля (рис. 2).

Как видно из таблицы 3, проведенная терапия положительно отразилась и на диастолической функции, в частности отмечается статистически достоверное увеличение показателя Е/А во всех группах исследования (рис. 3), что следует рассматривать как результат положительного влияния действия фиксированных комбинаций ИАПФ с диуретиком и антагонистом кальция на наполнение ЛЖ в диастолу. Длительная антигипертензивная терапия, как демонстрируют исследования, у части больных сопровождается полной нормализацией диастолических показателей ЛЖ, а количество больных без диастолической дисфункции ЛЖ по окончании лечения увеличивается с 28 до 46% [18].

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что изменения геометрии ЛЖ, нарушения систоло-диастолической функции сердца у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией на фоне длительной терапии фиксированными комбинациями (иАПФ с диуретиком и антагонистом кальция) носят статистически достоверный обратимый характер.

Заключение

1. Фиксированные комбинации ИАПФ и диуретика и ИАПФ с антагонистом кальция у пациентов пожилого и старческого возраста с высоким риском ССО оказывают благоприятное влияние на процессы ремоделирования левого желудочка.

2. Наилучшее действие на обратное развитие ремоделирования сердца у больных пожилого и старческого возраста оказывает комбинация иАПФ и диуретика.

Литература

1. Russian medical association of arterial hypertension (RMAAH), Russian Scientific Association of Cardiologists (RSAC). Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (4th edition), 2010. Russian (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010).
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003; 42:1206–52.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertension 2003; 21:1011–53.
4. Guidelines for arterial hypertension. Ed. Chazova E. I., Chazovoy I. E. M.: MediaMedica 2005: 655–77. Russian (Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Чазова Е. И., Чазовой И. Е. М.: Медиа Медика, 2005:655–77).
5. Zhitnikova L. M. Combination therapy of hypertension: effective and convenient. Russian Medical Journal. 2011; 19 (2):1–6. Russian (Житникова Л. М. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: эффективно и удобно. РМЖ. 2011; 19 (2):1–6).

6. Karpov Y.A. New guidelines for hypertension RMOAG / GFCF 2010: issues of combination therapy. Russian Medical Journal. Cardiology. 2010; 18 (22):1290–8. Russian (Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. PMЖ. Кардиология. 2010; 18 (22): 1290–8).
7. Chazova I.E., Martynuk T.V., Kolos I.P. The first results of the program of the Russian Strategy in patients with hypertension: assessment of the effectiveness of nifedipine with insufficient control of blood pressure. Cons. Med. 2007; 9 (5):5–10. Russian (Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Колос И.П. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности нифедипина при недостаточном контроле артериального давления. Cons. Med. 2007; 9 (5):5–10).
8. Chazova I.E., Belenkov Y.N., Ratova L.G., et. al. From concept to clinical practice. The first results of the Russian national study of optimal blood pressure reduction (ROSA). Syst. hypertension. 2004; 2:18–23. Russian (Чазова И.Е., Беленков Ю.Н., Ратова Л.Г. и др. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). Сист. гипертензии. 2004; 2:18–23).
9. Chazova I.E., Ratova L.G., Combination therapy in patients with arterial hypertension. Syst. hypertension. 2010; 2:6–10. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. Сист. гипертензии. 2010; 2:6–10).
10. Dzhaiani N.A., Nephroprotective and cardioprotective effects of angiotensin-converting enzyme. Russian Medical Journal. 2005; 27:1858–63. Russian (Джаиани Н.А. Кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Русский медицинский журнал. 2005; 27:1858–63).
11. Bakris G.L., Toto R.D., McCullough P. A. et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. Kidney Int. 2008; 73 (11):1303–9.
12. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure–dependent and independent effects of agents that inhibit the renin–angiotensin system. J. Hypertension. 2007; 25:951–8.
13. Task Force Members. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J.— 2008; 29: 2388–442.
14. Brown D.W., Giles W.H., Croft J. B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. Am. Heart J.2000; 140. P. 848–56.
15. East M.A., Jollis J.G., Nelson C.L. et al. The influence of left ventricular hypertrophy on survival in patients with coronary artery disease: do race and gender matter? J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41:949–54.
16. Sundstrom J., Lind L., Arnlov J., et al. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. Circulation 2001; 103:2346.
17. Abhayaratna W.P., Seward J.B., Appleton C.P. et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47:2357–63.
18. Huang D., Cheng J.W.M. Pharmacologic Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. The Ann. Pharmacotherapy. 2010; 44 (12):1933–45.

Подписка-2014 на журналы через сайт издательства*

ВНИМАНИЕ! В 2014 году изменилось количество выпусков Российского кардиологического журнала – 12 выпусков (номеров) в год. С 30 сентября 2013 года вводятся новые цены на подписку. Все подписчики на журнал, которые оформили подписку через издательство (через сайт) до этой даты получают полный комплект выпусков журнала при полугодовой подписке (полугодие – 6 номеров) или при годовой подписке (12 номеров).

Российский кардиологический журнал			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	12 номеров (годовая подписка)		1050-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		525-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1440-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	760-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2160-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1080-00 руб
Бумажная версия + Электронная версия	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1800-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	1180-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2940-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1530-00 руб

Англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	2 номера (полугодовая подписка)		200-00 руб
	4 номера (годовая подписка)		400-00 руб

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosccardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard), мобильным телефоном – МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

** Российское кардиологическое общество. Официальный сайт – www.scardio.ru

***Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.

ИНДАПАМИД РЕТАРД — ПРЕПАРАТ ВЫБОРА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ

Чукаева И. И., Спирыкина Я. Г.

В современном обществе происходит неуклонный рост числа пожилых людей, что заставляет решать не только социальные вопросы, но и ряд медицинских проблем. Возрастные особенности анатомии и физиологии организма, наличие, как правило, нескольких заболеваний, снижение когнитивных функций у пожилых пациентов ограничивают выбор лекарственных препаратов. В статье обсуждается необходимость соответствия антигипертензивных препаратов, применяемых у пожилых больных, ряду требований с акцентом на органопротективные свойства. Препарат индапамид ретард рассматривается с позиций доказательной медицины как отвечающий всем требованиям препарата для лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 56–60

Ключевые слова: пожилые, артериальная гипертензия, органопротекция, индапамид ретард.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Чукаева И. И.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии № 2 лечебного факультета Спирыкина Я. Г. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии № 2 лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Chukaeva@mail.ru, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, МАУ — микроальбуминурия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 07.06.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Indapamide retard as the medication of choice in elderly patients with arterial hypertension

Chukaeva I. I., Spiryakina Ya. G.

The modern society faces a steady increase in the numbers of elderly people, which is associated with a range of social and medical problems. Age-related aspects of body anatomy and physiology, multiple comorbidity, and cognitive decline restrict the choice of medications in elderly patients. The paper discusses the need for the agreement between the choice of antihypertensive agents in elderly patients and the importance of organoprotection. From the evidence-based medicine standpoint, indapamide retard is considered as the medication which meets all the requirements for arterial hypertension treatment in elderly patients.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 56–60

Key words: elderly patients, arterial hypertension, organoprotection, indapamide retard.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.

Современное общество в развитых странах, а вслед за ними и в развивающихся, столкнулось с проблемой старения населения. Успехи современной медицины, экономическое развитие и различные общественные факторы привели к увеличению средней продолжительности жизни с одной стороны и сокращению рождаемости — с другой. Вследствие этого с каждым годом возрастает процент пожилых людей в обществе. Согласно градации ВОЗ, пожилой возраст определяется в 60–75 лет, от 75 до 90 лет — старческий возраст, люди старше 90 лет являются долгожителями. В настоящее время в России доля людей в возрасте старше 65 лет составляет 14%. По прогнозам демографов к 2030 году эта цифра может возрасти до 25%. Подобные тенденции отмечаются во всех развитых и во многих развивающихся странах мира.

Пожилые люди обращаются за медицинской помощью в 1,5 раза чаще, нежели в среднем в популяции, и примерно в 2 раза чаще госпитализируются. Однако, пожилые пациенты болеют не просто чаще, они болеют по-другому, т.к. болезнь развивается на фоне уже протекающих инволютивных процессов. С возрастом во всех системах организма происходят закономерные изменения. В частности,

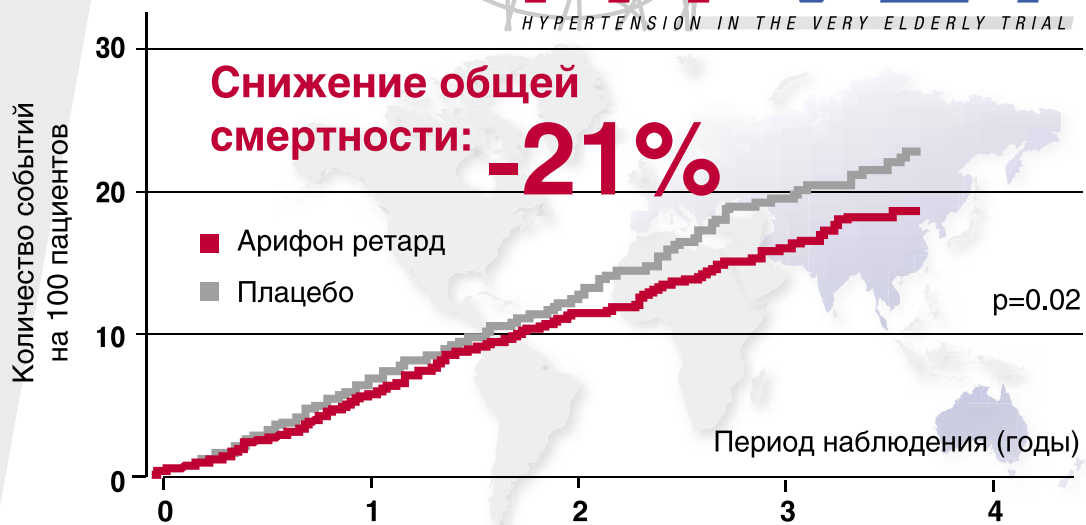
изменения сосудистой системы характеризуются уменьшением минутного объема сердца и повышением общего периферического сопротивления сосудов за счет уменьшения эластических волокон, повышения жесткости и количества коллагена. Уменьшение продукции биологически активных веществ с вазодилатирующим эффектом и повышенный ответ сосудистой стенки на прессорные агенты формируют нарушение нервно-гормональной регуляции функции сердца и сосудов, что создает основу для формирования сосудистого спазма. Подобные изменения, дополняемые атеросклеротическими изменениями аорты и крупных артерий, гипоксическими изменениями почек и сердца; ухудшением реологических свойств крови, нарушением микроциркуляции и снижением тканевого метаболизма; увеличением массы тела, снижением физической активности, а также нарастанием длительности вредных привычек, зачастую приводят к возникновению артериальной гипертензии (АГ) или усугублению ее течения. Кроме того, отличительной особенностью пожилых пациентов является полиморбидность, т.е. наличие у одного пациента одновременно несколь-

Эталонный диуретик для лечения артериальной гипертензии

АРИФОН® ретард

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 мг – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



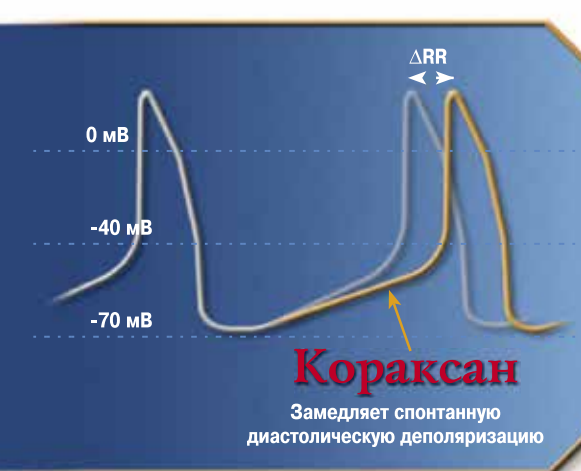
- **Снижение сердечно-сосудистой смертности на 27%¹**
- **Снижение риска фатального инсульта на 39%¹**
- **Снижение сердечной недостаточности на 64%¹**

Профессор Булпитт: “ ...такое лечение может значительно уменьшить для пациентов риск умереть или получить инсульт...”

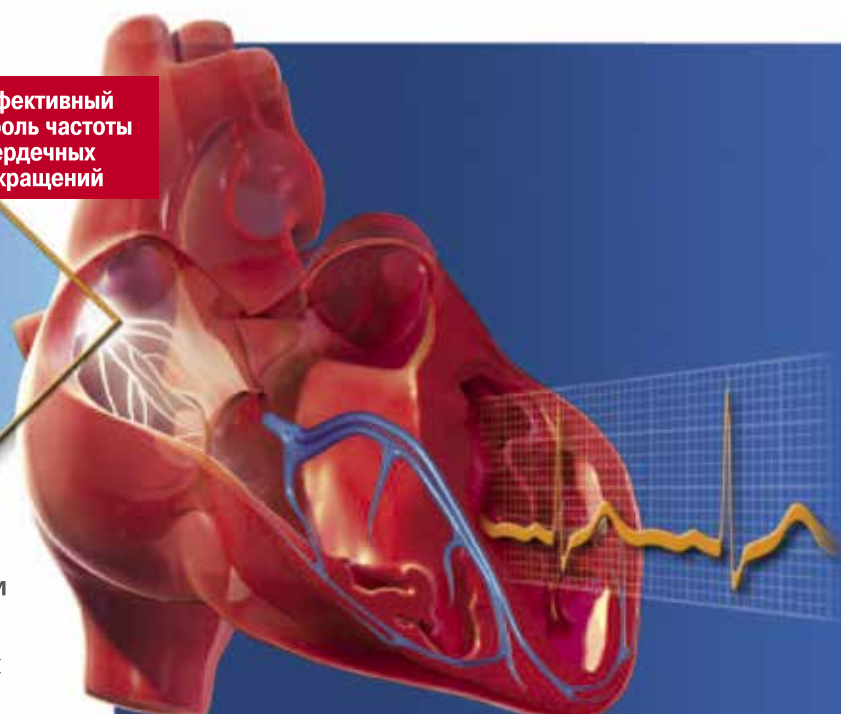
Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



Эффективный контроль частоты сердечных сокращений



- в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}
- в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³
- при хронической сердечной недостаточности⁶

Краткая инструкция по применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Ивабрадин – селективный и специфический ингибитор If-каналов синусового узла. Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Показания к применению: стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом в монотерапии или в комбинации с β-адреноблокаторами; хроническая сердечная недостаточность; у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин.

Дозировка и способ применения: внутрь, 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата 10 мг/сут. Через 3-4 недели суточная доза может быть увеличена до 15 мг/сут.

Противопоказания*: повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ; брадикардия до начала лечения; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия; тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов, ингибиторами ВИЧ протеазы; возраст до 18 лет (не изучено); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременность и период лактации.

Побочные действия*: наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются: изменения световосприятия (фотопсия), нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Полная информация по препарату в инструкции по применению.

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:
115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо
от предшествующей терапии!



1. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536.

2. Borer J.S. et al. *Circulation.* 2003; 107:817-823.

3. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2008; 29 (suppl) 386.

4. Fox K. et al. *Lancet on line.* 31 August, 2009.

5. Fox K. et al. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehp358.

6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376: 875-885

1 таблетка утром,
1 таблетка вечером

ких заболеваний, которые могут изменять, ухудшать течение друг друга и, безусловно, значительно снижают качество жизни в целом. Проблема полиморбидности порождает другую не менее важную проблему — полипрагмазию. Физиологические изменения в организме инволютивного характера обеспечивают изменение, замедление обменных процессов, что сказывается на изменении фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов. При этом количество заболеваний увеличивается с возрастом. Так, результаты комплексных медицинских осмотров показали, что в среднем на одного больного в возрасте 50 лет и старше приходится от 1,7 до 3,6 заболеваний, а для лиц 70 лет и старше — 5–7 заболеваний [1].

В пожилом возрасте почти 25% всех обращающихся за медицинской помощью составляют лица, страдающие болезнями системы кровообращения, а в 80 лет и старше на их долю приходится более 50%. При этом на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и артериальную гипертензию приходится около половины всех заболеваний этого класса. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития инсульта, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, а также одной из главных причин смертности. Распространенность артериальной гипертензии увеличивается с возрастом, она отмечается примерно у 60% пожилых людей [2].

В настоящее время ответ на вопрос, необходимо ли снижать повышенное артериальное давление (АД) у пожилых пациентов, не вызывает сомнений — безусловно, да. Хотя стоит признать, что некоторое время назад сомнения были и весьма серьезные. Повышение АД рассматривалось как некое физиологическое состояние, обусловленное старением организма. Однако, за последние десятилетия было проведено достаточно больших проспективных рандомизированных исследований, таких как SHEP, SYST-EUR, SYST-China, EWPHE, STOP-Hypertension, STONE, MRC, HYVET, SCOPE посвященных изучению влияния антигипертензивной терапии на прогноз у пожилых больных АГ. Анализ результатов этих исследований доказывает несомненную эффективность антигипертензивной терапии у пожилых пациентов в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Результаты мета-анализа, включавшего 61 проспективное исследование с участием 1 миллиона пациентов, показали, что снижение систолического артериального давления (САД) во всех возрастных группах, в том числе у пожилых, всего на 2 мм рт.ст. приводит к снижению смертности от ишемической болезни сердца и от инсульта, соответственно на 7 и 10% [3].

Все современные руководства по АГ признают, что основой рациональной гипотензивной терапии является достижение целевых уровней давления. На основа-

нии множества исследований, наглядно продемонстрировавших, что только “жесткий” контроль АГ может достоверно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта, инсульта, сердечной недостаточности, были приняты уровни целевого АД для пожилых пациентов: при систолиадиастолической АГ — 130–139/80–89 мм рт.ст. При изолированной систолической АГ (ИСАГ) целевой уровень систолического АД <50 мм рт.ст. Снижение диастолического АД у пожилых пациентов <70 мм рт.ст. может приводить к увеличению пульсового АД, что является недопустимым, т.к. сопровождается ухудшением прогноза [4].

Достижение целевого уровня АД у пожилых пациентов обеспечивается комплексом немедикаментозных мероприятий и при необходимости — тщательно подобранной рациональной медикаментозной терапией. В плане изменения образа жизни на первом месте у данной категории пациентов должны стоять мероприятия по ограничению потребления поваренной соли и снижению массы тела, т.к. именно они оказывают наибольший антигипертензивный эффект. Так, в рандомизированном, контролируемом исследовании TONE, включавшем 681 пациента в возрасте от 60 до 80 лет, было показано, что уменьшение потребления поваренной соли до 2 г в день привело к существенному снижению АД через 1,5 года. При этом порядка 40% пациентов, соблюдавших такую диету, смогли отказаться от медикаментозного лечения [5].

Однако в подавляющем большинстве случаев для достижения целевого АД у пожилых гипертоников одной лишь только немедикаментозной терапии бывает недостаточно. Тогда перед врачом и пациентом встает вопрос выбора наиболее подходящего антигипертензивного препарата или наиболее рациональной комбинации двух и более препаратов. В процессе выбора, учитывая особенности пациентов пожилого возраста, необходимо принимать во внимание не только силу гипотензивного действия лекарств, но и их органопротекторные свойства по отношению к органам-мишеням, поражение которых является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, метаболическую нейтральность, длительность действия и, соответственно, кратность приема, а также переносимость лекарственных препаратов.

Согласно современным российским и зарубежным рекомендациям тиазидные диуретики являются препаратами первой линии для лечения как ИСАГ, так и систолиадиастолической АГ. Индапамид и хлорталидон традиционно относят к группе тиазидных диуретиков наряду с гипотиазидом и другими. Однако существует мнение экспертов о необходимости замены термина “тиазидный диуретик” на “нетиазидный сульфонамидный диуретик” в отношении индапамида и хлорталидона. Эти препараты существенно отличаются по структуре и фармакодинамике от тиазидных

диуретиков. По итогам исследования ACCOMPLISH в руководстве по лечению гипертонии, выпускаемом Британским национальным институтом здравоохранения и клинического усовершенствования (NICE), уже определено место тиазидных диуретиков, в отличие от нетиазидных сульфонамидных, не на первой, а на третьей линии лечения АГ [6].

Индапамид — это препарат, высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость которого на сегодняшний день не вызывают сомнений, т.к. доказана множеством крупных международных исследований. Согласно мета-анализу 80 рандомизированных контролируемых исследований с участием 10818 пациентов, индапамид ретард в дозе 1,5 мг в сутки продемонстрировал наибольшее снижение систолического АД не только среди диуретиков, но и среди всех 16 антигипертензивных препаратов различных классов, включенных в данный мета-анализ [7]. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования X-CELLENT продемонстрировали способность индапамида ретард не только эффективно снижать систолическое АД, но и уменьшать пульсовое АД, являющееся важным и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ИСАГ у пожилых [8].

Говоря об органопротекции у пожилых пациентов с АГ, следует в первую очередь остановиться на профилактике инсультов. Безусловно, это одна из важнейших задач антигипертензивной терапии, т.к. инсульт, как наиболее грозное осложнение АГ, занимает 2-е место среди причин смертности и 1-е — среди причин первичной инвалидности в России; 75–89% случаев инсульта развивается после 65 лет, при этом возраст отрицательно сказывается на исходах инсульта [9]. Почти половина инсультов у пациентов пожилого возраста приводит к летальному исходу. Примерно 42% инсультов у мужчин и 70% — у женщин пожилого возраста возникают на фоне неконтролируемой АГ. Даже пограничная АГ у пожилых способствует прогрессированию ранее бессимптомно протекавших сосудистых поражений головного мозга.

Мета-анализ 10 исследований, в которых изучалось влияние различных антигипертензивных препаратов на вероятность развития повторного инсульта у больных с цереброваскулярной болезнью, показал, что наиболее эффективным антигипертензивным препаратом, способным снижать вероятность повторного инсульта, является индапамид (рис. 1). Индапамид использовался только в 2-х из 10-ти исследований. В исследовании PATS у пациентов, принимавших индапамид, удалось достичь снижения повторных инсультов на 31%. В исследовании PROGRESS применение комбинированной терапии, включавшей индапамид и периндоприл, позволило

на 55% снизить количество перенесенных повторных инсультов [10].

Снижение риска смерти от инсульта на 39% на терапии индапамидом ретард было показано в рандомизированном двойном слепом исследовании HYVET, включавшем 3845 пациентов с артериальной гипертонией в возрасте 80 лет и старше, изучавшем влияние терапии индапамидом ретард на риск развития фатальных и нефатальных инсультов. Помимо снижения риска фатального инсульта, на 21% снизился риск общей смертности, на 64% — сердечной недостаточности с летальным и нелетальным исходом, на 34% снизился риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Сравнительно недавно была доказана прямая взаимосвязь повышения риска развития инсультов от увеличения суточной вариабельности АД [12]. Поэтому многие специалисты рекомендуют отдавать предпочтение препаратам, способным снижать не только клиническое АД, но и суточную вариабельность АД. В исследовании X-CELLENT было показано, что индапамид ретард способен уменьшать суточную вариабельность АД наравне с амлодипином, превосходя по этому показателю сартаны [8]. В прошлом году американская ассоциация сердца удостоила это исследование премией публикации года.

Поражение сердца как органа-мишени при АГ проявляется в первую очередь гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), являющейся независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Влияние антигипертензивных препаратов на показатель ГЛЖ является важным преимуществом при выборе терапии для пожилых пациентов. В исследовании LIVE проводилось сравнение терапии индапамидом ретард и эналаприлом в отношении действия на ГЛЖ [13]. По результатам исследования при сопоставимом снижении АД установлено достоверно более выраженное регрессирование ГЛЖ на фоне лечения индапамидом ретард (1,5 мг/сут) по сравнению с эналаприлом (20 мг/сут) — ярким представителем класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, до сих пор удерживающего пальму первенства в вопросах действия на регрессирование ГЛЖ.

Нефропротективные свойства препарата для лечения АГ у пожилых пациентов важны не только тогда, когда речь идет о сахарном диабете или первичном поражении почек, что в пожилом возрасте встречается, безусловно, чаще, чем в популяции. Известно, что микроальбуминурия (МАУ) является самостоятельным фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. У лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается на 26% на каждые 5 мл/мин снижения скорости клубочковой фильтрации [14]. Влияние индапамида ретард на функцию почек изучалось в таких крупных клинических

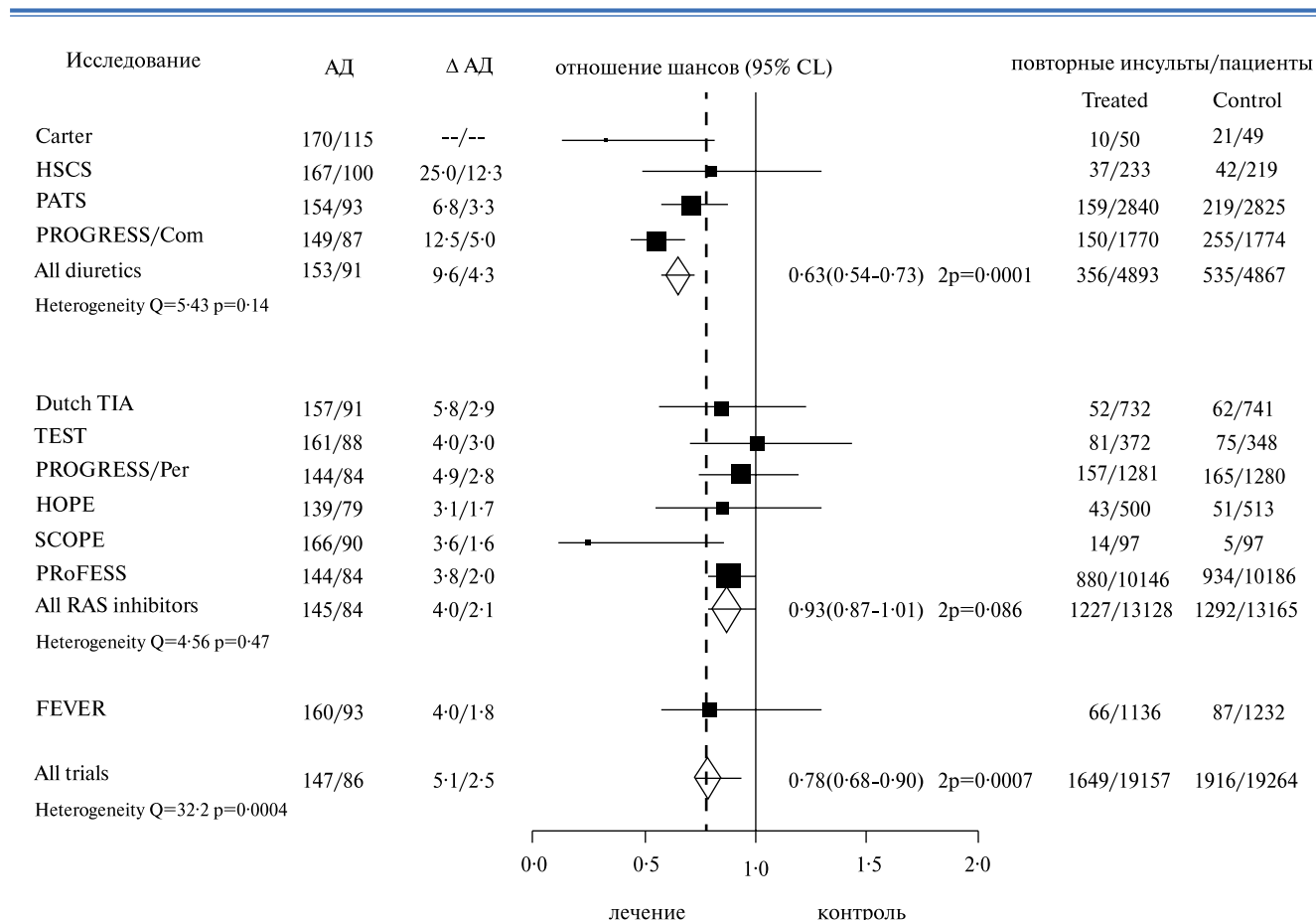


Рис. 1. Влияние снижения АД на фатальные и нефатальные повторные инсульты.

исследованиях, как ADVANCE и NESTOR. Последнее показало эффективность индапамида ретард в уменьшении МАУ при сохранении высокой антигипертензивной эффективности и безопасности [15]. Исследование ADVANCE продемонстрировало высокую эффективность индапамида ретард в качестве компонента комбинированной терапии наряду с периндоприлом [16]. Полученные данные подтверждаются и другими исследованиями [17, 18] и позволяют применять индапамид ретард в качестве одного из средств первой линии для монотерапии и комбинированного лечения пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Препарат, применяемый у пожилого пациента, не должен взаимодействовать с другими, часто используемыми в пожилом возрасте лекарственными средствами, усиливать атерогенный потенциал и способствовать формированию инсулинорезистентности, т.е. должен быть метаболически нейтральным. Индапамид ретард максимально отвечает этим требованиям, являясь одним из самых метаболически нейтральных антигипертензивных препаратов, не воздействуя на углеводный, липидный, пуриновый обмен [19].

Индапамид ретард в антигипертензивных дозах, несмотря на свою принадлежность к диуретикам,

в большей степени действует как периферический вазодилататор. Прием одной таблетки в сутки, стабильный контроль АД, а также отсутствие выраженного диуретического действия и хорошая переносимость, безусловно, улучшают качество жизни и повышают приверженность пожилых пациентов лечению. В исследовании, проведенном итальянскими учеными, где оценивалась эффективность и переносимость индапамида ретард пациентами старше 65 лет при длительном приеме (12 месяцев), препарат показал высокую эффективность и хорошую переносимость [20].

Основной целью терапии практически всех заболеваний, и артериальной гипертензии — в частности, является продление жизни пациента, а также сохранение и улучшение ее качества. Пожилые пациенты — это особая активно увеличивающаяся группа населения, требующая повышенного внимания со стороны врача при назначении терапии. Возрастные особенности анатомии и физиологии организма, наличие, как правило, нескольких заболеваний, снижение когнитивных функций у пожилых пациентов ограничивают выбор препаратов для антигипертензивной терапии. Индапамид ретард может быть рекомендован к назначению пожилым пациен-

там с АГ в качестве препарата первостепенного выбора как для монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Его высокая терапевтическая эффективность, широкий спектр органопротективного действия, метаболическая нейтральность

и хорошая переносимость, а также 24-часовой стабильный контроль АД являются предпосылками высокой приверженности пациентов лечению и гарантом успешного контроля АД и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Veselkova I.N., Zemljanova E.V. Health problems and medical and social services for the elderly. *Psychology of adulthood and aging*. 2000; 1:76–88. (Веселкова И.Н., Землянова Е.В. Проблемы здоровья и медико-социального обслуживания пожилых людей. *Психология зрелости и старения*. 2000; 1:76–88).
2. Sundquist J., Winkleby M.A., Pudarc S. Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American and white women and men: an analysis of NHANES III, 1988–1994. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 (2):109–16.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360:1903–13.
4. Chazova I.E., Ratova L.G., Bojcov S.A. et al. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Systemic hypertension*, 2010; 3:5–26. (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3:5–26).
5. Appel L.J., Espeland M., Whelton P.K., et al. Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE). Design and rationale of a blood pressure control trial. *Ann Epidemiol*. 1995 Mar; 5 (2):119–29.
6. James J DiNicolantonio. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? *Expert Opin. Pharmacother*. 2012 Apr; 13 (6):807–14.
7. Baguet J.P., Legallier B., Auquier P. et al. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *Clin Drug Invest* 2007; 27 (11):734–52.
8. London G., Schmieder R., Calvo C., et al. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens*. 2006 Jan; 19 (1):113–21.
9. Bejot Y, et al. *Cerebrovasc. Dis*. 2010; 29:111–121.
10. Liu L., Wang Z., Gong L., et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens. Res*. 2009; 32, 11:1032–40.
11. Nigel S., Beckett M.B., Ch B., et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–98.
12. Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:938–48.
13. Gosse Ph., Sheridan D., Zannad F., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE Study. *J. Hypertens*. 2000; 18:1465–75.
14. Henry R.M., Kostense P.J., Bos G., et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn study. *Kidney int*. 2002; 62:1402–7.
15. Marre M., Garcia-Puig J., Kokot F., et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J. Hypertens*. 2004; 22:1613–22.
16. ADVANCE Management Committee Study rationale and design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicron MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001; 44:1118–20.
17. Marre M., Garcia-Puig J., Kokot F., et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Amer. J. Hypertens*. 2007; 20:90–7.
18. Hiddo J., Heerspink L., Ninomiya T., et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur.Heart J*. 2010; 31:2888–96.
19. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drugs Safety*. 2001; 24:1155–65.
20. Leonetti G., Emeriau J-P., Knauf H., et al. Evaluation of long-term efficacy and acceptability of indapamide SR in elderly hypertensive patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21:37–46.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Загидуллин Н. Ш.¹, Гареева Д. Ф.¹, Загидуллин Б. И.², Травникова Е. О.¹, Зулкарнеев Р. Х.¹, Загидуллин Ш. З.¹

Установлено, что высокая частота сердечных сокращений является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности при ИБС и хронической сердечной недостаточности. В последние годы в клиническую практику вошли так называемые If-ингибиторы, селективно блокирующие пейсмекерный ток в клетках синоатриального узла, единственным представителем которых является ивабрадин (Кораксан®). Последние крупные рандомизированные клинические исследования, такие как SHIFT, BEAUTIFUL, показали, что ивабрадин при стабильной стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности в группе больных с ЧСС >70 уд/мин способен влиять на некоторые важные конечные точки: частоту развития инфаркта миокарда, внутрисердечные вмешательства, частоту госпитализаций и другие, что позволило включить этот препарат в соответствующие клинические рекомендации.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 61–65

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, сердечная недостаточность, ивабрадин, ишемическая болезнь сердца.

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ,

²ГАУ здравоохранения Республики Татарстан — Больница скорой медицинской помощи, Уфа, Россия.

Загидуллин Н. Ш.* — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Гареева Д. Ф. — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Загидуллин Б. И. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Травникова Е. О. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Зулкарнеев Р. Х. — д.м.н., профессор, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, Загидуллин Ш. З. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): znaufal@mail.ru, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

ББ — бета-блокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ССН — стабильная стенокардия напряжения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, If — Ion funny channel.

Рукопись получена 27.06.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Modern opportunities of heart rate regulation in coronary heart disease

Zagidullin N. Sh.¹, Gareeva D. F.¹, Zagidullin B. I.², Travnikova E. O.¹, Zulkarneev R. Kh.¹, Zagidullin Sh. Z.¹

It has been demonstrated that high heart rate (HR) levels are an independent risk factor of cardiovascular events and mortality from coronary heart disease and chronic heart failure (CHF). Recently, the so-called If-inhibitors which selectively block the pacemaker current in sinoatrial node cells (ivabradine, or Coraxan®) have been introduced to clinical practice. The latest large randomised clinical trials, such as SHIFT and BEAUTIFUL, have shown that in patients with stable effort angina, CHF, and HR >70 bpm, ivabradine reduces the incidence of cardiovascular end-points: myocardial infarction, coronary interventions, hospitalisations, and other events.

These results justified the inclusion of ivabradine in the international clinical guidelines.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 61–65

Key words: heart rate, heart failure, ivabradine, coronary heart disease.

¹Bashkir State Medical University, ²Urgent Medical Care Hospital, Ufa, Russia.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). ЧСС определяет не только объем крови, перекачиваемый сердцем в 1 минуту, но и количество кислорода, которое оно потребляет. Тахикардия, возникающая компенсаторно в ответ на физиологические и патологические импульсы, во многих случаях, например, при сердечной недостаточности, является неэффективной с точки зрения гемодинамики и доставки кислорода в коронарные сосуды. Учитывая тот факт, что доставка кислорода в коронарные артерии происходит во время диастолы, а тахикардия значительно укорачивает данный период, то результатом высокой ЧСС будет снижение доставки кислорода и питательных веществ в коронарные сосуды, вызывая коронарную недостаточность и жалобы стенокардического характера. Соответственно, снижение ЧСС будет приводить к улучшению соотношения потребление/расход сердцем кислорода двумя путями: уменьшением показателя произведения “расход кислорода на 1

удар*ЧСС” в минуту и улучшением трафика кислорода в диастолу, что приведет, соответственно, к антиангинальному эффекту (рис. 1).

В крупных клинических исследованиях было установлено, что длительное увеличение ЧСС является независимым фактором риска ССЗ как у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2], так и в популяции в целом [3] (рис. 2). В исследованиях Framingham Heart Study [4], NHANES I [5] показана корреляция ритма сердца с сердечной и общей смертностью, в некоторых других — даже со степенью развития атеросклероза [6].

Поэтому одной из важнейших целей при стабильной стенокардии напряжения (СН), помимо купирования приступов болей, улучшения переносимости физической нагрузки, является снижение ЧСС в пределах 55–60 уд/мин, а в некоторых случаях — и до 50 уд/мин [8]. Бета-блокаторы (ББ), являясь наиболее показанным для этой цели классом препаратом, в то же время обладают целым рядом противопоказа-

ний — таких, как хроническая обструктивная болезнь сердца (ХОБЛ), АВ-блокада II и III степени и побочных эффектов: депрессий, негативным влиянием на липидный и гликемический профили и др. Данные факты способствовали интенсивному поиску новых лекарственных веществ, способных регулировать ритм сердца.

Решающую роль в генерации активности пейсмекерных клеток, функционировании синоатриального узла и регуляции ритма сердца играет If-канал [9], активирующийся при гиперполяризации, и часто именуемый “пейсмекерным”. Впервые в журнале “Nature” Brown H. F. et al. [10] дали его подробную кардиофизиологическую характеристику, назвав его *f — funny* (забавный). Пейсмекерные свойства If-канала были подтверждены *in vitro* прямой корреляцией между степенью их экспрессии и частотой сокращений клеток и, наоборот, развитием брадикардии при его блокаде [11]. Наиболее селективным и единственным доступным препаратом из группы If-ингибиторов является ивабрадин (Кораксан®, лаборатории Сервье). Кардиоэлектрофизиологические и клинические исследования показали его высокую эффективность и специфичность действия (рис. 3) [12, 13]. Кроме того, в целом ряде исследований показана значительная экспоненциальная дозозависимая блокирующая активность ивабрадина на ритм сердца в отсутствии вазодилатирующего, инотропного и дромотропного эффектов [14].

Частота побочных эффектов ивабрадина во всех исследованиях оказалась сравнимой с плацебо. В результате основного (отрицательного хронотропного) действия препарата можно было ожидать развитие стойкой брадикардии при его приёме. Однако препарат обладает высокой дозозависимостью, что означает выраженный эффект при его высоких дозировках и менее выраженной — при низких, и существенная брадикардия (менее 40 уд/мин) развивается всего лишь у 0,1% пациентов [16]. Единственным побочным эффектом, выявленным у ивабрадина, было развитие фотопсий (вспышки света в поле зрения), которые развивались в 15% случаев при дозировке 10 мг 2 раза в день и 2% — 5 мг 2 раза в день, что объясняется наличием If-каналов в сетчатке глаз. Эти проявления у 77,5% больных постепенно исчезали и не ограничивали трудоспособность пациентов.

Кораксан® и стабильная стенокардия напряжения

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что у больных с ССН Кораксан® обладал выраженной антиангинальной активностью при сравнении с плацебо [17], атенололом [16] и, что особенно важно, с амлодипином [18], улучшая показатели стресс-тестов, уменьшая количество приступов стенокардии и количество принимаемых нитратов не менее эффективно, чем компараторы. Кроме того, важно что антиангинальная эффек-

тивность ивабрадина была показана не только в общей популяции, но и в различных возрастных, гендерных группах и группах с определёнными сопутствующими заболеваниями [19].

Так, в исследовании Ruzylo W. et al. [18] в двойном слепом рандомизированном исследовании изучена сравнительная антиангинальная эффективность Кораксана® и амлодипина в крупной репрезентативной популяции пациентов — 1195 человек — с ССН. В течение периода лечения у всех пациентов пробы с физической нагрузкой на тредмиле (при рандомизации и далее — через каждый месяц) проводились в конце интервала дозирования и на пике концентрации препарата в плазме крови. Общая продолжительность физической нагрузки в конце интервала дозирования увеличилась во всех группах лечения (Кораксан® 7,5 мг 2 раза в день, Кораксан® 10 мг 2 раза в день, амлодипин 10 мг 1 раз в день), что свидетельствует об антиишемической и антиангинальной эффективности Кораксана®, сопоставимой с амлодипином. Тем не менее, величина ЧСС и двойное произведение снижались в достоверно большей степени в группе Кораксана®, чем в группе амлодипина, причем как в покое, так и при физической нагрузке. Это означает, что Кораксан® вызывает достоверно более выраженное снижение потребности миокарда в кислороде (что крайне важно в лечении пациентов с ССН), нежели амлодипин.

Настоящей революцией в использовании препарата у больных с ССН явилось исследование BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAIUaTion of the If-inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction), в котором был показан значительный антиангинальный эффект препарата и снижение частоты госпитализаций, инфарктов миокарда и внутрикоронарных вмешательств у больных с ЧСС более 70 уд/мин (рис. 4) [20].

В Российской программе АЛТЕРНАТИВА (АнтиангиАльная эффективность и пЕРеносимость Кораксана (ивабрадина) и оценка качестВа жИзни пациентОв со стАбильной стенокардией) у больных с ССН было продемонстрировано выраженное брадикардическое действие Кораксана® в дозе 5 и 7,5 мг 2 раза в сутки. Чем больше была исходная ЧСС, тем в большей степени замедлялся ритм сердца. Значительное снижение ЧСС сопровождалось достоверным урежением количества приступов стенокардии и необходимости в приеме нитратов для их купирования. Препарат хорошо переносился и значительно повышал качество жизни больных [21].

Проведенные исследования позволили в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2006) указать, что If-ингибиторы, а, точнее, ивабрадин, могут быть использованы в терапии ССН, особенно, при противопоказаниях к β -блокаторам [20].

Кораксан® и хроническая сердечная недостаточность

Установлено, что положительные эффекты ББ при ХСН в большей степени связаны с их способностью снижать ЧСС [22]. Однако следует отметить, что, помимо снижения ЧСС, прием ББ оказывает и некоторые нежелательные эффекты, включая отрицательное влияние на сократимость миокарда. У больных с ХСН и ЧСС ≥ 70 уд/мин по сравнению с больными с ЧСС менее 70 уд/мин наблюдалось увеличение риска смерти от ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления ХСН на 34 и 53%, соответственно [20]. Нередко, даже несмотря на титрацию доз ББ, ЧСС у больных ХСН остаётся повышенной [23], что является дополнительным основанием для поиска новых подходов к терапии. Ранее нами уже проводилось разностороннее сравнение If-ингибиторов и ББ, а также возможностей их совместного использования в клинической практике при разных ССЗ [24].

В исследование SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) были включены больные ИБС с ХСН, у которых исходная ЧСС достигала 70 уд/мин и более [1]. Ранее они уже получали ББ и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы в качестве базовой терапии. Кораксан® или плацебо принимался в дозе по 5 мг 2 раза в день с последующим титрованием до 7,5 мг 2 раза в день. При использовании Кораксана® по сравнению с плацебо частота развития неблагоприятных клинических исходов, включающих в качестве показателей смертность от осложнений ССЗ и частоту госпитализаций по поводу утяжеления ХСН, снижалась на 18% (рис. 5). У больных с исходной ЧСС 70 уд/мин или более применение ивабрадина приводило к снижению частоты развития ИМ на 36% ($p=0,001$) и частоты выполнения реваскуляризации миокарда — на 30% ($p=0,016$). Применение Кораксана® приводило к статистически значимому снижению частоты развития большинства клинических исходов, связанных с осложнениями ССЗ. Таким образом, результаты исследования SHIFT необходимо рассматривать как свидетельство эффективности применения препарата в качестве дополнения к стандартной терапии, применяемой в условиях реальной клинической практики у больных с ХСН и ЧСС 70 уд/мин и более, которые не могут переносить максимальную дозу ББ.

Кроме того, в одном из субисследований SHIFT, в котором изучалась частота госпитализаций пациентов с симптомами ХСН, была показана необходимость титрации дозы препарата до 15 мг в сутки (до 7,5 мг 2 раза в день). В этом случае уже с первого месяца лечения и независимо от проводимой терапии происходило снижение риска госпитализации пациентов

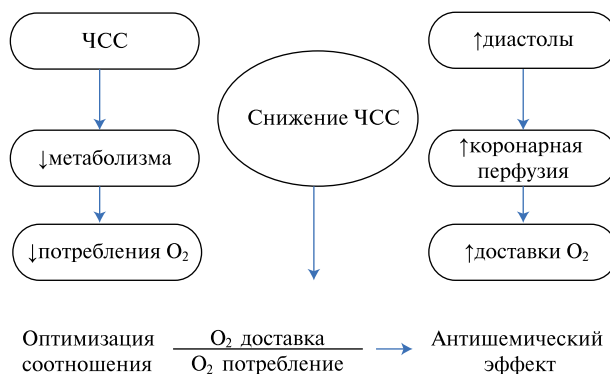


Рис. 1. Оптимизация соотношения O_2 доставка/ O_2 потребление при снижении ЧСС.

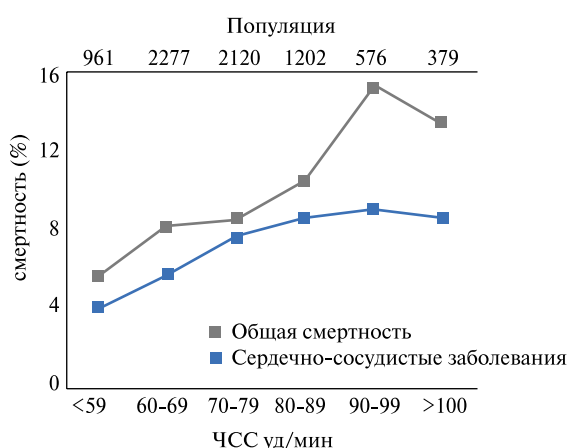


Рис. 2. Зависимость общей и сердечно-сосудистой смертности от ЧСС [10].

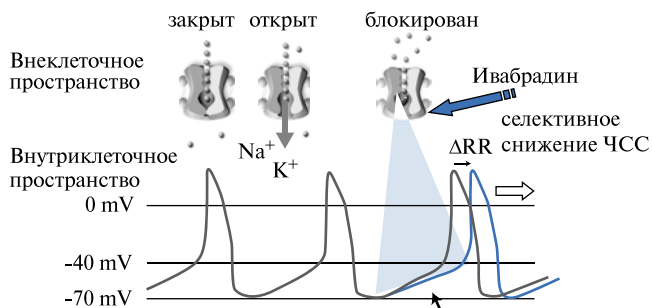


Рис. 3. Функционирование f-канала и снижение ЧСС при селективной блокаде канала ивабрадином [DiFrancesco & Camm, Drugs, 2004;64:1757, с разрешения].

в связи с ХСН на 25–29% [25]. Ещё в одной статье K. Swedberg et al. [26] при анализе данных SHIFT было показано, что у пациентов с ХСН и ЧСС более 70 уд/мин, которые принимали Кораксан®, эффект на конечные точки (госпитализация по причине сердечной недостаточности и смерти от сердечной недостаточности) не зависел от стартовой дозировки ББ и зависел только от степени снижения ЧСС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что если больные с данным

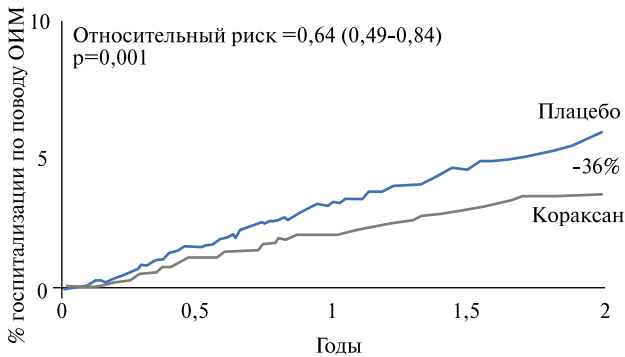


Рис. 4. Кривая Каплан-Мейера влияния Кораксана® на частоту госпитализаций пациентов в стационар в связи с острым инфарктом миокарда у пациентов с ЧСС более 70 уд/мин [27].

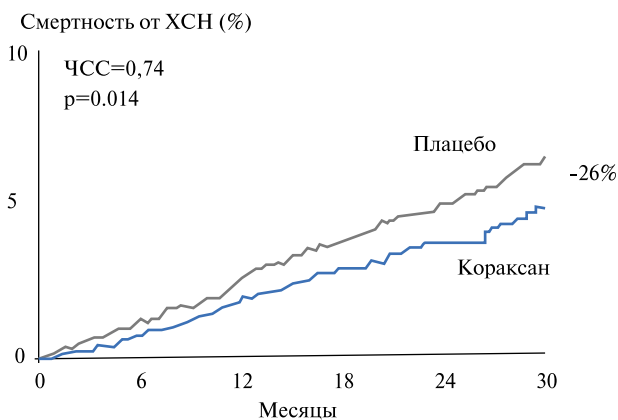


Рис. 5. Снижение смертности от ХСН при добавлении Кораксана® к стандартной терапии в исследовании SHIFT.

диагнозом и ЧСС более 70 уд/мин уже принимают стабильную дозу ББ, то положительные эффекты на вышеуказанные конечные точки будут достигаться за счет совместного приёма ивабрадина и ББ без дальнейшей титрации последнего.

Постулируется, что при ХСН Кораксан® должен назначаться при ЧСС более 70 уд/мин на фоне оттитрованной дозы ББ (при отсутствии противопоказаний к последнему). Как в исследовании SHIFT, так и в нескольких других исследованиях, изучалась эффективность и безопасность совместного применения ивабрадина и ББ. В частности, в исследовании REDUCTION оценивали безопасность и эффективность терапии ББ и ивабрадином в реальной клинической практике почти на 5000 пациентов с ХСН. Через 4 месяца от начала терапии определялось достоверное снижение ЧСС, частоты эпизодов ХСН и потребности в нитратах при высокой безопасности лечения [27].

В Российском исследовании Агеева Ф.Т. и соавт. [28] изучалась эффективность и безопасность терапии у больных ИБС и ХОБЛ с применением переносимых доз ББ в комбинации с ингибитором ионных If-кана-

лов ивабрадином по сравнению с монотерапией бисопрололом. В исследование были включены 50 больных (88% мужчин, средний возраст- 62,8±7,2 года) с ССН и клиническими признаками обструкции бронхов (84% пациентов с ХОБЛ и 16% — с бронхиальной астмой вне обострения). В результате было показано, что в лечении больных ИБС и ХОБЛ при невозможности назначения ББ в адекватной, урежающей ритм дозе методом выбора может быть добавление ивабрадина.

Обсуждение

Значимость повышенной ЧСС как важного сердечно-сосудистого фактора риска, а также наличие у ББ и антагонистов кальция заметных побочных эффектов привело к созданию высокоселективного If-ингибитора ивабрадина (Кораксана®), который уже нашел и продолжает расширять свою нишу применения в клинической практике. В частности, существуют клинические наблюдения о том, что ивабрадин может быть использован при синусовых тахикардиях различной природы, например при ортостатической тахикардии, так называемой тахикардиомиопатии [30]. Нами описаны клинические наблюдения двух пациенток с синусовой тахикардией и диагнозом “расстройство вегетативной нервной системы” и жалобами на приступы тахикардии, слабость, головокружение на фоне низкого артериального давления [29]. Назначение Кораксана® в дозе 5 мг на 2 раза в день с титрацией до 7,5 мг 2 раза в день значительно снизило ЧСС и улучшило клиническую симптоматику. В нашем исследовании 2012г, опубликованном в журнале “Pharmaceuticals”, было показано, что ивабрадин лимитирует тахикардию, вызванную приёмом ингаляционного бета-агониста Сальбутамола у больных с ИБС и ХОБЛ [30].

Выводы, полученные в крупных исследованиях последнего времени с ивабрадином, и, прежде всего, BEAUTIFUL и SHIFT, у больных с ЧСС более 70 уд/мин показывают его позитивное влияние на конечные точки: при стенокардии — частоту госпитализаций, частоту ИМ и коронарных реваскуляризаций, а при ХСН — частоту госпитализаций от обострений ХСН и смертность от данной причины. Тем не менее, следует отметить, что в клинической практике назначение Кораксана® при ИБС и ХСН не должно быть “формальным”. Во многих случаях необходимо титровать дозу от 5 мг 2 раза в день до 7,5 мг 2 раза в день для достижения необходимого снижения ЧСС, тем более, что хороший профиль безопасности препарата позволяет сделать это гораздо легче, чем, например, при титрации ББ при сердечной недостаточности. Кроме того, по нашим наблюдениям, при подборе дозы ББ при ХСН и изначально высокой ЧСС можно добавлять Кораксан® достаточно “рано”, что позволит соответственно и раньше получить эффект от их комби-

нации. Необходимость в назначении If-ингибитора будет возникать, например, при изначально низком или даже нормальном артериальном давлении, когда агрессивная и ускоренная титрация дозы ББ может привести к его дальнейшему падению и соответствующим жалобам.

Таким образом, полученные в последнее время данные в отношении контроля ритма сердца и его фармакологической регуляции у больных с ИБС и ХСН свидетельствуют о значимости ЧСС в разви-

тии и прогрессировании этих состояний. Использование If-ингибитора ивабрадина (Кораксана®) при ИБС и ССН способно снизить частоту госпитализаций, ИМ и коронарных реваскуляризаций, а при ХСН в группе пациентов с ЧСС более 70 уд/мин — частоту госпитализаций при обострении и смертность от данной причины. Таким образом, Кораксан® является эффективным средством лечения ИБС и хронической сердечной недостаточности при повышенной частоте сокращений сердца.

Литература

- Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376 (9744):847–9.
- Jouven X., Empena J., P., Schwartz P. Heart Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Cardiac Death. *N Eng J Med*. 2005; 352:1951–8.
- Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G., et al. Heart rate and mortality from cardiovascular diseases in Russian men and women. Results of epidemiological trial. *Kardiologiya*. 2005; 10:45–50. Russian. (Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005; 10:45–50).
- Gilman M., Kannel W., Belanger A., et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension. The Framingham study. *Am H J* 1993; 125:1148–54.
- Gillum R., Makus D., Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES I epidemiological follow-up study. *Am Heart J* 1991; 121:172–7.
- Cook S. Heart rate, coronary artery disease and plaque rupture — myth, hype, or truth? *Swiss Med Wkly*. 2012 Aug 13; 142: w13661.
- Wilhelmsen L., Berglund H., Elmfeldt D., et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur. Heart J*. 1986; 7:279–288.
- Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27:1241–381.
- Zagidullin N. Sh. Cardiac pacemaker channel If and the methods of its modulation. *terapevicheskiy Archiv*. 2006; 4:2–9. Russian (Загидуллин Н. Ш. Кардиальный пейсмекерный канал If и способы его модуляции. *Терапевтический архив*. 2006; 4:2–9).
- Brown H.F., DiFrancesco D., Noble S.J. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*. 1979; Jul 19; 280 (5719):235–6.
- DiFrancesco D. Cardiac pacemaker If current and its inhibition by heart rate reducing agents. 2005. Current medical research and opinion. 2005; 21:7, 1115–22.
- Ferrari R., Ceconi C. Selective and specific I (f) inhibition with ivabradine: new perspectives for the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Aug; 9 (8):959–73.
- Cucherat M., Borer J.S. Reduction of resting heart rate with antianginal drugs: review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2012 Jul; 19 (4):269–80.
- Ragueneau I., Laville C., Jochemsen R., et al. Clin Pharmacol Ther. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. 1998; 64:192–203.
- DiFrancesco D., Camm J.A. Heart rate lowering by specific and selective I (f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004; 64 (16):1757–65.
- Tardif J.C., Ford I., Tendera M., et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005; 26:2529–36.
- Borer J.S., Fox K., Jaillon P., et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I (f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003; 107:817–23.
- Ruzyllo W., Tendera M., Ford I., et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*. 2007; 67:393–405.
- Tendera M., Borer J.S., Tardif J.C. Efficacy of I f Inhibition with Ivabradine in Different Subpopulations with Stable Angina Pectoris. *Cardiology*. 2009; 114 (2):116–25.
- Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:817–21.
- Karpov U.A., Deev A.D. Programm ALTERNATIVA — study of antianginal efficacy and safety of Koraxan (ivabradine) and quality of life estimation in patients with stable angina: results of epidemiological study. *Kardiologiya*. 2008; 5:30–5. Russian. (Карпов Ю. А., Деев А. Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА — исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2008; 5:30–5).
- McAlister F. A., Wiebe N., Ezekowitz J.A., et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009; 150:784–94.
- Gelbrich G., Edelmann F., Inkrot S., et al. Is target dose the treatment target? Uptitrating beta-blockers for heart failure in the elderly. *Int J Cardiol*. 2012 Feb 23; 155 (1):160–6.
- Zagidullin N. Sh., Michels G., Hoppe U. C., et al. Decrease of heart rate in stable angina pectoris: β -blockers and If-inhibitors. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2008; 3, 17:1–6. Russian (Загидуллин Н. Ш., Michels G., Hoppe U. C., Загидуллин Ш. З. Снижение частоты сердечных сокращений при стабильной стенокардии напряжения: β -адреноблокаторы и If-ингибиторы. *Клиническая фармакология и терапия*. 2008; 3, 17:1–6).
- Borer J.S., Böhm M., Ford I., et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *European Heart J*. 2012. 33 (22):2813–20.
- Swedberg K., Komajda M., Böhm M. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With with the If Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose?: Study Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment inhibitor ivabradine Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:1938–45.
- Koester R., Kaehler J., Ebelt H. Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99:665–72.
- Ageev F.T., Makarova G.V., Patrusheva I.F. et al. Efficacy and safety of β -adrenoblocker bisoprolol and If-inhibitor ivabradine in patients with stable angina pectoris and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2010; 10:24–8. Russian (Ареев Ф. Т., Макарова Г. В., Патрушева И. Ф. и др.) Эффективность и безопасность комбинации β -адреноблокатора бисопролола и ингибитора If-каналов ивабрадина у больных со стабильной стенокардией и хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2010; 10:24–8).
- Zagidullin N. Sh., Zagidullin Sh. Z. Opportunity of If-inhibitors use in sinus tachycardias. *Vrach*. 2011; 12:32–7. Russian (Загидуллин Н. Ш., Загидуллин Ш. З. Возможности применения If ингибитора при синусовых тахикардиях. *Врач*. 2011; 12:32–7).
- Zulkarneev R., Zagidullin N., Abdrahmanova G. et al. Ivabradine Prevents Heart Rate Acceleration in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Coronary Heart Disease after Salbutamol Inhalation. *Pharmaceuticals*. 2012; 5 (4):398–404.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ?

Скибицкий В. В., Фендрикова А. В.

Хроническая болезнь почек (ХБП) — состояние, широко встречающееся в реальной клинической практике и ассоциированное с увеличением риска развития кардиоваскулярных и почечных осложнений. Современные рекомендации по ведению пациентов с ХБП позволяют выявлять нарушения функции и структуры почек на ранних стадиях и проводить адекватную терапию, направленную на предупреждение или замедление прогрессирования структурно-функциональных изменений в почках. Обязательными методами диагностики ХБП в настоящее время считаются оценка скорости клубочковой фильтрации и выраженности альбуминурии. С учетом этих критериев разработана классификация ХБП, нашедшая отражение в современных рекомендациях.

Наличие ХБП подразумевает проведение эффективной терапии, обязательным компонентом которой являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Вместе с тем большинству пациентов с ХБП требуется комбинированная антигипертензивная терапия, в составе которой наряду с блокаторами РААС применяются диуретики и/или антагонисты кальция, выбор которых зависит от конкретной клинической ситуации. Одним из эффективных представителей антагонистов кальция с доказанным нефропротективным действием является лерканидипин.

Терапия больных с ХБП должна также включать адекватный контроль гликемии и липолипидемические препараты.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 66–72

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, функциональное состояние почек, альбуминурия.

ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия.

Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Фендрикова А. В.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

alexandra2310@rambler.ru

иАПФ — ингибитор(ы) ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор(ы) рецепторов ангиотензина, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 19.09.2013

Принята к публикации 21.10.2013

Diagnostics and treatment of chronic kidney disease in modern clinical guidelines: what do practitioners need to know?

Skibitskiy V. V., Fendrikova A. V.

Chronic kidney disease (CKD), widely prevalent in real-world clinical practice settings, is associated with an increased risk of cardiovascular and renal complications. Modern clinical guidelines on the management of CKD patients provide recommendations on the early diagnostics of renal functional and structural pathology, as well as on the adequate treatment which prevents or postpones the progression of these pathological changes. Currently, the assessment of glomerular filtration rate and albuminuria severity is considered obligatory in the CKD diagnostics. These criteria are reflected in the CKD classification, presented in the modern clinical guidelines.

The presence of CKD requires the administration of effective treatment, including renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers. At the same time, most CKD patients also require antihypertensive combination therapy, which includes

RAAS blockers, diuretics, and/or calcium antagonists. The choice of antihypertensive agents is defined by the specific clinical situation. One of the effective calcium antagonists with proven nephroprotective activity is lercanidipine.

The treatment of CKD patients should also include adequate glycemia control and lipid-lowering agents.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 66–72

Key words: chronic kidney disease, renal function, albuminuria.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

В последние годы отмечается повышение интереса к такому наднозологическому понятию как хроническая болезнь почек (ХБП), что продиктовано ее значительной распространенностью в мире и России, а также тесной ассоциацией нарушения функции почек с увеличением смертности — в частности, от сердечно-сосудистых причин.

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют, что распространенность ХБП сопоставима с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и хроническими заболеваниями легких. Так, в США, Западной Европе частота регистрации различных стадий ХБП достигает 21,3–35,8%, а у лиц старше 60 лет — около 50% [1–3]. Социальная значимость ХБП определяется и тем, что почечная дисфункция развивается при неконтролируемой артериальной гипертензии, сахарном диабете и других кардиоваскулярных заболеваниях,

существенно утяжеляя их течение и ухудшая прогноз. При этом в ряде случаев степень снижения почечной функции может оказывать большее влияние на прогноз, чем сократительная способность левого желудочка и тяжесть сердечной недостаточности [4]. Важно и то, что основная причина смерти пациентов с терминальной почечной недостаточностью — именно сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, с одной стороны, артериальная гипертензия и сахарный диабет, названные пандемиями XXI века, являются основными причинами развития ХБП, с другой — при тяжелой ХБП около половины больных погибают от кардиоваскулярных осложнений [5].

Значительная распространенность ХБП и тесно связанное с ней ухудшение прогноза определяет необходимость раннего выявления и своевременного эффективного лечения ХБП, обеспечивающего

предупреждение нарушения почечной функции или ее замедление. В этой связи в последние десятилетия были разработаны отечественные и зарубежные рекомендации по диагностике и лечению ХБП. Одни из последних, на которые мы опирались в данном обзоре — опубликованные в 2012 году Национальные рекомендации и в 2013 году — Рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по диагностике и лечению хронической болезни почек [6, 7].

Определение ХБП

Под термином ХБП подразумевается значимое для здоровья нарушение структуры или функции почек, существующее более 3 месяцев. Критериями ХБП являются: наличие 1-го и более маркеров повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² (табл. 1).

Длительность существования задокументированного нарушения структуры или функции почек более 3 месяцев позволяет дифференцировать хронический процесс от острого повреждения почек, которое требует несколько иных подходов к диагностике и лечению, а также сопровождается другими исходами [7].

Наиболее точным показателем изменения функции почек, как подчеркивается в рекомендациях, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Нормальная СКФ (у молодых здоровых людей) составляет приблизительно 125 мл/мин/1,73 м². Снижение СКФ более, чем в два раза (то есть менее 60 мл/мин/1,73 м²) сопровождается значительным увеличением риска развития осложнений при ХБП.

В настоящее время определение СКФ является рутинным диагностическим методом и для ее расчета рекомендована формула CKD-EPI (The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [7].

В данной формуле учтено множество факторов, в том числе раса, пол, уровень сывороточного креатинина, что делает ее в значительной мере универсальной. Для расчёта СКФ по CKD-EPI существует множество электронных, в том числе функционирующих on-line калькуляторов, которые могут и должны широко применяться в клинической практике.

Следует отметить, что в последние годы клиницисты оценивали СКФ с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Вместе с тем она имеет ряд недостатков: занижает СКФ на ранних стадиях ХБП (при СКФ >60 мл/мин/1,73 м²), искажает уровень СКФ у представителей некоторых рас — например, монголоидной [7, 8].

Важной, с практической точки зрения, представляется необходимость акцентировать внимание практикующих врачей на значимости определения уровня сывороточного креатинина. К сожалению, в рутинной клинической практике достаточно часто именно его уровень является единственным для врача ориен-

тиром при оценке функциональной способности почек. Вместе с тем в современных рекомендациях подчеркивается, что сывороточный креатинин не может быть использован для определения наличия и выраженности нарушения функции почек, а, тем более, для решения вопроса о начале заместительной терапии. Это обусловлено целым рядом причин. Во-первых, креатинин — белок, синтезирующийся в основном в мышцах, поэтому у некоторых категорий пациентов (у женщин, лиц с дефицитом мышечной массы или заболеваниями мышц, вегетарианцев) уровень креатинина сыворотки крови может быть в пределах нормальных значений, но при этом СКФ может оказаться сниженной. Напротив, у лиц, занимающихся спортом, имеющих выраженную мышечную массу, употребляющих значительное количество мясных продуктов, значения креатинина могут превышать норму, а СКФ окажется нормальной. Во-вторых, существуют факторы, которые способны оказывать влияние на экскрецию креатинина почками, например, некоторые лекарственные препараты могут таким образом изменять уровень креатинина в сыворотке крови.

Таким образом, при оценке функции почек не стоит ориентироваться исключительно на сывороточный креатинин, но его определение необходимо для расчета СКФ с помощью современных формул, в частности CKD-EPI.

Следует также обратить внимание и на маркеры повреждения почек:

- определение выраженности альбуминурии является рутинным методом диагностики не только при первичной патологии почек, но и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В современных рекомендациях термин “микроальбуминурия” не используется, но предложены новые категории выраженности альбуминурии [7] (табл. 3);
- под изменениями мочевого осадка традиционно подразумевается наличие эритроцитурии, лейкоцитурии, цилиндринурии;
- тубулярные нарушения могут быть диагностированы при обнаружении почечного тубулярного ацидоза, нефрогенного несахарного диабета, синдрома Фанкони и др.;
- применение пункционной биопсии позволяет выявить гистологические изменения, характерные для диабетической нефропатии, лекарственных повреждений почек, аутоиммунных заболеваний и т.д.;
- диагностика структурных изменений с использованием визуализирующих методик предполагает проведение ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной терапии с контрастированием или без, ангиографии, радиоизотопного исследования. С помощью

Таблица 1

Критерии ХБП (каждый из критериев существует более 3 месяцев) [6]

Маркеры повреждения почек (1 и более)	Альбинурия (суточная экскреция альбумина ≥ 30 мг; соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль))
	Изменения мочевого осадка
	Электролитные и другие нарушения, обусловленные тубулярными нарушениями
	Гистологические изменения (при биопсии)
	Структурные изменения, диагностированные с использованием визуализирующих методик
Снижение СКФ	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²

Таблица 2

Классификация ХБП в зависимости от уровня СКФ [6, 7]

Стадия ХБП	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Описание
1	≥ 90	Признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ
2	60–89	Признаки повреждения почек с начальным снижением СКФ
3a	45–59	Снижение СКФ от начального до умеренного
3б	30–44	Снижение СКФ от умеренного до выраженного
4	15–29	Выраженное снижение СКФ
5	< 15	Терминальная почечная недостаточность

данных методик можно диагностировать аномалии развития, поликистоз почек, гидронефроз и другие патологические состояния.

Таким образом, диагноз ХБП является правомочным при существовании более 3 месяцев одного и более маркеров повреждения почек независимо от СКФ или при наличии стойкого снижения СКФ независимо от наличия признаков почечного повреждения.

Классификация ХБП

В основе современной классификации ХБП лежат ее причины и главное — степень нарушения СКФ и выраженность альбинурии [7]. Данная классификация позволяет унифицировать диагностические и терапевтические подходы у пациентов с различным генезом ХБП для специалистов разного профиля (терапевтов, нефрологов, кардиологов, эндокринологов и др.).

В зависимости от уровня СКФ выделяется 5 стадий ХБП, причем 3 стадия согласно современным рекомендациям разделена на две подстадии — 3a и 3б (табл. 2) [6, 7].

Подразделение 3 стадии на 2 подстадии обусловлено различными исходами и категориями риска развития осложнений. Так, у пациентов с 3a стадией прогрессирование почечной дисфункции умеренное, тогда как риск развития кардиоваскулярных заболеваний и осложнений достаточно высок. При наличии 3б стадии риск развития терминальной почечной недостаточности выше, чем фатальных сердечно-сосудистых осложнений [6, 9–11].

Обязательным является указание в диагнозе выраженности альбинурии (табл. 3).

Следует отметить, что третья категория альбинурии (значительно повышенная альбинурия) включает в себя и нефротический синдром, то есть суточную экскрецию альбумина > 2200 мг или соотношение альбумин/креатинин > 2220 мг/г (> 220 мг/ммоль).

Таким образом, при формулировании диагноза следует всегда по возможности указать этиологическую причину нарушения функции или структуры почек, стадию ХБП в зависимости от СКФ и категорию альбинурии.

В то же время данная классификация не только констатирует тяжесть почечной дисфункции, но и позволяет оценить риск развития осложнений и неблагоприятных событий у пациентов с ХБП. Основными предикторами неблагоприятного прогноза при ХБП считаются: 1) причина нарушения функции почек, 2) уровень СКФ, 3) категория альбинурии; 4) другие факторы и коморбидные состояния [7]. Тем не менее, главная роль в прогнозировании исходов принадлежит именно значениям СКФ и альбинурии (рис. 1). Использование простого алгоритма, основанного на стадиях ХБП и категории альбинурии, позволяет определить тактику терапии и мониторировать прогрессирование ХБП.

Лечение ХБП

Терапия ХБП направлена на предупреждение или замедление прогрессирования почечной дисфункции, а также предупреждение кардиоваскулярных осложнений. Стратегическими направлениями при лечении пациентов с ХБП являются: изменение образа жизни, контроль артериального давления (АД), а также таких метаболических факторов как уровни гликемии, мочевой кислоты, дислипидемии,

Таблица 3

Категории альбуминурии при ХБП [7]

Категория альбуминурии	Суточная экскреция альбумина, мг/сут	Соотношение альбумин/креатинин		Описание
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышенная
A2	30–300	3–30	30–300	Умеренно повышенная
A3	>300	>30	>300	Значительно повышенная

кислотно-щелочного равновесия. Контроль АД неразрывно связан с блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что является одним из “краеугольных камней” лечения ХБП.

Контроль АД и блокада РААС. Согласно современным рекомендациям целевой уровень АД, а также выбор фармакотерапии зависят от возраста, существующей кардиоваскулярной патологии и коморбидных заболеваний, риском прогрессирования ХБП, наличием или отсутствием ретинопатии у пациентов с ХБП и сахарным диабетом, переносимостью лечения [7].

Тем не менее, целевые уровни АД при ХБП во многом определяются выраженностью альбуминурии. У пациентов с ХБП диабетического и недиабетического генеза и уровнем экскреции альбумина <30 мг/сутки (или его эквивалентом — соотношением альбумин/креатинин), получающим антигипертензивные препараты и имеющих АД выше 140/90 мм рт.ст., целевым следует считать АД ≤140/90 мм рт.ст. [7].

Для больных ХБП с уровнем альбуминурии ≥30 мг/сутки (диабетического и недиабетического генеза) необходимо поддерживать АД на уровнях ≤130/80 мм рт.ст. [7].

В то же время нельзя забывать о том, что антигипертензивная терапия должна быть индивидуальной и целевые значения АД могут отличаться от рекомендованных при ХБП у пожилых пациентов, особенно при наличии изолированной систолической АГ, при распространенном атеросклерозе (например, при стенозирующем поражении сонных артерий) и др.

В настоящее время для контроля АД при ХБП в качестве препаратов первой линии или как основной компонент комбинированной антигипертензивной терапии рекомендуются блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [6, 7]. Блокаторы РААС являются препаратами с доказанной способностью замедлять прогрессирование почечной дисфункции [12]. Более того, у пациентов с ХБП и альбуминурией ≥30 мг/сутки блокаторы РААС назначаются независимо от уровня АД для обеспечения антипротеинурического эффекта [6].

В настоящее время не рекомендуется использование комбинации иАПФ и БРА для обеспечения нефропротекции, так как данных, подтверждающих эффективность такой терапии, недостаточно, а риск развития таких неблагоприятных эффектов как гиперкалиемия и ухудшение функции почек достаточно высок [7].

Комбинированная антигипертензивная терапия. Большинству пациентов с ХБП для достижения целевых значений АД требуется комбинация нескольких антигипертензивных препаратов. В дополнение к блокаторам РААС могут быть рекомендованы диуретики и антагонисты кальция [6].

Диуретики. Следует помнить, что класс диуретиков достаточно неоднороден и включает препараты, возможность назначения которых при ХБП зависит не только от доказанной эффективности, но и от СКФ. Так, наиболее часто в качестве антигипертензивных препаратов в России используются гидрохлоротиазид и индапамид ретард. Вместе с тем современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ЕОК, 2013г) предлагают отдавать предпочтение именно индапамиду ретард, как более эффективному и безопасному препарату [13]. Однако у больных с ХБП применение даже индапамида ограничено — при снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м² эффективность тиазидных и тиазидоподобных диуретиков снижается, а риск развития нежелательных явлений, прежде всего — метаболических нарушений, возрастает. В этой связи при ХБП 3б стадии преимущество имеют петлевые диуретики, лидером среди которых в настоящее время считается торасемид.

Антагонисты кальция. Данный класс лекарственных средств является ценным компонентом комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с ХБП. Антагонисты кальция — гетерогенная группа препаратов, которые отличаются между собой по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, что позволяет выбрать конкретный представитель класса в соответствии с наличием у больного сопутствующей патологии, т.е. индивидуализировать лечение. Известно, что антагонисты кальция включают в себя три подкласса: фенилалкиламины (например, верапамил), бензо-

Стадии ХБП в зависимости от СКФ, мл/мин/1,73 м ²		Альбинурия		
		A1	A2	A3
1	≥ 90	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
2	60–89	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
3a	45–59	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
3b	30–44	Высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
4	15–29	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
5	< 15	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Рис. 1. Оценка прогноза у пациентов с ХБП.

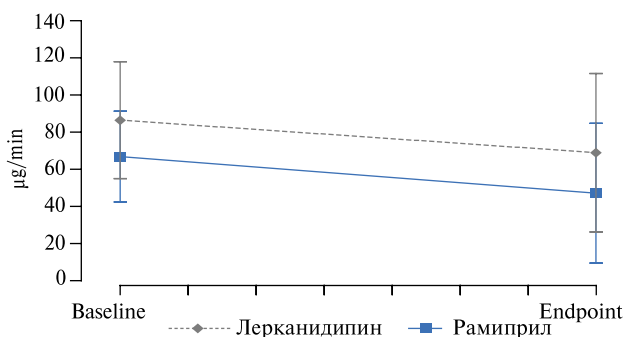


Рис. 2. Исследование DIAL: изменение скорости экскреции альбумина.

диазепины (дилтиазем) и дигидропиридины (амлодипин, нифедипин, лерканидипин, фелодипин и др.). Данные о нефропротективном действии разных антагонистов кальция достаточно противоречивы. Так, результаты некоторых исследований свидетельствуют о значимом нефропротективном эффекте верапамила, который объясняется его способностью вызывать дилатацию как приносящей (афферентной), так и выносящей (эфферентной) артериолы клубочка, а также антипролиферативными свойствами [14, 15]. Кроме того, в исследовании BENEDICT показана способность верапамила в комбинации с иАПФ предупреждать возникновение микроальбуминурии у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа [16]. В отличие от верапамила некоторые представители дигидропиридиновых антагонистов кальция (нифедипин, амлодипин) практически не оказывают влияние на эфферентную артериолу и их нефропротективный эффект может быть обусловлен иными, не гемодинамическими механизмами — противовоспалительным и антипролиферативным эффектами, антиоксидантным действием и др. [17–19].

Вместе с тем в последние годы появляется все больше данных о нефропротективных эффектах новой генерации дигидропиридиновых антагонистов

кальция, в частности, лерканидипина. Например, в многоцентровом рандомизированном исследовании DIAL у больных сахарным диабетом 2 типа с микроальбуминурией и артериальной гипертензией 1–2 степени сравнили ренопротективное действие одного из эталонных иАПФ — рамиприла и лерканидипина [20]. Результаты этого исследования показали, что рамиприл и лерканидипин обеспечивают сопоставимый антигипертензивный эффект, при этом антагонист кальция не уступал иАПФ в отношении уменьшения выраженности альбуминурии (рис. 2).

В другом исследовании, ZAFRA, также были получены доказательства нефропротективного действия лерканидипина. Особенностью данного исследования стало включение в него пациентов (175 человек) с ХБП (клиренс креатинина <70 мл/мин) различного генеза: сосудистая нефропатия, диабетическая нефропатия и др., то есть той категории больных, которая достаточно часто встречается в реальной клинической практике [21]. Кроме того, все включенные пациенты уже получали иАПФ или БРА, но при этом целевые значения АД (≤130/85 мм рт.ст.) достигнуты не были. К проводимой терапии добавлялся лерканидипин в суточной дозе 10 мг, длительность наблюдения составила 6 месяцев. Через 6 месяцев у 89,2% пациентов снижение АД было существенным и достоверным, а у 58,1% больных зарегистрирован оптимальный уровень АД <135/80 мм рт.ст. Применение лерканидипина сопровождалось достоверным ($p=0,019$) увеличением клиренса креатинина с 41,8 до 45,8 мл/мин (рис. 3). Важно и то, что терапия обеспечивала значимое ($p=0,015$) уменьшение выраженности протеинурии с 3,5 до 2,8 г/сутки (рис. 4).

Таким образом, у пациентов с различной этиологией ХБП лерканидипин обеспечивал не только существенный антигипертензивный эффект, но и нефропротективное действие.

Механизм нефропротективного действия лерканидипина можно объяснить его способностью расширять наряду с афферентной и эфферентную артериолу клубочков, что позволяет уменьшить внутриклубочковую гипертензию, которая в большей или меньшей степени имеет место при ХБП любой этиологии. Результаты ряда экспериментальных работ с проведением гистологического исследования подтвердили способность лерканидипина вызывать дилатацию не только приносящей, но и выносящей артериолы [22].

Учитывая важность “жесткого” контроля АД у пациентов с ХБП нельзя не отметить высокую антигипертензивную эффективность лерканидипина, показанную во многочисленных исследованиях. Так, в открытом многоцентровом исследовании ELYPSE в условиях реальной клинической практики эффек-

тивность препарата в суточной дозе 10 мг в течение 3 месяцев оценивалась у 9059 пациентов с артериальной гипертонией 1–2 степени [23]. Уже через 1 месяц монотерапии лерканидипином отмечалось достоверное снижение систолического АД на $13,5 \pm 11,5$ мм рт.ст., диастолического АД — на $9,4 \pm 7,7$ мм рт.ст. Через 3 месяца наблюдения целевой уровень диастолического АД был зарегистрирован у 64% больных. Терапия не сопровождалась увеличением числа сердечных сокращений и в целом хорошо переносилась.

Отличная переносимость лерканидипина является его отличительной чертой, показанной в исследовании TOLERANCE, в котором сравнивалась антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина, амлодипина и нифедипина GITS. Препараты обеспечивали сопоставимое снижение АД, но при этом частота побочных эффектов, в том числе периферических отеков, наблюдалась достоверно реже на фоне применения лерканидипина [24].

Таким образом, лерканидипин выгодно выделяется среди других представителей класса: обладает выраженной антигипертензивной эффективностью, хорошей переносимостью и доказанным нефропротективным действием, сопоставимым с иАПФ.

Бета-адреноблокаторы. Место β -адреноблокаторов в лечении пациентов с ХБП ограничивается необходимостью их применения у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, особенно перенесших инфаркт миокарда, имеющих хроническую сердечную недостаточность [12].

Контроль гликемии. У пациентов с ХБП и сахарным диабетом рекомендуется проведение гипогликемической терапии при уровне HbA1c более 7,0%. Целевым считается уровень HbA1c около 7,0%, хотя эти значения достаточно индивидуальны и зависят от наличия коморбидной патологии, ожидаемой продолжительности жизни и риска гипогликемий [7].

Гиполипидемическая терапия. У пациентов с ХБП дис- и гиперлипидемия являются достаточно частым явлением. Более того, тяжесть гиперлипидемии четко ассоциирована с нарушением функции почек и выраженностью альбуминурии, что подтверждает значимость и необходимость проведения гиполипидемической терапии при ХБП [25]. Наиболее четко место гиполипидемической терапии в лечении пациентов с ХБП отражено в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции дислипидемий, а также Рекомендациях ЕКО/ЕОА [26, 27]. Пациенты со сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) относятся к категории очень высокого риска, часто имеют гиперлипидемию и нуждаются в адекватной липидкорректирующей терапии. У больных с ХБП 2–4 стадии целесообразно назначение статинов, так как они обладают не только выраженным гиполипидемическим, но и антипротеинурическим действием. При наличии почечной недостаточности (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) предпочтение

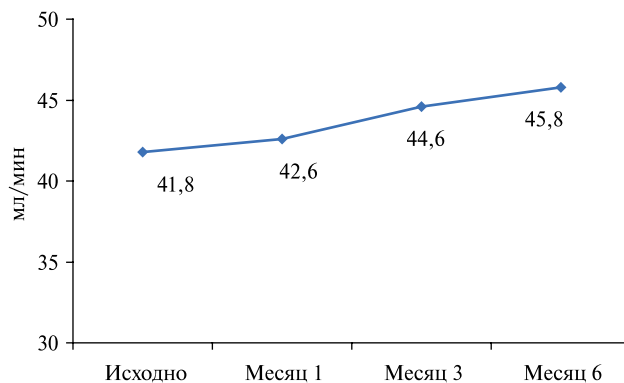


Рис. 3. Исследование ZAFRA: увеличение клиренса креатинина у пациентов с ХБП на фоне терапии лерканидипином,

Примечание: $p=0,019$, сравнение исходного уровня с данными после 6 месяцев.

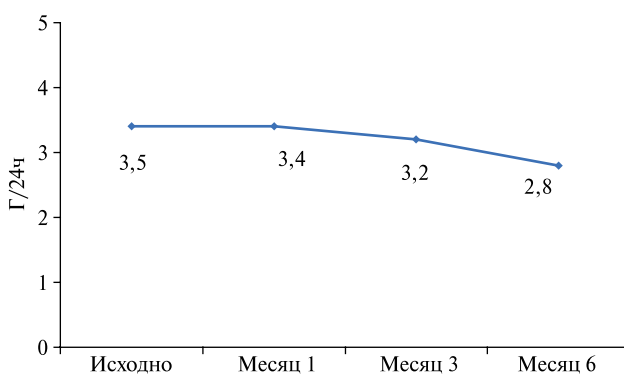


Рис. 4. Исследование ZAFRA: уменьшение выраженности протеинурии у пациентов с ХБП на фоне терапии лерканидипином

Примечание: $p=0,015$; сравнение исходного уровня с данными после 6 месяцев.

должно отдаваться аторвастатину 10–20 мг/сутки, флувастатину 40 мг/сутки или комбинации симвастатина 20 мг/сутки и эзетимиба 10 мг/сутки, так как эти варианты гиполипидемической терапии характеризуются эффективностью и хорошо изученным профилем безопасности [25]. Независимо от стадии ХБП целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности достаточно “жесткий” и должен составлять $<1,8$ ммоль/л.

Таким образом, эпидемиологические и клинические исследования последних десятилетий демонстрируют значительную распространенность и медико-социальную значимость ХБП. В этой связи практикующему врачу следует ориентироваться на современные рекомендации, использование которых позволит своевременно диагностировать ХБП и проводить адекватную терапию. В клинической практике должна широко использоваться классификация ХБП, учитывающая как снижение СКФ, так и выраженность альбуминурии. Унифицированный подход к диагностике ХБП позволит врачам разных профилей (терапевтам, кардиологам,

эндокринологом, нефрологом и др.) лучше понимать друг друга и совместными усилиями оптимизировать лечение таких пациентов. Обязательным компонентом терапии ХБП являются блокаторы РААС, которые должны назначаться всем пациентам с повышенным артериальным давлением, а при значительном нарушении функции почек — и в отсутствии артериальной гипертензии. Важно помнить, что абсолютному большинству больных с ХБП необходима комбинированная антигипертензивная тера-

пия, включающая блокатор РААС, диуретик и/или современный эффективный антагонист кальция, а также липидкорректирующие препараты. Можно надеяться, что лечение пациентов с ХБП, основанное на современных подходах, но в то же время учитывающее индивидуальные особенности течения заболевания, будет способствовать предупреждению прогрессирования ХБП и позволит уменьшить число тех, кому необходима заместительная терапия или трансплантация органа.

Литература

- Coresh J., Astor B.C., Greene T., et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (1):1–12.
- McClellan W. M., Resnick B., Lei L., et al. Prevalence and severity of chronic kidney disease and anemia in the nursing home population. *J Am Med Dir Assoc.* 2010; 11 (1):33–41.
- Collins A. J., Foley R. N., Herzog C., et al. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (1 Suppl):1–374.
- Forman D. E., Butler J., Wang Y., et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (1):61–7.
- Parfrey P.S., Foley R.N. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (7):1606–15.
- Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. National Guidelines. Chronic Kidney disease: the main precipices of screening, diagnostics, prevention, treatment. *Klinicheskaja nefrologija* 2012; 4:4–43. Russian (Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и соавт. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология* 2012; 4:4–43).
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1–150.
- Matsuo S., Imai E., Horio M., et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (6):982–92.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13):1296–305.
- Glynn L.G., Reddan D., Newell J., et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (9):2586–94.
- Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; <http://www.kidney-international.org>.
- Functional state of kidney and cardiovascular risk prognosis. Russian Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6). Suppl. 3. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6). Приложение 3).
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31:1281–357.
- Bakris G.L., Mangrum A., Copley J.B., et al. Effect of Calcium Channel or -Blockade on the Progression of Diabetic Nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29:744–50.
- Robles N.R. Calcium Antagonists and renal failure: new properties for new generations. *Med Hypotheses Res* 2006; 3:709–25.
- Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.P., et al. for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351 (19):1941–51.
- Berkels R., Taubert D., Bartels H., et al. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanism. *Pharmacology* 2004; 70:39–45.
- Cominacini L., Pasini A.F., Pastorino A.M., et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. *JHypertens* 1999; 17:1837–41.
- Cominacini L., Garbin U., Fratta Pacini A., et al. Lacidipine inhibits the activation of the transcription factor NF-kappaB and the expression of adhesion molecules induced by pro-oxidant signals on endothelial cells. *J Hypertens* 1997; 15:1633–40.
- Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A., et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab.* 2004; 17 (5):259–66.
- Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F., et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail.* 2005; 27 (1):73–80.
- Sabbatini M., Leonardi A., Testa R., et al. Effect of Calcium Antagonists on Glomerular Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension* 2000; 35:775–9.
- Barrios V., Navarro A., Esteras A., et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002; 11 (2):95–100.
- Barrios V., Escobar C., de la Figuera M., et al. Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridine in daily clinical practice. The TOLERANCE. *Cardiovasc Ther* 2008; 26:2–9.
- Schaeffner E.S., Kurth T., Curhan G.C., et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2084–91.
- Diagnostics and correction of lipid disorders with the purpose of prophylaxis and treatment of atherosclerosis. Russian Guidelines. V revision. *Russ J Cardiol.* 2012; 4 (96), Suppl. 1; 1–32. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. *Российский кардиологический журнал* 2012; 4 (96):1–32).
- ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32 (14):1769–818.

РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ L-КАРНИТИНА В КАРДИОЛОГИИ

Аронов Д. М.

Карнитин — соединение, близкое к витаминам группы В. Он участвует в выработке энергии в митохондриях. L-карнитин контролирует скорость окисления длинно-цепочечных жирных кислот, выступая в качестве специфического кофактора, облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий. Он участвует в удалении их избытка из митохондрий, а затем и из цитоплазмы. Эти эффекты предупреждают развитие цитотоксического эффекта.

В обзоре представлены исследовательские работы, отвечающие требованиям доказательной медицины.

Установлено, что у больных ОИМ L-карнитин приводил к меньшей некротизации миокарда и улучшению течения ИМ (число конечных точек в основной группе равнялось 15,6%, в контрольной — 26%).

В первые 5 дней лечения ОИМ L-карнитином было выявлено достоверное снижение смертности у больных основной группы.

У больных стабильной стенокардией L-карнитин уменьшает общую смертность повторные ИМ, желудочковые нарушения ритма. При перемежающейся хромоте L-карнитин приводит к достоверному увеличению расстояния, проходимого без боли. Препарат хорошо переносится, серьезные побочные эффекты не встречались.

L-carnitine in cardiology: reality and perspectives

Aronov D. M.

Carnitine is a substance close to vitamins B, which participates in the mitochondrial energy synthesis. L-carnitine controls the rate of the long-chain fatty acid oxidation and acts as a specific co-factor facilitating their transport via the internal mitochondrial membrane. It also participates in the elimination of long-chain fatty acid excess from mitochondria and cytoplasm. These effects prevent cytotoxicity.

This review presents the results of the studies which comply with the standards of evidence-based medicine.

It has been shown that in patients with acute myocardial infarction (AMI), L-carnitine therapy was associated with a reduction in myocardial necrosis and an improved clinical course of AMI (end-point incidence in the main and control groups was 15,6% and 26%, respectively).

Существует ряд биологических субстанций, которые могут быть полезными при остром коронарном синдроме или остром инфаркте миокарда (ОКС/ОИМ), но формально находящихся как бы в подвешенном состоянии. Имеется в виду, что официальные рекомендации не упоминают их вовсе или упоминают в пределах II C уровней доказанности.

Между тем, имеются теоретические предпосылки к тому, чтобы надеяться на их эффективность ввиду того, что эти субстанции участвуют в дыхательном цикле Кребса, в процессах энергообмена в клетках, в том числе и в миокарде, а также в подавлении оксидативного стресса. Соответственно существует достаточная литературная база, основанная на результатах экспериментальных исследований (как правило, с положительным эффектом, в том числе при экспериментальной ишемии/реперфузии). Имеются также клинические исследования, как правило, с достоверным положительным эффектом, но, с точки зрения современной доказательной

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 73–80

Ключевые слова: L-карнитин, ОИМ, перемежающаяся хромота.

ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

Аронов Д. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
aronovdm@mail.ru; daronov@gnicPM.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС/ОИМ — острый коронарный синдром/острый инфаркт миокарда, ОП — относительный риск, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭДО — энд-диастолический объем, ЭСО — эндсистолический объем.

Рукопись получена 21.10.2013

Принята к публикации 28.10.2013

In the first 5 days of L-carnitine therapy, there was a significant reduction in mortality in the main group of AMI patients.

In patients with stable angina, L-carnitine reduces the risk of all-cause mortality, repeat AMI, and ventricular arrhythmias. In patients with intermittent claudication, L-carnitine significantly increases the pain-free walking distance. This medication is well tolerated, with no registered major adverse effects.

Key words: L-carnitine, acute myocardial infarction, intermittent claudication.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 73–80

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.

медицины, не соответствующие ее критериям (главным образом из-за отсутствия двойных — слепых рандомизированных исследований с включением достаточного числа больных, с продолжительным сроком наблюдения). К подобным препаратам относится ряд известных в медицине биохимических субстанций — такие, как коэнзим Q₁₀, неотон, L-карнитин и другие.

Классическим образцом такого рода исследований может служить рандомизированное двойное слепое, перекрестное исследование [1], в котором больные со стабильной стенокардией (n=18) получали в течение 30 дней пропионил-L-карнитин. Исследовались результаты повторной нагрузочной пробы, давшие достаточно скромный, но все же положительный результат. В заключении авторы сообщают: “Похоже, что пропионил-L-карнитин оказывает эффект, подобный антиишемическому (antiischemic like effect) — возможно, за счёт своей метаболической активности”.

В нашем обзоре представлены исследовательские работы по применению в кардиологии L-карнитина, которые отличаются достаточной строгостью протокола и доказанностью достигнутых эффектов при лечении больных. Недостаточная концентрация этой субстанции в миокарде при экспериментальной ишемии миокарда была выявлена еще в 70–80-е годы прошлого века [2–4].

Известно, что карнитин — соединение, близкое к витаминам группы В. Биологической активностью обладает его L-изомер, или L-карнитин (левокарнитин), который частично образуется в организме и частично поступает с пищей. L-карнитин играет важную роль в выработке энергии в митохондриях. В условиях ишемии в митохондриях накапливается ацетилкоэнзим А, баланс которого со свободным коэнзимом А поддерживается за счет работы так называемого карнитинового челнока, транспортирующего ацильные остатки жирных кислот. L-карнитин контролирует скорость окисления длинно-цепочечных жирных кислот, выступая в качестве специфического кофактора, облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий. Он участвует в удалении их избытка из митохондрий, а затем и из цитоплазмы. Эти эффекты предупреждают развитие цитотоксического эффекта. Удаляя из митохондрий избыток ацильных групп, L-карнитин способствует образованию малонил-коэнзима А, который тормозит работу карнитинового челнока, тем самым в условиях ишемии он снижает скорость бета — окисления [5].

Клинические исследования с L-карнитином при остром инфаркте миокарда

Наиболее ранним и весьма продуктивным оказалось многоцентровое рандомизированное плацебо — контролируемое исследование CEDIM [6]. По замыслу авторов ставилась задача изучить на самых ранних стадиях развития ОИМ возможность предотвращения дилатации полости левого желудочка сердца с целью предупреждения постинфарктной ХСН, являющейся наиболее частой причиной летальных исходов.

В исследование было включено 472 больных ОИМ передней локализации. В основной группе после рандомизации оказалось 233, в контрольной — 239 больных. Лечение (стандартное + плацебо для больных контрольной группы; стандартное + L-карнитин для больных основной группы) начиналось в среднем через $12,7 \pm 7,17$ часов от начала болевого приступа. Тромболизис был произведен у 79% больных основной и 77% больных контрольной группы. Больные с ОИМ после 5 дней в/в вливания 9 г L-карнитина в последующем получали per os 6 г препарата в течение 1 года.

Следует обратить внимание на то, как в те времена лечились больные ОИМ в стационаре (табл. 1).

Напоминаем, что исследование проводилось в начале девяностых годов прошлого века и, как видно, оно разительно отличается от современных подходов к лечению. Так, ингибиторы АПФ получали 6,7% и 8,4% больных в основной и контрольной группе. Бета-блокаторы — 32,2% и 38,1% больных. Статины не применялись вовсе. Нитраты получали около 60% больных, что косвенно свидетельствует о значительном распространении стенокардии среди пациентов. Мы специально останавливаемся на этих вопросах, чтобы подчеркнуть роль L-карнитина в кардиопротекции при ОИМ в период, когда не применялись такие хорошо известные теперь препараты с отличными кардиопротективными свойствами как статины, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ/блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Следует также особо остановиться на отношении организаторов к выполнению эхокардиографического исследования. Оно было главным инструментом в оценке сохранности миокарда в процессе лечения и наблюдения. Применялась сложная система объективной оценки результатов ЭхоКГ, вплоть до того, что измеренные параметры стандартно отправлялись в специальную лабораторию, специализирующуюся на высококачественной оценке ультразвуковых параметров сердца.

Как видно из таблицы 2 и рисунка 1, у больных основной группы через 3 месяца терапии выявляются значительные преимущества в состоянии сердечной мышцы и её сократительной способности.

Объёмы сердца в конце диастолы и систолы у больных основной группы были на 16% и 15% меньше, чем у больных контрольной группы. Хорошо известно, что сердечная недостаточность развивается тем чаще и в большей степени выраженности, чем больше потеря кардиомиоцитов вследствие некроза [7, 8]. В процесс компенсации частичной утраты сократительной способности сердца вступает неповрежденная часть миокарда. Недостаточная сократимость миокарда компенсируется симпатической стимуляцией здоровой части миокарда. Работа в условиях тахикардии и усиления напряжения стенки левого желудочка сердца способствует растяжению миокардиальных волокон в неинфарцированной зоне сердца. Так начинается процесс ремоделирования левого желудочка после ИМ.

Поэтому авторы делают совершенно обоснованный вывод о том, что исследование CEDIM говорит о возможности предотвращения ремоделирования левого желудочка сердца после перенесённого ОИМ, если больной в ранние сроки острого периода болезни будет получать естественный биологический агент — L-карнитин. Уменьшение объёма некротизированной ткани в процессе развивающегося некроза и сохранение большего количества кардиомиоцитов ведёт к сохранению функциональной способности

Таблица 1

Медикаментозная терапия больных перед выпиской из стационара

Лекарства	L-карнитин количество больных (%)	Плацебо количество больных (%)
Дигиталис	24 (10,3)	23 (9,6)
Мочегонные	40 (17,2)	44 (18,4)
Антиагреганты	163 (70)	167 (69,9)
Антикоагулянты	65 (27,9)	63 (26,4)
Ингибиторы АПФ	16 (6,9)	20 (8,4)
Бета-блокаторы	75 (32,2)	91 (38,1)
Нитраты	137 (58,8)	142 (59,4)
Антагонисты кальция	59 (25,3)	56 (23,4)
Антиаритмики	19 (8,2)	11 (4,6)

Таблица 2

Величина увеличения энддиастолического объема (ЭДО) и эндсистолического объема (ЭСО) и фракции выброса (ФВ) левого желудочка сердца к концу первого года наблюдения

	L-карнитин	Плацебо	P
12 месяцев	n=176	n=172	
ЭДО (ml)	19,1± 2,7	28,5± 3,1	0,02
ЭСО (ml)	29,0± 3,9	39,9± 4,2	0,05
ФВ (%)	- 5,0± 1,2	- 5,6± 1,2	0,70

сердца и предотвращению развития в последующем ХСН [9]. В рассматриваемом исследовании случаи ХСН развились у 1,7% больных основной и у 4,2% — контрольной группы.

Это означало, что у больных, получивших L-карнитин, было частично предотвращено постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца, которое является основой возникновения ХСН и, возможно, гибели от нее. Это тем более важно, что к окончанию исследования CEDIM [6] еще не пользовались ингибиторами АПФ и не были известны результаты исследования SAVE, показавшего, что именно вследствие применения ингибитора АПФ у больных с ХСН произошло предотвращение ремоделирования левого желудочка сердца, удалось снизить постинфарктную СН и летальность от нее.

Видно, что на всех сроках исследования (за исключением первичного) показатели энддиастолического и эндсистолического объемов левого желудочка сердца достоверно ниже у больных, получавших L-карнитин на протяжении 12 месяцев. Этот факт является наиболее сильным аргументом в пользу утверждения доказанности предотвращения патологического ремоделирования сердца у больных с первичным передним ИМ с подъемом сегмента ST под влиянием L-карнитина.

Следовательно, исследование CEDIM [6] практически было первым, показавшим, что добавление к терапии больных с острым передним ИМ естественной субстанции — L-карнитина — эффективно

защищает сердце от дегенеративных изменений, ведущих к ХСН и смерти.

Заслуживает внимания исследование по применению L-карнитина при ОИМ, выполненное индийскими авторами [11]. Практически это исследование выполнялось в то же время, что и исследование CEDIM итальянских авторов. Кроме того, это исследование представляет интерес тем, что включенные в него больные ОИМ пользовались гораздо меньшей дозой L-карнитина — 2 г/в день per os., а общий срок наблюдения за больными авторами ограничились 28 днями. В остальном исследование выполнено достаточно строго: рандомизированное, двойное слепое, плацебо — контролируемое. Число включенных в исследование больных — 51 в группе карнитина, 50 — в группе плацебо. Исследовали в динамике миокардиальные ферменты, пероксидазы липидов (т.е. показатели перекисного окисления), повторно производили суточное мониторирование ЭКГ для изучения нарушений ритма. Ставилась задача выявить влияние карнитина на величину некроза миокарда (по динамике креатинина и МВ креатинкиназы).

Для этого забор крови на ферменты миокарда производился через каждые 4 часа в первый, через 6 часов — во второй, далее — 1 раз в день в последующие 8 дней. Кроме того, исследовали динамику шкалы QRS ЭКГ. При поступлении в стационар разницы между 2 группами больных по исследуемым параметрам не обнаружено, включая прием медикаментов до поступления в стационар.

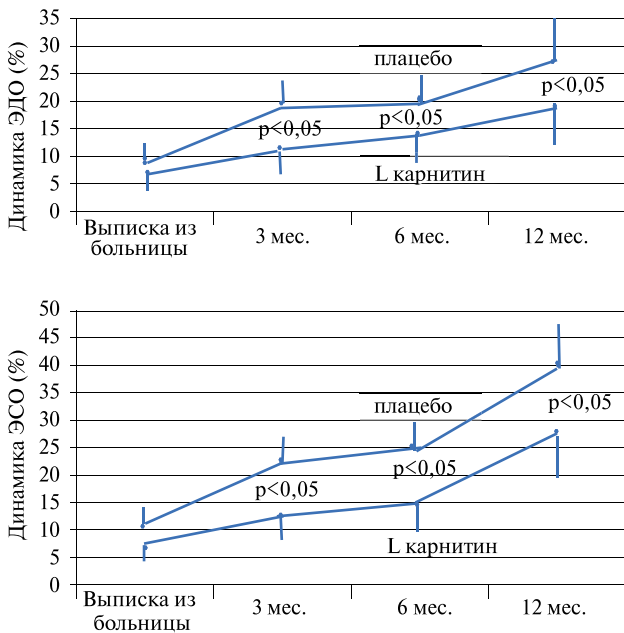


Рис. 1. Динамика энддиастолического (верхняя часть рисунка) и эндсистолического (нижняя часть рисунка) объемов сердца у больных групп плацебо и L-карнитина в течение 12 месяцев.

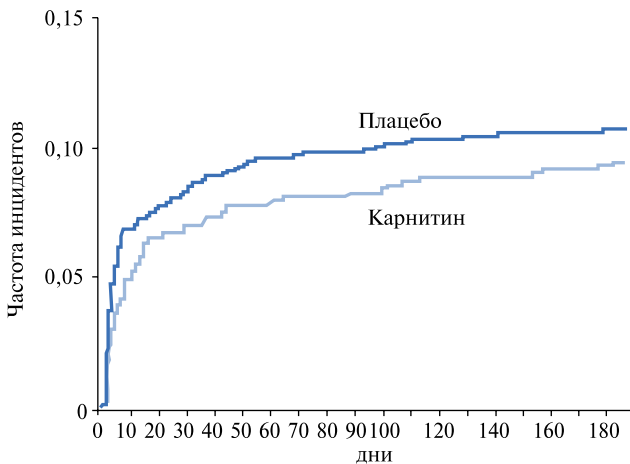


Рис. 2. Кривые летальности больных основной и контрольной групп в исследовании CEDIM-2 [10].

С первого дня поступления больные получали либо плацебо, либо 2 г/день L-карнитина в течение 28 дней в дополнение к стандартной терапии. Мониторировались уровни миокардиальных ферментов, показатели перекисного окисления липидов.

К 28-му дню объем некротизированного миокарда был достоверно меньше у получавших L-карнитин ($7,4 \pm 1,2$ vs $10,7 \pm 2,0$), индекс QRS был значительно снижен по сравнению с показателями больных контрольной группы. Было обнаружено, что в группе получавших карнитин, величина некроза миокарда досто-

верно ($p < 0,01$) была меньше, индекс шкалы QRS ЭКГ был также достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в группе плацебо. Величины аспартат-трансферазы, лактат дегидрогеназы, липидпероксидазы также были достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе плацебо. Клинические данные были достоверно лучше по таким показателям как частота приступов стенокардии (снижение относительного риска (ОР) на 51%), ухудшение функции сердца (снижение ОР на 35%), наличие аритмии (снижение ОР на 51%), повторный ИМ (снижение ОР на 44%) и общее число кардиальных осложнений (снижение ОР на 40%). Лактатдегидрогеназа через 6–7 дней болезни возрастала достоверно реже, чем у больных на плацебо. Клинические показатели были благоприятнее у получавших L-карнитин, чем плацебо. В частности, стенокардия отмечалась в 17,6% vs 28%, соответственно у больных основной и контрольной группы; больных с тяжелыми функциональными классами (III–IV ФК ХСН) и расширением полости левого желудочка было соответственно 23,4% vs 36,6%, с аритмиями – 13,7% vs 28%. Общее количество серьезных сердечно-сосудистых событий наблюдалось в 15,6% vs 26%, соответственно.

Таким образом, эта работа [11], законченная в 1996 г., показала, что при наблюдении в течение 28 дней у больных ОИМ, получавших весьма умеренную дозу L-карнитина (2 г/день per os) было достоверно установлено уменьшение ЭКГ — признаков поражения миокарда, уменьшение активности перекисного окисления липидов, и, главное, значительное улучшение течения ОИМ (почти в 2 раза меньшее число серьезных кардиальных осложнений).

Особенностью работы авторов явилось то, что больным назначали самую меньшую дозу L-карнитина (2 г/день per os). Обращает также на себя внимание то обстоятельство, что больные наблюдались короткий период времени (28 дней).

Грузинские авторы [12] провели с L-карнитином исследование почти по протоколу исследования CEDIM (1995). Под их наблюдением находились 2 группы больных ОИМ передней локализации, рандомизированных в группу L-карнитина (по 3 г в/в 3 раза в день в течение первых 5 дней, далее — по 2 г 2 раза в день per os в течение 180 дней) и группу плацебо.

Изучали динамику сердечных ферментов, ФВ левого желудочка, клинические осложнения и исходы. Рандомизация больных происходила в течение 24 часов в сутки в специальном центре по телефону. В группе карнитина было 45, в группе плацебо — 53 больных.

Число умерших в течение наблюдения составило 9,7% в группе карнитина, 12,35 — в группе плацебо; ($p < 0,05$).

Повторные ИМ + смерть в группе получавших карнитин случались реже на 15,7%, чем в группе плацебо. Развитие СН произошло на 43,7% реже, чем

в группе плацебо (к сожалению, авторы не представили сведений о достоверности различий).

Иначе говоря, это исследование методически было хорошо организовано и окончилось недвусмысленным положительным результатом — достоверным снижением 6-месячной общей летальности, случаев ИМ + смерть и развития СН на значительный процент при применении L-карнитина.

Группа авторов [10] организовала крупное современное исследование CEDIM-2, полностью соответствующее стандартам доказательной медицины. По протоколу исследования оно практически повторяет протокол исследования CEDIM от 1995г [6]. Поэтому авторы позволили себе придать своему исследованию название CEDIM-2, хотя эти два исследования выполнены абсолютно разными группами исследователей и в совершенно разных медицинских учреждениях. Исследование CEDIM выполнено в Нидерландах, а исследование CEDIM-2 — в Италии. Оно было рандомизированным, двойным — слепым, многоцентровым, плацебо контролируемым. При запланированном включении в исследование 4000 больных ОИМ исследование было приостановлено после включения 2300 больных в связи с несоблюдением предполагавшихся сроков включения больных. Тем не менее, 2300 больных ОИМ, прослеженных в течение

6 мес., представляют серьезный материал для анализа.

Первичной целью исследования являлось изучение частоты летальных исходов, развитие ХСН, вторичная цель — изучение летальности в первые 5 дней наблюдения в рандомизированных группах больных, дополнительно к стандартной терапии получавших в первые 5 суток либо плацебо, либо 9,0 г L-карнитина в/в, далее по 4 г/день внутрь в течение 6 месяцев. В контрольной группе больные получали плацебо. Рандомизация производилась по телефону централизованно. Участвовали в исследовании 153 медицинских центра (один центр выбыл из исследования в начале работы, включив 1 больного, который не был включен в статистический анализ). По антропометрическим данным, клиническим, анамнестическим данным больные двух групп (1168 — на L-карнитине, 1162 — на плацебо) были равноценны. Поступление больных в стационар происходило через 5,3 и 5,26 часов от начала приступа. Тромболизис был произведен 76,9% больных в основной и 78,0% в контрольной группе больных. Внутрикoronарное вмешательство — в 11,9% и 10,9% случаев.

За 6 месяцев в основной и контрольной группах (рис. 2) летальный исход наступил у 67 и 75 больных, соответственно. Разница в летальности между двумя группами за весь период наблюдения была недоста-

Элькар®
левокарнитин
Раствор для инъекций



**Энергетическая
реанимация
клеток**

- ◆ Снижает на 39% риск ранней смертности при ОИМ^[1]
- ◆ Снижает летальность пациентов с кардиогенным шоком до 22,2%^[2]
- ◆ Эффективен для вторичной профилактики у пациентов с ОИМ^[3]:
 - на 27% снижает шанс смерти от любых причин
 - на 40% снижает риск развития стенокардии
 - на 65% снижает риск возникновения желудочковых аритмий



[1] - Тарантини Г. и др. CEDIM 2 // PKЖ 2011 № 4 (90): 77-84
 [2] - Corbucci GG, et al. // Int J Clin Pharmacol Res. 1993;13(2): 87-91
 [3] - Dinicolantonio JJ et al. // Mayo Clin Proc. 2013 Apr 15: 1-8

верна и составила 12% ($P=0,26$). Тем не менее летальность за первые 5 дней была достоверно ниже в основной группе (2,3% vs 3,8%, $P<0,041$). Лечение L-карнитином не было отменено ни одному больному. Как видим, в исследовании получено достоверное снижение ранней смертности в госпитальный период и достоверное снижение смертности в течение 6 месяцев.

Следует отметить, что по предварительным расчетам для получения достоверных различий в достижении первичной конечной точки — снижения летальности в течение 6 месяцев на 20% — необходимо было включить в исследование не менее 4000 больных ОИМ. За период с 24 июня 1997г по 15 декабря 2002г всего в исследование было включено 2330 больных, т.е. расчетная мощность исследования не была достигнута в связи с тем, что темп включения больных в исследование не соответствовал требованиям протокола. Наблюдательным комитетом было решено прекратить исследование досрочно. Следует обратить внимание на кривые выживаемости больных, представленные на рисунке 2. Их расхождение начинается буквально после 5–6 дней. Дистанция между кривыми (в процентном отношении) на протяжении всего срока наблюдения достаточно ощутима; по крайней мере, нет тенденции к их слиянию.

Тем не менее, исследование CEDIM-2 [10] при всей его незавершенности по организационным причинам имеет вполне положительный результат — снижение уровня летальности в течение 5 дней от момента госпитализации при добавлении L-карнитина к стандартной терапии ОИМ в сравнении с добавлением плацебо. Возможно также, что после прекращения введений L-карнитина внутривенно по 9 г/сутки, его дальнейшее назначение в дозе 4 г/день, принимаемых per os, оказалось недостаточным для проявления полного эффекта лечения [10].

Метаанализы исследований L-карнитина

DiNicolantonio JS [13, 14] из клиники Mayo (США) произвели отбор и системный анализ статей, посвященных применению L-карнитина во вторичной профилактике у коронарных больных. У авторов были строгие требования к рассматриваемым ими статьям. Из 153 статей, включенных в первичный анализ, оказались годными для окончательного анализа лишь 13.

Исследования были контролируемые, рандомизированные. В контрольных группах больные получали плацебо или обычное лечение. Обе группы больных получали одинаковую базисную терапию, не имели существенных различий по антропометрическим и основным медицинским параметрам. Срок наблюдения колебался в пределах 0,7–12 месяцев.

В 11 статьях были представлены сведения, годные для получения летальности под влиянием L-карнитина в сравнении с плацебо или контролем ($N=3579$ больных). Общая летальность под влиянием L-карнитина оказалась достоверно сниженной на 27% ($p<0,001$).

В 5 статьях ($n=829$) изучали частоту повторных инфарктов миокарда. Снижение частоты повторных инфарктов миокарда имело место в 22% случаев, но разница между группами оказалась недостоверной ($p=0,45$). У 261 больного ИБС авторы исследовали влияние L-карнитина на частоту приступов стенокардии. Имело место 40%-е снижение частоты приступов ($p<0,0001$).

Особое внимание уделено применению L-карнитина у больных ОИМ с СН. В 7 работах, посвященных этому вопросу, установлена лишь слабая тенденция к сокращению этого осложнения (–15%, $p=0,20$). В статье не представлены дозы назначавшегося L-карнитина. Тем не менее, в обсуждении указывается, что минимальная эффективная доза препарата 2 г/день, а оптимальная — 6,0–9,0 г/день.

Таким образом, этот мета-анализ статей [13], включенных в исследование по изучению эффекта L-карнитина в сравнении с плацебо или с обычным лечением, показал достаточную эффективность препарата в предотвращении серьезных последствий ИБС после перенесенного ОИМ. Установлено, что L-карнитин снижает на 27% ($p<0,001$) общую смертность, уменьшает частоту желудочковых нарушений ритма на 65% ($p<0,001$), не оказывает достоверного влияния на повторность инфаркта миокарда (20%, $p=0,40$) и значительно снижает частоту развития приступов стенокардии (40%, $p<0,0001$).

Переносимость препарата была хорошей; не было случаев его отмены. Заканчивают авторы свою статью призывами к организации более крупного “достойного” рандомизированного исследования [13].

Переменяющаяся хромота и L-карнитин

В 2013г [14, 15] произвели обзор статей, посвященных применению L-карнитина при перемежающейся хромоте. В анализ включали рандомизированные исследования. Качественную оценку статьям давали по шкале Jadal. Среди первоначально отобранных 40 статей 23 были исключены из-за несоответствия критериям включения.

Больные основной группы на фоне стандартной терапии, обязательной для контрольной и основной групп, получали L-карнитин в дозе 300–2000 мг в течение 90 дней. В 7 исследованиях изучали динамику расстояния, проходимого без боли и общее проходимое расстояние. Под влиянием лечения препаратом установлена прибавка расстояния, проходимого без боли и общего проходимого больным расстояния на 71–135 м.

В 22 других исследованиях длительностью до 1 года лечения 600–3000 мг L-карнитина ($n=485$ больных) было установлено, что под влиянием лечения в 7 из 8 рандомизированных исследований обнаружено статистически достоверное увеличение проходимого без боли расстояния на 31–54 м и общего расстояния — на 9–86 метров.

В 4 других перекрестных исследованиях установлено увеличение безболевого расстояния ходьбы на 23–132 м и общей проходимой дистанции на 104 м.

Авторы установили также, что внутривенное введение препарата более эффективно, чем употребление его per os и что терапевтический эффект выражен больше у больных с тяжелой перемежающейся хромотой.

Таким образом, это исследование дает возможность считать, что по результатам мета — анализа получены доказательства эффективности L-карнитина при перемежающейся хромоте — класс доказательности А: применение L-карнитина при периферическом атеросклерозе, протекающем с перемежающейся хромотой, достоверно увеличивает расстояния, проходимые больными.

Отечественные исследования

Семиголовский Н. Ю. и соавт. [16] применили в пилотном исследовании внутривенное введение препарата L-карнитина отечественного производства (Элькар, компания “ПИК-ФАРМА”) при остром инфаркте миокарда. Ставилась задача выяснить возможную эффективность парентального введения элькара в первые 5 дней ОИМ передней локализации с низкой фракцией выброса (<40%) для воздействия на функцию миокарда левого желудочка. В динамике в первые и на 5–7-е сутки ИМ у больных определяли ФВ левого желудочка по Simpson и активность тропонина I, КФК, МВ-КФК. В основной группе было 35, в контрольной — 24 больных ОИМ. Группы были идентичны по антропометрическим и основным медицинским параметрам за исключением несколько большего процента больных с повторным ИМ в основной группе ($p < 0,05$).

Как показал анализ, средняя продолжительность пребывания в отделении реанимации у больных, получавших элькар, имела тенденцию к снижению по сравнению с контрольной, а ФВ ЛЖ у них ускоро нарастала к 5–7 м суткам введения препарата по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы (с $35,5 \pm 0,9$ до $45,4 \pm 1,2\%$ против $35,8 \pm 0,7$ до $40,1 \pm 0,9\%$; $p < 0,05$). Выявлен дозо-зависимый эффект элькара — положительная достоверная корреляция суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с повторно определенной на 5–7-е сутки заболевания ФВ ЛЖ ($r = 0,67$; $p < 0,05$).

Что касается механизмов фармакологического защитного действия элькара, то по результатам исследования можно предположить наличие у него кардиопротективного, мембраностабилизирующего свойств. Активность всех изучавшихся ферментов крови (тропонин I, КФК, КФК-МВ) у лиц основной группы в динамике была во всех случаях достоверно ниже, чем у больных контрольной. Меньшее повреждение кардиомиоцитов (по быстрой и выраженной динамике показателей миокардиальных ферментов, по

более высоким показателям функциональной способности левого желудочка сердца), произошедшее за первую неделю от начала ОИМ, свидетельствует о весьма позитивном влиянии элькара на больных ОИМ с выраженной дисфункцией сердца. За период наблюдения скончались 2 и 1 больной в контрольной и основной группе, соответственно.

Практически это первое исследование в России, выявившее положительное влияние L-карнитина на миокард при ОИМ. Эти данные обнадеживают нас. Конечно, было бы вполне естественно после этого пробного исследования организовать и выполнить рандомизированное многоцентровое исследование с применением препарата не только в остром периоде, но и в последующие месяцы. В случае положительного результата за счет дополнительного эффекта метаболической терапии (L-карнитина) нам удалось бы значительно улучшить течение ОИМ, уменьшить повторные госпитализации и, возможно, отдаленную летальность при этом заболевании.

Оценивая в целом результаты работ по применению L-карнитина при ОИМ, мы убедились в том, что добавление L-карнитина к стандартной терапии оказалось успешным как в первые 5 дней заболевания (острейший и острый период заболевания), так и в раннем (первый месяц заболевания) и в более отдаленном периоде болезни (6–12 месяцев). Минимально эффективная доза препарата — 2 г/день. Следует отметить, что выявлен дозо-зависимый эффект действия L-карнитина, а также зависимость этого эффекта от способа введения препарата (лучший эффект при внутривенном введении препарата в первые 5–10 дней болезни).

Особого внимания заслуживает тот факт, что ни в одной статье не выявлена непереносимость L-карнитина и какие-либо (даже незначительные) осложнения.

Заключение

В приведенном нами обзоре использовались клинические исследования и мета-анализы, соответствующие критериям доказательной медицины. Анализ показывает, что L-карнитин является важной биологической субстанцией, принимающей активное участие в тканевом дыхании (как участник цикла Кребса) в энергообразовании в митохондриях клеток и в регулировании окисления свободных жирных кислот.

В условиях ишемии или некроза миокарда введение экзогенного L-карнитина в виде лекарственного средства приводит к уменьшению потери кардиомиоцитов и предотвращению ремоделирования левого желудочка сердца, являющегося предиктором развития ХСН и, возможно, преждевременной гибели больного.

Кардиопротективный эффект препарата проявляется уже в первые 5 дней от начала ОИМ при условии

его раннего назначения в дозе до 9 г внутривенно ежедневно.

При продолжении лечения до 12 месяцев (прием препарата *per os* в дозе от 2,0 г до 4,0 г (день) кардиопротективный эффект нарастает (о чем свидетельствует достоверное снижение летальных случаев в группе больных, принимавших препарат, в сопоставлении с больными контрольной группы (снижение относительного риска общей смертности на 27%, желудочковых нарушений ритма сердца на 65%, снижение частоты развития приступов стенокардии на 40%).

При лечении больных стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и перемежающейся хромотой наблюдали увеличение проходимого больными расстояния до появления боли в ногах на 71–135 м, а также увеличение общего расстояния ходьбы.

Имеются обнадеживающие результаты применения отечественного препарата L-карнитина (Элькар, компания “ПИК-ФАРМА”) при остром инфаркте миокарда.

Приведенные сведения заслуживают пристального внимания, но последних явно недостаточно, чтобы врачи широко могли использовать их в клинической практике.

Все цитировавшиеся авторы считали, что имеется необходимость в организации “достойных” исследований по применению L-карнитина при ОИМ, инсульте головного мозга и при других сердечно-сосудистых заболеваниях (стабильная стенокардия,

периферический атеросклероз, ХСН). Под “достойными” понимаются исследования рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые с достаточным (по статистическим расчетам) количеством включаемых больных в зависимости от ожидаемой эффективности по снижению основных конечных точек. Напоминаем, что при выполнении незавершенного исследования CEDIM-2 [10] расчеты показали, что для получения 20%-ной достоверной разницы между основной и контрольной группами по снижению смертности при наблюдении больных в течение 6 месяцев, было необходимо включить в исследование 4000 больных ОИМ. Также представляется сомнительным, что найдется еще один спонсор для проведения дорогостоящего крупномасштабного клинического исследования по влиянию на прогноз такой молекулы как L-карнитин, которая широко используется во всем мире и не подлежит патентной защите.

Лечение больных ОИМ находится под тщательным контролем международных, региональных и национальных обществ. Без их участия в решении данного вопроса широкое внедрение метаболических препаратов типа L-карнитина невозможно.

Ключевые фигуры в кардиологическом сообществе должны пробудить внимание инвесторов, специалистов, национальных кардиологических обществ к решению данной проблемы. Эффективное решение ее даст возможность улучшить лечение ОИМ и других серьезных заболеваний, снизить летальность и возможность развития ХСН.

Литература

- Cherchi A., Lai C., Onnis E., et al. Propionyl carnine in stable effort angina. *Cardiovasc Drugs Ther.*, 1990; Apr; 4 (2):481–6.
- Shug A.L., Thomsen J.H., et al. Changes in tissue levels of carnine and metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch. Biochem. Biophys.* 1978; 187, (1):25–33.
- Opie L.H. Role of carnine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979; 97:375–88.
- Spagnoli L.G., Corsi M., Villaschi S., et al. Myocardial carnine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1419–20.
- Astashkin E.I., Glezer M.G. Role of L-carnine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system. *Cardiology and cardiovascular surgery*, 2012, 6,2:58–65. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2012, 6,2:58–65).
- Iliceto S., Scrutinio D., Bruzzi P., et al. Effects of carnine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26 (2):380–7.
- White H.D., Norris R.M., Brown M.A., et al. Left ventricular dysfunction and — systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76:44–51.
- Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79:441–4.
- Rebui A.G., Schiavoni G., Amico C.M., et al. Beneficial effect of L-carnine in the reduction of necrotic area in acute myocardial infarction. *Drugs Exp Clin Res* 1984; 10: 219–223.
- Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzi P., et al. Metabolic Treatment with L-carnine in Acute Anterior ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology* 2006, 106:215–23.
- Singh R.B., Niaz M.A., Agarwal P., et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnine in suspected acute myocardial infarction. *Postgrad MedJ* 1996; 72:45–50.
- Kobulia B., Chapichadze Z., Andriadze G., et al. Effects of carnine on 6-Month Incidence of Mortality and Heart Failure in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Annals of biomedical research and education.* 2002; 2, 3:240–2.
- DiNicolantonio J. J., Lavie C.J., Fares H., et al. L-carnine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin. Proc* 2013; 1–8.
- Delaney C.L., Spark J.L., Thomas J., et al. A systematic review to evaluate the effectiveness of carnine supplementation in improving walking performance among individuals with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013; Mar 15. p: S0021–9150 (13) 00179–2.
- Brass E.P., Koster D., Hiatt W.R., et al. A systematic review and meta-analysis of propionyl-L-carnine effects on exercise performance in patients with claudication. *Vase Med.* 2013 Feb; 18 (1):3–12.
- Semigolovskiy N. Yu., Vertsinskiy E. K., Azanov B. A. et al. Experience application of infusion of the domestic product of the left-carnine deficiency syndrome small release of patients with acute myocardial infarction. *Bul. Bakulev them. A. N. Bakuleva RAMS* 2012; 3:69–72. Russian (Семиголовский Н. Ю., Верцинский Е. К., Азанов Б. А. и др. Опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Бюлл НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН* 2012; 3:69–72).

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Мелехов А. В., Рязанцева Е. Е.

Артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), являющимся важным фактором риска развития тяжелых, нередко фатальных осложнений. Предотвращение ССЗ у пациентов с АГ представляет собой комплексную задачу, которая включает в себя не только необходимость снижения АД, но и воздействие на дополнительные ФР. В ходе исследования HOT впервые была предпринята попытка изучить, какое влияние оказывает назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) пациентам с АГ на развитие ССЗ. В результате было показано, что аспирин снижал риск развития больших сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный ОИМ, нефатальный ОНМК, сердечно-сосудистая смерть) на 15% ($p=0,03$) и инфарктов миокарда на 36% ($p=0,02$). Для того, чтобы внедрить результаты HOT в клиническую практику, было проведено дополнительное исследование (субанализ). Это исследование показало, что достоверное преимущество терапии АСК наблюдалось в подгруппе пациентов с уровнем креатинина более 150 мкмоль/л. Результаты исследования HOT и, в частности, его субанализа уже были включены в обновленные рекомендации по лечению АГ.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 81–87

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, первичная профилактика, сердечно-сосудистые осложнения, исследование HOT.

Acetylsalicylic acid in primary prevention among patients with arterial hypertension

Melekhov A. V., Ryazantseva E. E.

Arterial hypertension (AH) remains one of the most prevalent cardiovascular diseases (CVD) and is an important risk factor of severe, often fatal complications. CVD prevention in AH patients is a complex task, including not only blood pressure reduction, but also targeting additional risk factors. The HOT study was the first attempt to assess the effects of acetylsalicylic acid (ASA) on CVD risk in AH patients. It was shown that ASA reduced the risk of major cardiovascular events (non-fatal acute myocardial infarction (MI), non-fatal stroke, and cardiac death) by 15% ($p=0,03$). The risk of MI was reduced by 36% ($p=0,02$). In order to implement the HOT study results in the clinical practice, additional data analyses were performed, which demonstrated that ASA benefits were the most pronounced in patients with creatinine levels >150 mmol/l. The evidence from the HOT study, including the

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия.

Мелехов А. В.* — к.м.н., доцент, Рязанцева Е. Е. — ординатор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
avmelekhov@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, АД — артериальное давление, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ОИМ — острый инфаркт миокарда, АПА — атеросклероз периферических артерий, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕОГ — Европейское общество гипертензии, ЕОА — Европейское общество атеросклероза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор (ы) риска, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation, АСК — ацетилсалициловая кислота, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Рукопись получена 11.10.2013

Принята к публикации 21.10.2013

subgroup analysis results, has been included in the latest guidelines on AH management.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 81–87

Key words: acetylsalicylic acid, arterial hypertension, essential arterial hypertension, primary prevention, cardiovascular complications, HOT study.

Hospital Therapy Department No. 2, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.

Истинную распространенность артериальной гипертензии (АГ) оценить сложно, по разным оценкам она составляет 30–45% в общей популяции с тенденцией к увеличению с возрастом. Согласно обновленным рекомендациям по лечению АГ Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) от 2013г, на протяжении последних десятилетий были отмечены положительные изменения в уровне среднего артериального давления (АД) в различных странах, однако стойкой тенденцией к уменьшению его значений зафиксировано не было [1].

Недостаток информации о частоте и выраженности АГ стал причиной использования так называемых “суррогатов” для оценки распространенности АГ [2]. Считается, что одним из наиболее информативных “суррогатов” является смерт-

ность от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), так как на данный момент АГ является наиболее значимым состоянием, на фоне которого развивается инсульт. Была доказана сильная корреляция между распространенностью АГ и смертностью от ОНМК [3]. При оценке всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) смертности от инсульта было выявлено, что в странах Западной Европы последнее время наблюдается тенденция к уменьшению распространенности АГ в отличие от стран Восточной Европы, где отмечен отчетливый рост количества смертей от ОНМК [4].

Таким образом, в настоящее время АГ остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), которое само по себе служит

весомым фактором риска развития тяжелых, нередко фатальных осложнений.

Высокое АД, как причина развития серьезного поражения сердечно-сосудистой системы и почек, было описано в большом числе крупных обсервационных исследований. Эти данные были подробно освещены в клинических рекомендациях Европейского Общества Кардиологов (ЕОК), начиная с первых изданий [5, 6]. Офисное АД (АД, измеренное на приеме у врача или в стационаре) находится в прямой взаимосвязи с частотой развития многих сердечно-сосудистых событий (ССС), в т.ч. ОНМК, острого инфаркта миокарда (ОИМ), внезапной смерти, сердечной недостаточности и атеросклероза периферических артерий (АПА), а также выраженной почечной недостаточности [7, 8]. Эта взаимосвязь сохраняется во всех возрастных и этнических группах [9, 10].

Развитие осложнений у пациентов с АГ наблюдается как на фоне высоких цифр АД, так и при

относительно низких цифрах (систолическое АД (САД) 110–115 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) 70–75 мм рт.ст.). Было показано, что у лиц старше 50 лет САД имеет большее прогностическое значение, чем ДАД [11]. Кроме того, пульсовое АД имеет дополнительное значение у пожилых людей, а пациенты с изолированной систолической АГ имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [1].

Необходимо отметить, что большее значение в определении риска осложнений и прогноза пациентов имеют амбулаторные значения АД (самостоятельное измерение АД и суточное мониторирование АД по Холтеру), так как они более объективно отражают истинный уровень АГ пациента в условиях его привычного образа жизни.

Связь АД с заболеваемостью и смертностью от ССЗ сильно варьирует в зависимости от наличия дополнительных факторов риска. Огромное значение имеют метаболические расстройства (нарушения

Таблица 1

Влияние сочетания факторов риска на 10-летнюю вероятность развития сердечно-сосудистых событий

Возраст	Пол	Общий холестерин (ммоль/л)	САД (мм рт.ст.)	Курение	Риск, %
60	Ж	8	120	Нет	2
60	Ж	7	140	Да	5
60	М	6	160	Нет	8
60	М	5	180	Да	21

Таблица 2

Исследование HOT — частота развития сердечно-сосудистых событий в группах АСК и плацебо

Вид события	Число событий	События/1000 пациенто-лет	p	Относительный риск (95% ДИ)
Большие ССС				
АСК	315	8,9	0,03	
Плацебо	368	10,5		0,85 (0,73–0,99)
Большие СС, в т.ч. бессимптомный ОИМ				
АСК	388	11,1	0,17	
Плацебо	425	12,2		0,91 (0,79–1,04)
ОИМ				
АСК	82	2,3	0,002	
Плацебо	127	3,6		0,64 (0,49–0,85)
ОИМ, в т.ч. бессимптомные				
АСК	157	4,4	0,13	
Плацебо	184	5,2		0,85 (0,69–1,05)
ОНМК				
АСК	146	4,1	0,88	
Плацебо	148	4,2		0,98 (0,78–1,24)
Сердечно-сосудистая смертность				
АСК	133	3,7	0,65	
Плацебо	140	3,9		0,95 (0,75–1,2)
Общая смертность				
АСК	284	8	0,36	
Плацебо	305	8,6		0,93 (0,79–1,09)

углеводного, липидного обмена, гиперурикемия), тесно связанные с АГ [1].

На протяжении длительного времени рекомендации по лечению АГ были направлены на снижение цифр АД, что считалось единственной или одной из главных целей, определяющих как необходимость, так и вид выбранной терапии. Этот подход был основан на том, что снижение АД само по себе, вне зависимости от того, какими методами оно достигнуто, позволяет в значительной степени уменьшить риск ССС. Однако в 1994г ЕОК, Европейское общество гипертензии (ЕОГ) и Европейское общество атеросклероза (ЕОА) разработали рекомендации по профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) в клинической практике. В них было отмечено, что всем пациентам должны проводиться мероприятия по предотвращению ИБС и ее аналогов в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском (ССР). В настоящее время этот подход принят повсеместно и включен в рекомендации ЕОК по лечению АГ 2003, 2007, 2013гг [1, 5, 6]. Эта концепция основана на том факте, что лишь небольшая доля пациентов с АГ имеет изолированное повышение АД — основная масса больных имеет дополнительные факторы ССР. Кроме того, при наличии сопутствующей патологии АД и другие факторы ССР могут взаимно усиливать друг друга, при этом итоговый ССР будет больше суммы рисков при каждом из состояний. В результате, у пациентов с высоким ССР стратегия гипотензивной терапии может сильно отличаться от лиц с низким риском. Таким образом, терапевтический подход должен быть основан как на определении степени повышения АД, так и на оценке общего ССР [1].

Определение степени общего ССР не составляет трудностей в отдельных популяциях пациентов, в т.ч. с анамнезом ССЗ, сахарным диабетом, врожденным пороком сердца или при наличии одного из факторов риска (ФР). При всех описанных состояниях ССР оценивается как высокий или очень высокий, что требует интенсивных мероприятий по снижению риска. Однако большое количество пациентов с АГ нельзя отнести ни к одной из указанных категорий. В таких случаях для определения ССР требуется использование специальных моделей [1].

На основании больших европейских когортных исследований была разработана модель SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Эта общеизвестная модель позволяет установить риск смерти от ССЗ в течение 10 лет и включает в себя оценку возраста, пола, курения, уровня общего холестерина и САД [12]. В таблице 1 приведены примеры, из которых видно, что в зависимости от комбинации этих факторов люди одного возраста могут иметь принципиально разный прогноз.

Отдельное внимание при оценке ССР следует уделять выявлению поражения органов-мишеней, так как возникающие при АГ бессимптомные нарушения



Уникальная низкодозовая комбинация АСК и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния снижает ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка*
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам:
 - ацетилсалициловая кислота 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг
 - ацетилсалициловая кислота 150 мг + магния гидроксид 30,39 мг



* РМЖ, Т 17, №9, 2009 г., Верткин А. Л. «Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов АСК у пациентов с ИБС» с. 1–6.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата. Показания к применению: профилактика ССЗ при наличии факторов риска, тромбоза кровеносных сосудов, тромбоэмболии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность (I и III триместры); период лактации; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть. **Первичная профилактика ССЗ:** при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, АГ, ожирение, курение, пожилой возраст) – 1 таблетка 150 мг в первые сутки, затем по 1 таблетке 75 мг 1 раз в сутки. **Профилактика повторного инфаркта миокарда, тромбоза и тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах** – 1 таблетка, содержащая АСК в дозе 75–150 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие:** аллергические реакции, тошнота, изжога, болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, повышение кровоточивости. **С осторожностью:** при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. **Полная информация по препарату в инструкции по медицинскому применению.**
ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, тел./факс +7 (495) 933 5511. Рег. уд. П № 013875/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: сентябрь 2013 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Таблица 3

Исследование HOT — частота геморрагических осложнений в группе АСК и плацебо

	АСК (n=9399)	Плацебо (n=9391)	Отношение рисков, p
Фатальные кровотечения			
Всего	7	8	
Желудочно-кишечные	5	3	
Внутричерепные	2	3	
Другие	..	2	
Нефатальные кровотечения			1,8, p<0,01
Всего	129	70	
Желудочно-кишечные	72	34	
Внутричерепные	12	12	
Носовые	22	12	
Другие	23	12	
Малые кровотечения			1,8, p<0,01
Всего	156	87	
Желудочно-кишечные	30	18	
Пурпура	66	24	
Носовые	45	25	
Другие	15	20	

Таблица 4

Распределение пациентов в исследовании HOT в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска и наличия других факторов риска

Группы риска	Количество пациентов (%)
Низкий риск	0
Умеренный риск	9400 (50%)
Высокий риск	3795 (20,2%)
Очень высокий риск	5596 (29,8%)
Женский пол	8883
Старше 65 лет	5987
Курящие	2983
Общий холестерин >6,8 ммоль/л	4380
Креатинин >150 ммоль/л	1367
Сахарный диабет	1501
Установленная ИБС	3080
САД: <160 мм рт.ст.	4675
160–180 мм рт.ст.	10001
>180 мм рт.ст.	4114
ДАД: <104 мм рт.ст.	7346
104–107 мм рт.ст.	5590
>107 мм рт.ст.	5854

функционирования отдельных органов сигнализируют о прогрессии сердечно-сосудистого континуума, что в значительной степени ухудшает прогноз даже при малом количестве ФР [1].

Таким образом, предотвращение ССЗ у пациентов с АГ представляет собой комплексную задачу, которая включает в себя не только необходимость снижения АД, но и воздействие на дополнительные ФР.

Методами ее решения являются мероприятия по изменению образа жизни, а также назначение дополнительных лекарственных препаратов, в том числе сахароснижающих средств при нарушениях углеводного обмена, гиполипидемических препаратов при дислипидемиях (прежде всего — статинов), а также антиагрегантов.

В 2009г был опубликован крупный мета-анализ, посвященный вторичной профилактике ССЗ, в котором было выявлено, что назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) ведет к абсолютному снижению частоты ССО, при этом большие кровотечения наблюдаются относительно редко [13]. Однако при первичной профилактике соотношение вреда и пользы не столь значительное: абсолютное уменьшение частоты ССО лишь немного превосходит частоту развития больших кровотечений. Однако в отдельных группах пациентов при первичной профилактике наблюдается более выраженный эффект АСК. И хотя завершенные к настоящему моменту исследования пациентов с сахарным диабетом пока не показали достоверного преимущества антиагрегантной терапии, при субанализе исследования HOT было выявлено, что назначение АСК в значительной степени уменьшало частоту ССЗ и смерти у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [14]. Наилучшие результаты наблюдались у больных с СКФ <45 мл/мин/1,73 м². В этой группе риск кровотечения был умеренным в сравнении с высокой эффективностью по предотвращению развития ССЗ [15].

В ходе исследования HOT впервые была предпринята попытка изучить, какое влияние на развитие ССЗ оказывает назначение АСК у пациентов с АГ

Таблица 5

Эффект приема АСК на развитие сердечно-сосудистых событий в разных группах пациентов

Группы риска	Пациенты (n)		События (n)		События на 1000 пациенто-лет		Абсолютное уменьшение риска на 1000 пациенто-лет	Относительный риск (95% ДИ)
	АСК	Плацебо	АСК	Плацебо	АСК	Плацебо		
Все пациенты	9399	9391	315	368	8,9	10,5	1,6	0,85 (0,73–0,99)
Высокий и очень высокий риск	4699	4691	201	252	11,5	14,7	3,2	0,78 (0,65–0,94)
Умеренный риск	4700	4700	114	113	6,4	6,4	0	1,00 (0,77–1,30)
САД >180 мм рт.ст.	2005	2109	92	120	12,3	15,4	3,1	0,80 (0,61–1,05)
САД 160–180 мм рт.ст.	5083	4918	170	190	8,9	10,4	1,5	0,86 (0,70–1,06)
САД <160 мм рт.ст.	2311	2364	53	58	6,1	6,5	0,4	0,94 (0,65–1,36)
ДАД >107 мм рт.ст.	2964	2890	91	124	8,1	11,5	3,3	0,71 (0,54–0,93)
ДАД 104–107 мм рт.ст.	2831	2759	103	109	9,7	10,7	0,9	0,91 (0,70–1,19)
ДАД <104 мм рт.ст.	3604	3742	121	135	9,0	9,7	0,7	0,93 (0,73–1,19)
Креатинин >150 ммоль/л	681	686	38	69	15,4	28,2	12,9	0,55 (0,37–0,81)

[14]. Было набрано 18790 пациентов из 26 стран в возрасте 50–80 лет (средний возраст — 61,5 лет) с АГ и ДАД 100–115 мм рт.ст. (в среднем, 105 мм рт.ст.). Из них 9399 больным была назначена АСК в дозе 75 мг в сутки, а 9391 получали плацебо. В результате было показано, что АСК снижала риск развития больших ССС (нефатальный ОИМ, нефатальный ОНМК, сердечно-сосудистая смерть) на 15% ($p=0,03$) а инфарктов миокарда — на 36% ($p=0,02$). При этом положительного профилактического действия в отношении ОНМК не наблюдалось (табл. 2).

Всего было зарегистрировано 129 нефатальных кровотечений в группе АСК и 70 — в группе плацебо, фатальные же наблюдались всего у 7 и 8 пациентов, соответственно (табл. 3).

Исследование эффективности низких доз АСК в сравнении с плацебо у пациентов с контролируемой АГ позволило доказать положительное действие препарата на развитие фатальных и нефатальных ОИМ, частота которых снизилась на 36%, что позволяет предотвратить 1,5 ОИМ на 1000 пролеченных пациентов в 1 год (2,5 ОИМ на 1000 пациентов с сахарным диабетом) в дополнение к эффекту от самой гипотензивной терапии. Это достигается без увеличения риска ОНМК, которые наблюдались в группах АСК и плацебо с одинаковой частотой. Кроме того, значительный положительный эффект наблюдался в отношении больших ССС, частота которых была снижена на 15%. Также на фоне приема АСК у пациентов с АГ была выявлена статистически незначимая тенденция к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности. В отношении бессимптомных ОИМ профилактический эффект менее выражен, однако авторы предлагают расценивать бессимптомный ОИМ как более мягкий вариант предотвращенного симптомного ОИМ.

Несмотря на то, что число фатальных кровотечений было одинаковым в группе АСК и плацебо, общая частота кровотечений (в основном, желудочно-кишечных и носовых) была в 1,8 раз выше в группе аспирина, $p<0,01$. И число кровотечений на фоне АСК в исследовании НОТ не превосходило таковое в исследованиях по вторичной профилактике на тех же дозах АСК.

Преимущества антиагрегантной терапии АСК были показаны у пациентов с хорошо контролируемой АГ, поэтому эти результаты нельзя распространять на больных с нестабильным АД. Для снижения вероятности геморрагического инсульта перед началом антиагрегантной терапии необходимо подобрать адекватную гипотензивную терапию.

Для того, чтобы внедрить результаты НОТ в клиническую практику, было проведено дополнительное исследование (субанализ) [16] с целью определить, какие группы пациентов получают наибольшую пользу от назначения АСК. Больные, включенные в исследование, были разделены в соответствии со степенью общего риска согласно шкале ВОЗ, а также другими факторами риска, представленными в таблице 4.

Это исследование показало, что единственное достоверное преимущество терапии АСК наблюдалось в подгруппе пациентов с уровнем креатинина более 150 ммоль/л. В этой группе относительный риск (ОР) больших ССС составил 0,595 (95% ДИ 0,387–0,913), ОР ОИМ — 0,193 (95% 0,056–0,670). На рисунке 1 показано, что у пациентов с повышенным уровнем креатинина на фоне терапии АСК наблюдается значимое снижение частоты развития больших ССС (на 86%), ОИМ (на 86%), сердечно-сосудистой (на 45%) и общей (на 39%) смертности. Кроме того, отмечена статистически незначимая тенденция к уменьшению частоты ОНМК.

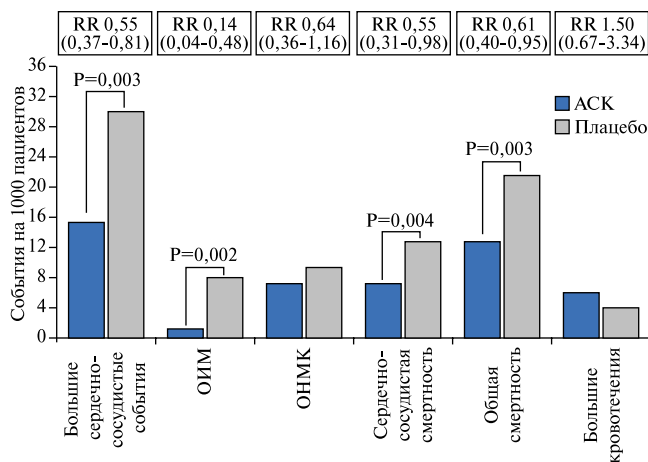


Рис. 1. Эффективность АСК у пациентов с повышенным уровнем сывороточного креатинина (>115 мкмоль/л). По вертикальной оси — события на 1000 пациентов/лет; RR — относительный риск (95% доверительный интервал); ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения [16].

Количество фатальных ОИМ в исследовании HOT было невелико и поэтому отдельно не оценивалось.

Субанализ влияния АСК на частоту развития фатальных и нефатальных кровотечений не выявил значимых различий между подгруппами, а, значит, геморрагические осложнения на фоне терапии АСК возникали случайным образом, независимо от базового уровня ССР.

Также были оценены абсолютная польза (уменьшение частоты больших ССС и ОИМ) и риск (увеличение риска кровотечений) на фоне лечения АСК. Более выраженное уменьшение числа больших ССС, чем в целом в исследовании, отмечалось в подгруппе пациентов с высоким и очень высоким риском, с базовым САД более 180 мм рт.ст. или базовым ДАД более 107 мм рт.ст. и у пациентов с высоким уровнем креатинина (табл. 5).

Также в перечисленных подгруппах наблюдалось уменьшение частоты развития ОИМ. В противоположность этому, риск больших кровотечений составлял 1,0–2,0 (в среднем, 1,4) кровотечения/1000 пациенто-лет и не зависел от базового ССР и САД/ДАД на момент включения.

В абсолютных значениях применение низких доз АСК для первичной профилактики ССО показало умеренную эффективность и позволяло предотвратить только 1,6 больших ССС на 1000 пациенто-лет; т.е. для предотвращения одного события необходимо пролечить 176 пациентов в течение 3,8 лет. Однако, у пациентов с высоким и очень высоким риском, а также с высоким АД на момент включения использование аспирина сопровождалось значимым преимуществом (предотвращение 3,1–3,3 ССС/пациенто-лет); в этих подгруппах для предотвращения события необходимо пролечить всего 82–91 пациентов в течение

3,8 лет. Самое значимое преимущество от терапии АСК было выявлено в подгруппе больных с уровнем креатинина >150 мкмоль/л, в которой назначение препарата позволяло предотвратить 13 больших ССС/1000 пациенто-лет (7 из которых — сердечно-сосудистая смерть), а для предотвращения одного события требуется пролечить только 22 пациента в течение 3,8 лет.

Так как развитие кровотечений не зависело от ССР, преимущества назначения АСК очевидно превосходит риск у пациентов в подгруппе с высоким базовым ССР.

Таким образом, в ходе субанализа был сделан вывод, что терапия АСК в качестве первичной профилактики у пациентов с АГ обладает преимуществом в тех случаях, когда, несмотря на адекватную гипотензивную терапию у больного сохраняется высокий риск ССС (на уровне 11–15 событий/1000 пациенто-лет). На основании этого исследователи предложили включить в рекомендации информацию о том, что низкие дозы АСК показаны пациентам с умеренным повышением уровня креатинина, а также может быть рассмотрена в случае высокого и очень высокого общего ССР или у больных с более высоким уровнем АД. Как только ССР снижается за счет интенсивной гипотензивной терапии, абсолютная польза от назначения АСК уменьшается, тогда как абсолютный риск геморрагических осложнений (кроме, возможно, внутричерепных кровоизлияний) остается прежним независимо от достигнутого уровня АД.

Результаты исследования HOT и, в частности, его субанализа вскоре были включены в обновленные рекомендации по лечению АГ. В настоящее время, согласно европейским рекомендациям [1], АСК может быть назначена только в случае достижения целевого АД. Антиагрегантная терапия, преимущественно низкодозовая, должна проводиться всем пациентам с ССЗ в анамнезе (класс I A), а также рассматриваться у пациентов со сниженной почечной функцией или высоким ССР (класс II A, B). Применение АСК не рекомендуется у больных с низким и средним риском, так как в этом случае преимущество от лечения не превосходит его отрицательные эффекты (класс III A). Необходимо отметить, что по данным последнего мета-анализа, при первичной профилактике низкими дозами АСК наблюдалось уменьшение онкологической заболеваемости и общей смертности [17].

Отечественные рекомендации, основанные на европейских, также предлагают применять АСК в низких дозах (75–150 мг в сутки) после перенесенного ОИМ, ОНМК или ТИА, если нет угрозы кровотечения [18]. Субанализ исследования HOT здесь также находит свое отражение: низкая доза АСК показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или

с очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ [18]. Отмечено, что польза от снижения риска ССО при использовании АСК превышает риск развития кровотечения. Для минимизации риска геморрагического ОНМК лечение АСК следует начинать только после достижения целевых цифр АД [18].

В то же время, американские рекомендации по профилактике ССЗ [19] предлагают назначать АСК в дозе 75–100 мг в сутки всем пациентам старше 50 лет без признаков ССЗ (Уровень 2В). При этом в комментариях отмечается, что влия-

ние АСК на общую смертность в 10-летний период незначительно и не зависит от уровня ССР. У пациентов с умеренным и высоким риском польза от снижения риска ОИМ на фоне терапии нивелируется повышением риска больших кровотечений. Вне зависимости от степени риска, нет смысла от длительного назначения пациенту препарата, польза от которого мало ощутима. Таким образом, АСК, вероятно, следует назначать только тем пациентам, у которых предотвращение ОИМ значительно важнее, чем опасность геморрагических осложнений.

Литература

1. Mancia G., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013. 31 (7):1281–357.
2. Costanzo S., et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction — the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens*, 2008. 26 (12):2303–11.
3. Wolf-Maier K., et al., Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*, 2003. 289 (18):2363–9.
4. Redon J., et al., Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J*, 2011. 32 (11):1424–31.
5. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines, C., 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003. 21 (6):1011–53.
6. Mansia G., et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*, 2007. 16 (3):135–232.
7. Britton K.A., Gaziano J.M., Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail*, 2009. 11 (12):1129–34.
8. Kalaitzidis R.G., Bakris G.L. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int*, 2010. 77 (3):194–200.
9. Lawes C.M., et al. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension*, 2003. 42 (1):69–75.
10. Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*, 2007. 20 (3):338–41.
11. Vishram J.K., et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*, 2012. 60 (5):1117–23.
12. Conroy R.M., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003. 24 (11):987–1003.
13. Antithrombotic Trialists, C., et al., Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009. 373 (9678):1849–60.
14. Hansson L., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998. 351 (9118):1755–62.
15. Zanchetti A., et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2002. 20 (11):2301–7.
16. Jardine M.J., et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56 (12):956–65.
17. Rothwell P.M., et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*, 2012. 379 (9826):1602–12.
18. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth edition). *System hypertension* 2010; 3:5–26. (Диагностика и лечение артериальной гипертензии 2010; 3:5–26). Российский рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3:5–26).
19. Vandvik P.O., et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141 (2 Suppl): p. e637S-68S.

СТАДИИ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ОЧАГА И ТИПЫ НЕСТАБИЛЬНЫХ БЛЯШЕК – ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Рагино Ю. И.¹, Волков А. М.², Чернявский А. М.²

Литературный обзор посвящен современному состоянию проблемы атеросклеротической бляшки, стадиям ее формирования от липидного пятна до нестабильной атеросклеротической бляшки и разные типы нестабильности (липидный, воспалительный, дистрофически-некротический), включая патофизиологическую (механизмы формирования и развития) и патоморфологическую (гистологическое описание с иллюстрациями) характеристики процесса.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 88–95

Ключевые слова: атеросклеротические очаги коронарных артерий, нестабильная бляшка, типы нестабильности, патофизиология, гистология.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения, Новосибирск; ²ФГБУ Новосибирский Научно-исследовательский институт

патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина МЗ и СР России, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю. И.* — д. м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Волков А. М. — д. м.н., профессор, руководитель отделения патоморфологии, Чернявский А. М. — д. м.н., профессор, руководитель центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ragino@mail.ru

Рукопись получена 27.11.2012
Принята к публикации 16.08.2013

Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics

Ragino Yu.I.¹, Volkov A. M.², Chernyavskiy A. M.²

This literature review focuses on the modern views on the problem of atherosclerotic plaque, its developmental stages (from the lipid streak to unstable atherosclerotic plaque), and various types of plaque instability (lipid, inflammatory, and degenerative-necrotic). Pathophysiologic (mechanisms of formation and development) and pathomorphologic (illustrated histologic description) characteristics of the process are also discussed.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 88–95

Key words: atherosclerotic lesions of coronary arteries, unstable plaque, instability types, pathophysiology, histology.

¹Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; ²Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia.

Согласно данным многих исследований, в основе развития атеросклероза лежит последовательное взаимодействие многих этиопатогенетических факторов, ведущее, в конечном счете, к образованию атеросклеротической бляшки [1–3].

Начальная стадия атеросклероза характеризуется появлением в интима артерий пятен и полосок, содержащих липиды. Липидные пятна появляются в артериях с раннего детства. В возрасте 10 лет липидные пятна занимают около 10% интимы аорты, а к 25 годам — от 30% до 50%. В коронарных артериях липоидоз встречается с 10–15 лет, в артериях мозга — в конце третьего десятилетия жизни (к 35–45 годам) [4].

Липидные пятна представляют собой участки желтоватого цвета небольших размеров (до 1,0–1,5 мм) в интима аорты или крупных артерий. Липидные пятна состоят, главным образом, из пенистых клеток, содержащих большое количество липидов, особенно холестерина (ХС), и Т-лимфоцитов (Т-ЛФ). Также в липидных пятнах присутствуют макрофаги (МФ) и гладкомышечные клетки (ГМК). Для липидных пятен характерно преимущественно внутриклеточное накопление эфиров ХС. Вокруг липидных пятен наблюдается образование соединительной ткани (рис. 1). Со временем липидные пятна увеличиваются в размерах, сливаются друг с другом и образуют так назы-

ваемые липидные полосы, возвышающиеся над поверхностью эндотелия. Они также состоят из МФ, Т-ЛФ, ГМК и пенистых клеток, нагруженных липидами и ХС. На этой стадии развития атеросклероза ХС расположен преимущественно внутриклеточно и лишь малое его количество находится вне клеток. В основе начального этапа развития атеросклеротического очага лежит повреждение эндотелиоцитов и развитие их дисфункции, сопровождающейся повышением проницаемости эндотелия [5–7].

По мере прогрессирования патологического процесса в участках отложения липидов разрастается соединительная ткань, что ведет к образованию фиброзных бляшек, в центре которых формируется липидное ядро. Этому способствует увеличение количества липидов, высвобождающихся в результате апоптоза ГМК, МФ и пенистых клеток, перегруженных ХС. Экстрацеллюлярно расположенные липиды пропитывают интиму, образуя липидное ядро, которое представляет собой скопление атероматозных масс (липидно-белкового детрита). Вокруг липидного ядра возникает зона соединительной ткани, вначале богатой клеточными элементами (МФ, пенистыми клетками, ГМК, Т-ЛФ), коллагеном и эластином (рис. 2). Одновременно происходит васкуляризация атеросклеротического очага. Вновь образующиеся сосуды отличаются повышенной

проницаемостью и склонностью к образованию микро-тромбов и разрывам [8]. По мере созревания соединительной ткани количество клеточных элементов уменьшается, одновременно коллагеновые волокна утолщаются и формируют соединительнотканый каркас атеросклеротической бляшки, окружающий ее ядро. Формируется соединительнотканная фиброзная бляшка, покрывающая бляшку со стороны просвета сосуда [7, 9–11].

Сформулировано современное представление о 6 последовательных стадиях развития атеросклеротической бляшки [12]. Начальные стадии характеризуются постепенным накоплением липидов (ст. 1), сначала внутриклеточно (ст. 2), затем — внеклеточно и формированием липидного пятна/полоски (ст. 3) и, далее, молодой атеросклеротической бляшки (ст. 4); затем следует стадия 5 (рис. 3), характеризующаяся развитием фиброзной стромы бляшки с образованием фиброзной капсулы и фиброзной покрывки бляшки; далее развивается стадия 6 — нестабильная уязвимая бляшка, которая, при неблагоприятном исходе, осложняется трещиной, надрывом или разрывом фиброзной покрывки и развитием тромбоза с острыми клиническими проявлениями.

На начальном этапе формирования атеросклеротического очага происходит модификация и, в целом, нарушения функций эндотелиоцитов, проявляющиеся: а) увеличением проницаемости эндотелия, особенно для атерогенных, богатых ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), б) повышением адгезивных свойств эндотелия, усиливающих хемотаксис и миграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство, в) снижением вазодилатирующих свойств эндотелия, что приводит к нарушению местной гемодинамики.

На стадии развития липидного пятна моноциты, мигрировавшие в субэндотелиальное пространство, постепенно трансформируются в МФ, которые активируются и, посредством скевинджер-рецепторов, нерегулируемо захватывают окисленные ЛНП, богатые ХС. Последующая трансформация макрофагов в ХС-нагруженные пенистые клетки (ПК) приводит к постепенному нарастанию сначала внутриклеточного, а затем и внеклеточного накопления липидов в субэндотелиальном пространстве, что является морфологической основой липидного пятна/полоски [13–15].

На стадии развития молодой бляшки формируется липидное ядро, которое далее изолируется от окружающих тканей фиброзной капсулой, содержащей коллаген, протеогликаны и активированные ГМК, синтезирующие их. Участок фиброзной капсулы бляшки, покрывающий ее со стороны просвета сосуда и получивший название “фиброзная покрывка бляшки”, является наиболее уязвимым участком в отношении развития истончения, трещин, надрыва и разрыва. Прогрессирующее нарастание процесса коллагенизации бляшки, наблюдающееся на следующей стадии разви-

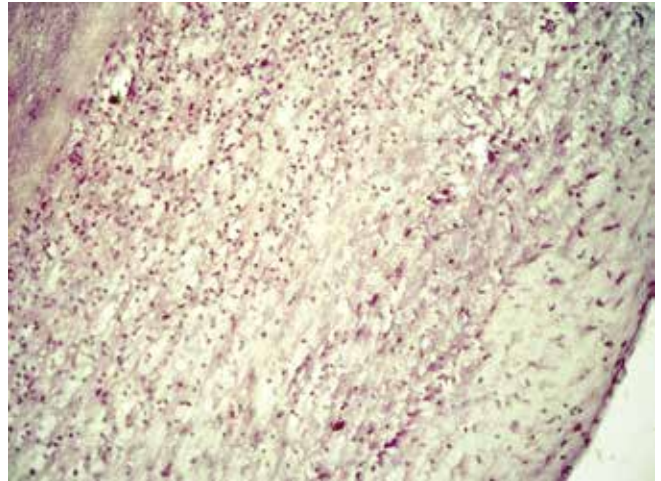


Рис. 1. Липидное пятно в виде скопления пенистых клеток с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и формированием рыхлой фиброзной покрывки. Окраска гематоксилин-эозин, x 480.

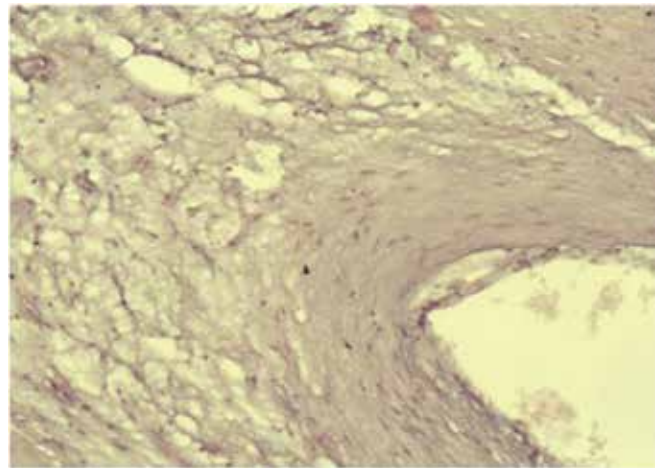


Рис. 2. Молодая стабильная атеросклеротическая бляшка. Скопление пенистых клеток в ядре, толстая покрывка. Окраска гематоксилин-эозин, x 480.

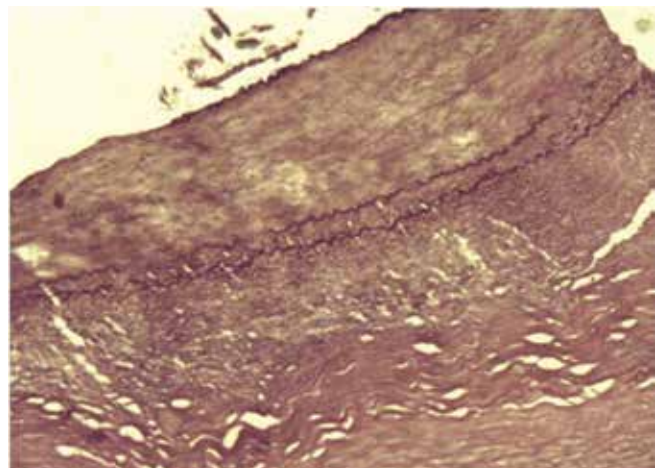


Рис. 3. Фиброзная стабильная атеросклеротическая бляшка. Разрастание слоистой фиброзной ткани, удвоение внутренней эластической мембраны, толстая покрывка. Окраска гематоксилин-эозин и Ван-Гизон, x 240.

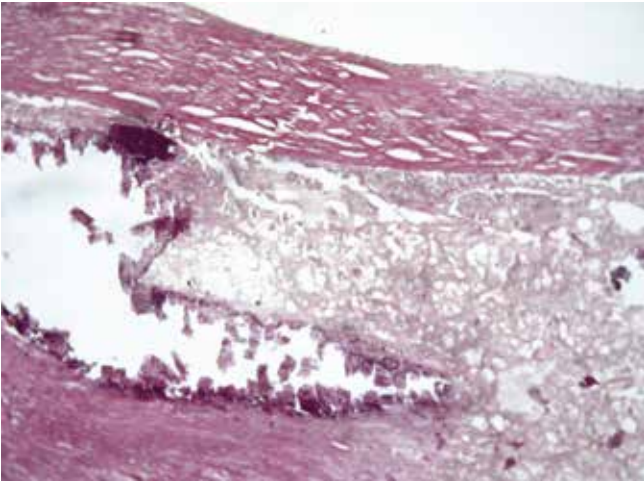


Рис. 4. Стабильная атеросклеротическая бляшка с небольшим атероматозным ядром, с очаговой кальцификацией и толстой фиброзной покрывкой. Окраска гематоксилин-эозин, х 240.

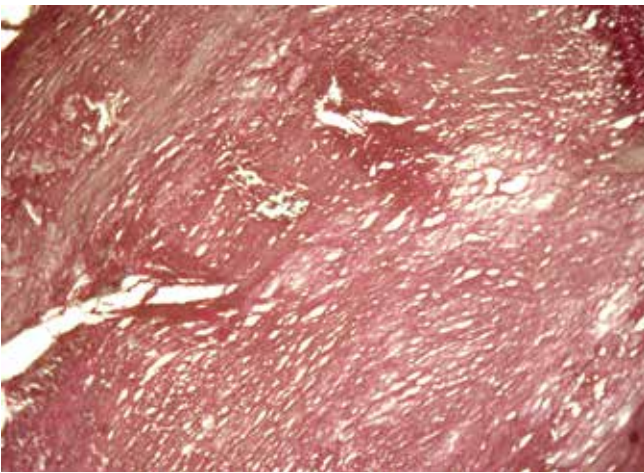


Рис. 5. Значительно стенозирующая просвет сосуда фиброзная стабильная атеросклеротическая бляшка, состоящая на всю толщину из слоисто и хаотически расположенных коллагеновых волокон. Окраска ван-Гизон, х 240.

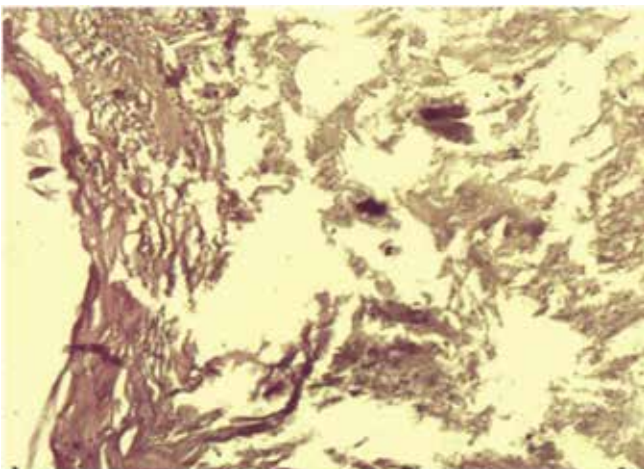


Рис. 6. Нестабильная атеросклеротическая бляшка. Фиброатерома, истончения и надрывы покрывки. Окраска гематоксилин-эозин и Ван-Гизон, х 240.

тия атеросклеротического очага — стадии фиброзной бляшки, происходит параллельно с прогрессирующим накоплением в ядре бляшки ПК и началом развития их апоптоза.

Активированные МФ играют важную роль в развитии воспаления в фиброзной бляшке и формировании нестабильной бляшки, так как они: а) секретируют значительное количество воспалительных цитокинов, запускающих каскад воспалительных изменений в очаге, б) сами активно продуцируют и стимулируют продукцию эндотелиоцитами тканевого фактора, усиливающего проникновение в субэндотелиальное пространство и в бляшку моноцитов, Т-ЛФ, нейтрофилов и других клеток, в) продуцируют большое количество активных кислородных метаболитов, активирующих в бляшке окислительные изменения, особенно процессы окисления липидов, ХС, посредством цитокинов и хемокинов, а также за счет повышения процессов апоптоза в ядре бляшки, способствуют снижению резистентности фиброзной покрывки бляшки [14, 16].

На стадии развития нестабильной уязвимой бляшки из функций активированных макрофагов доминирующей становится секреция деструктивных металлопротеиназ, расщепляющих коллаген и эластин фиброзной покрывки бляшки и усугубляющих деструктивные процессы в ядре бляшки.

Клиническое и прогностическое значение сформировавшейся атеросклеротической бляшки во многом зависит от структуры ее фиброзной покрывки и размеров липидного ядра. Согласно современным представлениям [17–19], зрелые, сформированные атеросклеротические бляшки делятся в зависимости от своей морфологической структуры на стабильные и нестабильные.

Стабильные бляшки характеризуются наличием хорошо выраженной плотной фиброзной покрывки (рис. 4), без её истончения на всём протяжении бляшки и небольшим атероматозным ядром. Часть бляшек вместо атероматозного ядра имеет в основании отложение солей кальция. Утолщенный фиброзный покров бляшки свидетельствует о хорошей репаративной функции ГМК интимы. Покрывка стабильных бляшек состоит из плотной соединительной ткани, значительную часть которой составляют компактно расположенные коллагеновые волокна с небольшим количеством липидов и клеточных элементов — моноцитов/МФ, Т-ЛФ, ГМК [20, 21]. Считается, что фиброзный компонент стабильной бляшки, стенозирующей просвет артерии, преобладает по объёму над липидной частью и составляет более 70% бляшки [17, 19]. Имеются данные о линейной зависимости между степенью стеноза просвета сосуда и % содержанием бесклеточной фиброзной ткани и липидного ядра бляшки. Стабильная бляшка со временем может фиброзироваться практически на всю свою толщину (рис. 5), приводя к критическому стенозированию просвета сосуда.

Под уязвимой нестабильной атеросклеротической бляшкой (*vulnerable unstable plaque*) принято понимать бляшку, в которой с большой вероятностью может образоваться тромбогенный участок [4, 22]. Нестабильная бляшка или бляшка со склонностью к изъязвлению и разрыву имеет покрывку менее 65 мкм с инфильтрацией ее МФ и Т-ЛФ, крупное липидное ядро относительно ко всей площади бляшки более 40% (рис. 6). Вокруг ядра наблюдается повышенная неоваскуляризация и большое количество ПК [23].

В настоящее время выделяют несколько гистологических типов уязвимых нестабильных бляшек [19, 21, 24], в том числе фиброатерому с тонкой фиброзной покрывкой (липидный тип), бляшки с повышенным содержанием протеогликана или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу (воспалительно-эрозивный тип) и бляшки с некрозом/кальцинозом (дистрофически-некротический тип). В работе Naghavi M. et al. (2003) обобщены и представлены результаты по разным типам нестабильности атеросклеротических бляшек, среди которых, тем не менее, явно выделяются главные три типа — липидный, воспалительный и дистрофически-некротический [25].

Липидный тип нестабильных бляшек характеризуется наличием крупного атероматозного ядра (циркулярного или эксцентрично расположенного) и истончением фиброзной покрывки от 15 до 45 мкм. Атероматозное ядро, занимающее от 39,3% до 85,4% площади бляшки, представлено атеронекротическим детритом с большим содержанием липидов, кристаллов ХС и скоплением ПК по периферии. Фиброзная покрывка часто в значительном количестве содержит клетки воспаления (МФ и Т-ЛФ) и единичные ГМК [26]. Степень инфильтрации покрывки воспалительными клетками может варьировать в широких пределах от случая к случаю и в различных бляшках у одного и того же умершего. При липидном типе нестабильных бляшек наиболее часто отмечается средняя и тяжелая степень воспалительной клеточной инфильтрации фиброзной покрывки. Выявленная при помощи иммуноморфологических методов исследования неравномерность распределения МФ и Т-ЛФ в различных областях бляшки свидетельствует об активности воспалительного процесса в тех участках фиброзной покрывки, где наиболее часто отмечаются ее разрывы. Содержание коллагеновых волокон (основного компонента экстрацеллюлярного матрикса, который определяет прочность фиброзной покрывки) в бляшках липидного типа уменьшено. В большинстве случаев между рыхло расположенными и истонченными коллагеновыми волокнами отмечается обилие воспалительных клеточных элементов [19, 21, 24]. Вряде случаев в рыхлой покрывке бляшки преобладают ПК, которые на ранней стадии формирования атероматозного ядра создают довольно широкий слой, а на поздних стадиях с прогрессированием стеноза просвета сосуда, отмечается их некротиза-

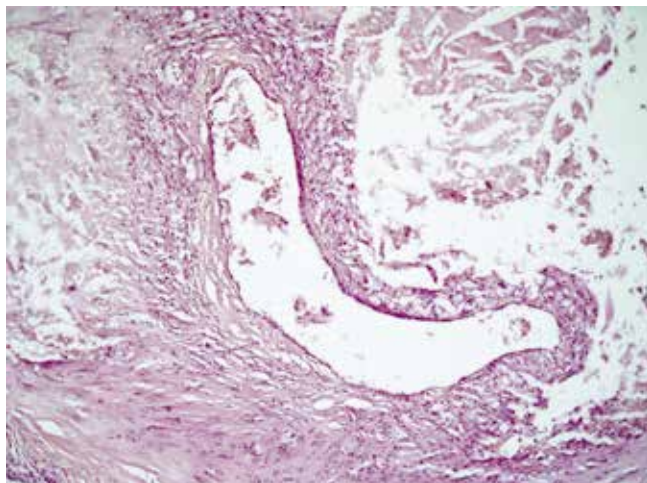


Рис. 7. Нестабильная атеросклеротическая бляшка с крупным атероматозным ядром и локальным истончением рыхлой фиброзной покрывки, инфильтрированной пенными клетками. Окраска гематоксилин-эозин, x 240.

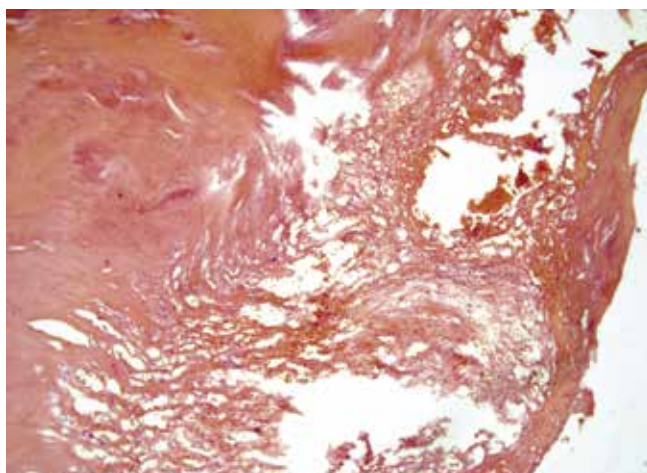


Рис. 8. Эрозия нестабильной атеросклеротической бляшки липидного типа с кровоизлиянием и пристеночным тромбозом. Окраска гематоксилин-эозин, x 240.

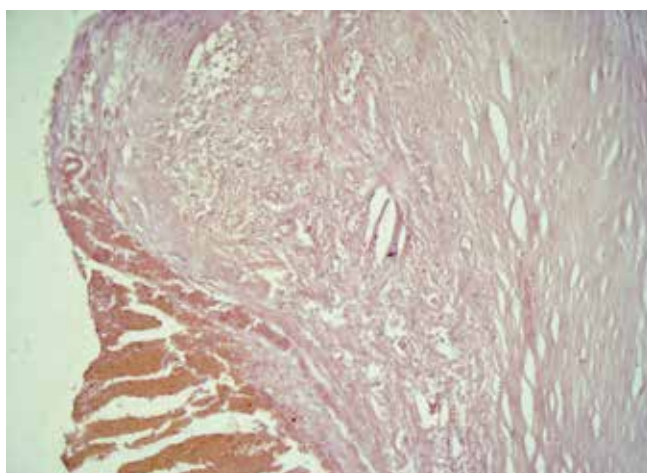


Рис. 9. Нестабильная атеросклеротическая бляшка с липидной инфильтрацией фиброзной покрывки и образованием пенных клеток, кровоизлиянием в покрывку и развитием тромбоза. Окраска гематоксилин-эозин, x240.

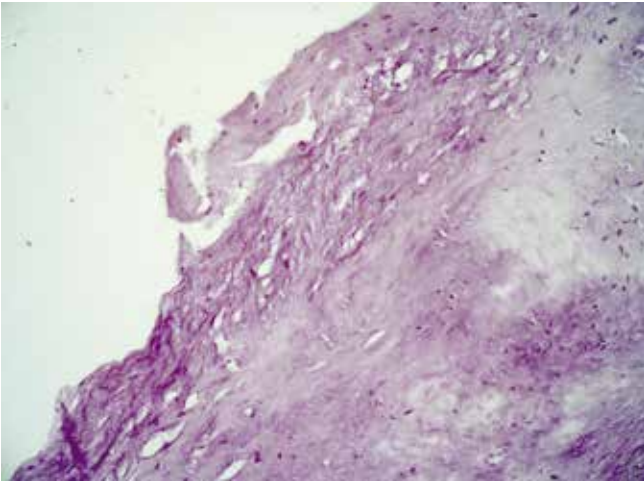


Рис. 10. Поверхностный надрыв в рыхлой фиброзной покрышке атероматозной бляшки. Окраска гематоксилин-эозин, х240.

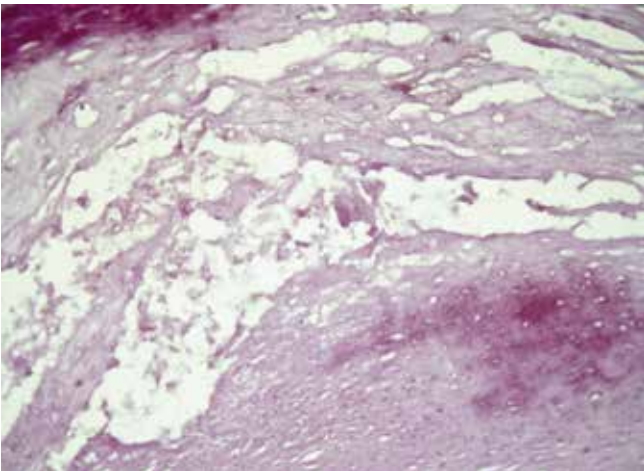


Рис. 11. Нестабильная атеросклеротическая бляшка некротического типа с пылевидной кальцификацией. Окраска гематоксилин-эозин, х 240.

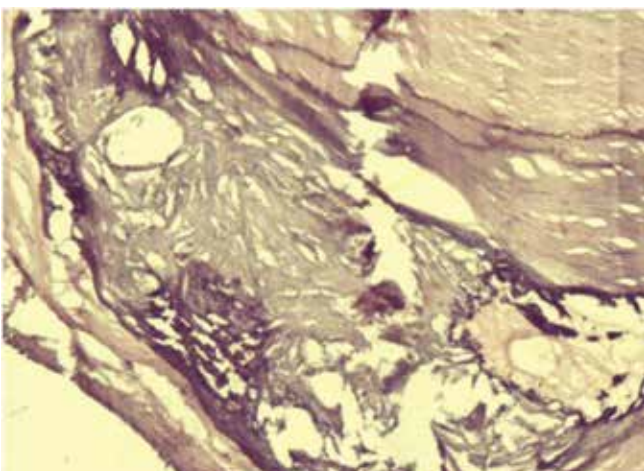


Рис. 12. Нестабильная атеросклеротическая бляшка. Дистрофически-некротический тип. Кальциноз, дистрофия, очаги некроза, надрыв покрышки бляшки. Окраска гематоксилин-эозин и Ван Гизон, х 240.

ция, что дополнительно увеличивает площадь атероматозного ядра и создает риск разрыва покрышки (рис. 7).

Липидная инфильтрация фиброзной покрышки как внутриклеточная с образованием ПК, располагающихся отдельными участками или полностью инфильтрующих фиброзную покрышку, так и внеклеточная по ходу коллагеновых волокон, также с различной степенью инфильтрации покрышки нарушает компактность расположения коллагеновых волокон, приводит к их истончению, что благоприятствует разрыву покрышек бляшек в этих участках (рис. 8, 9). Часто в истонченных фиброзных покрышках бляшек липидного типа можно наблюдать значительные по протяженности обызвествлённые некрозы коллагеновых волокон с их разрывами в этих участках и воспалительной клеточной реакцией по периферии некрозов [11, 27–29]. В нестабильных бляшках липидного типа встречаются как периферические, так и центральные разрывы их покрышек, которые сочетаются с выходом атероматозных масс в просвет артерии, пристеночным или обтурирующим тромбозом коронарных артерий и кровоизлиянием в подлежащие структуры [21] (рис. 10). Атеромы с тонкой фиброзной покрышкой встречаются чаще у пациентов, умерших от инфаркта миокарда, реже — при внезапной коронарной смерти [19, 28–30].

Главной морфологической особенностью дистрофически-некротического типа нестабильных бляшек являются выраженные дистрофические изменения и некрозы в их покрышках [19, 21, 24]. Бляшки этого типа представлены атеросклеротическими поражениями преимущественно фиброзного типа (циркулярно или эксцентрично расположенными). Липидное ядро может отсутствовать или его размеры не превышают 20% площади бляшки. Толстая фиброзная покрышка, толщина которой превышает 90 мкм, имеет обширные очаги некроза (бесструктурные и бесклеточные участки) с воспалительной клеточной реакцией или обызвествлением по периферии этих очагов и разрывом/надрывом и кровоизлияниями фиброзной покрышки с развитием пристеночного или обтурирующего тромба в артерии (рис. 11).

В бляшках дистрофически-некротического типа часто встречаются различных размеров очаги кальцификации, расположенные под истонченной фиброзной покрышкой или в ее толще (рис. 12), которые способствуют механическому разрушению фиброзной покрышки с выходом фрагментов кальция в просвет артерии и развитием тромбоза. Кальцификаты, независимо от толщины покрышки бляшки (тонкая или толстая), могут приводить к ее надрывам и разрывам.

Коллагеновые волокна в бляшках дистрофически-некротического типа некротизированы, истончены и разволокнены, воспалительная клеточная инфильтрация отсутствует или выражена в легкой степени по морфометрическим данным (до 100 клеток в поле зрения

площадью $0,06 \text{ мм}^2$ при 200-кратном увеличении светового микроскопа). Липидная инфильтрация в покрышках бляшек дистрофически-некротического типа отмечается значительно реже, чем в бляшках липидного типа, менее выражена и наблюдается преимущественно по периферии участков некрозов.

Наконец, 3 тип нестабильных бляшек — бляшки с воспалением/эрозией или воспалительно-эрозивный тип [19, 21, 24] (рис. 13). По патоморфологической структуре определено две разновидности эрозий в таких бляшках — воспалительная и липидная. Воспалительная эрозия наблюдается при скоплении в поверхностных участках фиброзной покрышки бляшки и в околоядерном пространстве клеток воспалительного ряда — МФ и Т-ЛФ, с гибелью покрывающих этот участок эндотелиальных клеток деструкцией, эрозией (рис. 14) и тромбозом (пристеночным или обтурирующим) на поверхности эрозии.

Липидная эрозия характеризуется скоплением ПК в субэндотелиальном пространстве фиброзной покрышки также с гибелью покрывающих этот участок эндотелиальных клеток и развитием тромбоза (преимущественно обтурирующего) на поверхности эрозии. Липидное ядро у таких бляшек обычно небольших размеров, фиброзная покрышка на всю толщину или только в поверхностных участках обильно инфильтрирована ПК с присутствием Т-ЛФ и МФ (рис. 15).

Атеросклеротическая бляшка, проходя этапы своего развития в определенные временные периоды, может с момента своего возникновения и до фиброзной облитерации просвета сосуда оставаться стабильной или нестабильной, или переходить из одного состояния в другое. Так, стабильная бляшка при повреждении покровного эндотелия покрышки может осложняться поверхностными надрывами (рис. 6, 10, 13), которые, в свою очередь, в дальнейшем могут привести к пристеночному или обтурирующему тромбозу. Но не только тромбоз сосуда может привести к облитерации его просвета. Кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку вследствие надрывов покрышки или повреждения вновь образованных сосудов резко увеличивает объем ядра, которое в короткий временной период может перекрыть просвет сосуда с клиническими проявлениями острой ишемии миокарда. Такое кровоизлияние может в последующем организоваться или привести к разрыву покрышки с выходом атероматозных масс и эмболизацией ими дистальных отделов сосуда [31–33].

На динамику развития и трансформации атеросклеротической бляшки могут оказывать влияние не только перечисленные выше осложнения, но и другие структурные изменения, возникающие в ней. В частности, к ним можно отнести формирование костных балок с фиброретикулярными пространствами в атероматозном ядре (рис. 16), которое обусловлено попаданием стволовых клеток крови при микрокровоизлияниях в бляшку [34]. Кроме того, развитие атеросклероза во вновь образо-

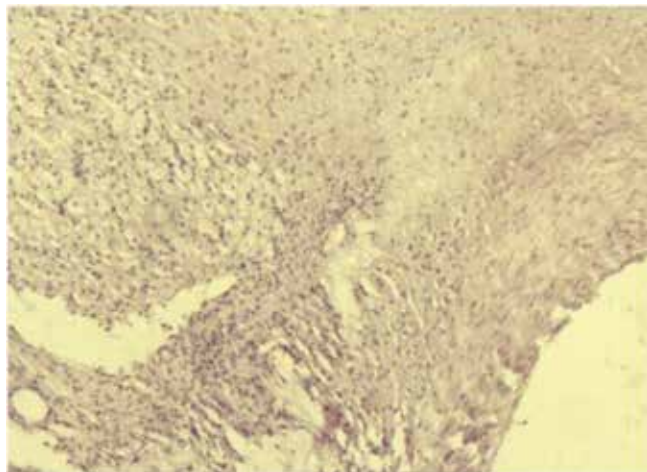


Рис. 13. Нестабильная атеросклеротическая бляшка. Воспалительный тип. Лимфоцитарная инфильтрация в ядре, в покрышке, истончение и надрывы покрышки. Окраска гематоксилин-эозин, х 240.

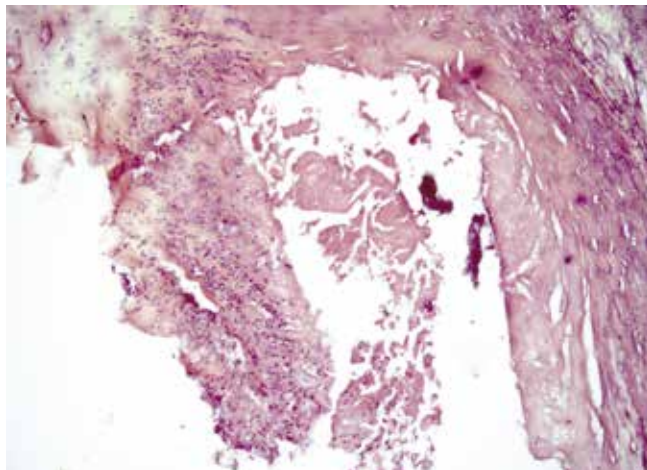


Рис. 14. Эрозия нестабильной атеросклеротической бляшки воспалительного типа. Окраска гематоксилин-эозин, х 240.

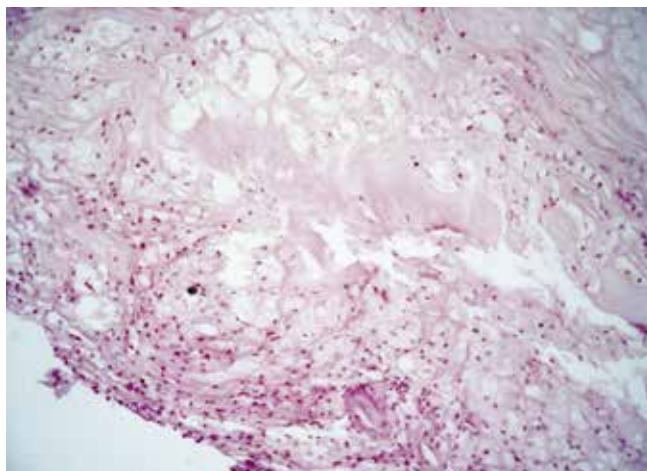


Рис. 15. Нестабильная атеросклеротическая бляшка, относительно небольшое атероматозное ядро под рыхлой покрышкой из пенистых клеток с мононуклеарной инфильтрацией. Окраска гематоксилин-эозин, х 480.

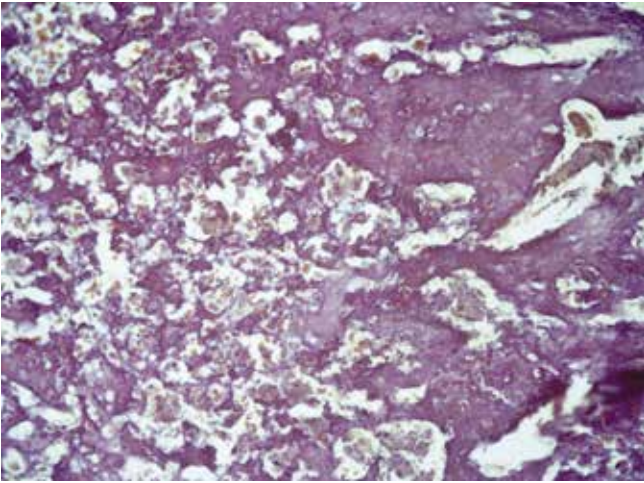


Рис. 16. Фрагмент формирующихся костных балок в атеросклеротической бляшке. Скопление эритроцитов в межбалочных пространствах. Окраска гематоксилин-эозин, х 480.

ванных сосудах атеросклеротической бляшки также можно отнести к механизмам, регулирующим процессы её фиброобразования и кальцинирования [23].

В наших исследованиях были изучены этапные изменения атеросклеротических очагов от молодых форм до их фиброзного преобразования, а также варианты нестабильной бляшки с различного рода осложнениями, определяющими стадию ее развития и различные гистологические типы. Были обследованы 102 пациента с коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов, поступивших на операцию коронарного шунтирования, которым была выполнена дополнительно интраоперационно коронарная эндартериэктомия [35–37]. Кроме того, в исследование были также включены 63 пациента с патологией экстракраниальных артерий, которым проводилась операция каротидной эндартериэктомии.

У большинства пациентов с коронарным атеросклерозом эндартериэктомия выполнялась на одной из коронарных артерий, но в части случаев атеросклеротические бляшки удалялись из нескольких сосудов. Общее число подвергшихся морфологическому анализу атеросклеротических очагов из коронарных артерий составило 215, из них лишь 58 (27%) относилось к типу нестабильной бляшки. Соотношение же в группе 63 атеросклеротических очагов из брахиоцефальных артерий по морфологическим типам было противоположным — 16 (25%) бляшек относились к стабильному типу и 47 (75%) — к нестабильному. Такое различие в соотношении распределения морфологических типов атеросклеротических бляшек в артериях мышечно-эластического типа, на наш взгляд, обусловлено разницей в калибре брахиоцефальных и коронарных артерий,

а также разницей физиологических режимов их функционирования, так как последние расположены на поверхности постоянно сокращающегося миокарда.

Морфологическая гетерогенность атеросклеротических бляшек при стенозе артерии более 50% выявлялась нами не только в зависимости от различных сосудистых бассейнов, но также и в артериях одного уровня. Атеросклеротические бляшки, полученные из разных коронарных артерий у одного и того же пациента в большинстве наблюдений, относились к разным гистологическим типам бляшек, как стабильных, так и нестабильных. В основе такой макроскопической гетерогенности, на наш взгляд, лежат механизмы формирования атеросклеротической бляшки, которые на различных участках сосудистой стенки могут реализовываться в различные морфологические структуры.

Изучение особенностей соотношения стабильная/нестабильная атеросклеротическая бляшка было проведено нами с использованием материала эндартериэктомий из коронарной артерии у 41 пациента с коронарным атеросклерозом. Атеросклеротические бляшки подвергались продольному и поперечному фрагментированию на несколько частей для исследования гистологической детерминации. Из 123 фрагментов интимы/медиа условно неизменная ткань интимы была детерминирована в 10 случаях, липидное пятно/полоска в виде диффузно расположенных ПК и умеренного количества Т-ЛФ — в 13 случаях, атеросклеротическая бляшка стабильная молодая — в 26 случаях, бляшка с фиброзом/кальцинозом стабильная — в 36 случаях, бляшка нестабильная со склонностью к изъязвлению или разрыву — в 38 случаях. Липидный тип нестабильности бляшек (фиброатерома) был определен в 13 из 38 образцов (34%) нестабильных коронарных бляшек и в 20 бляшках из 47 (42%) из экстракраниальных сосудов. Воспалительная и липидная эрозия отмечались в 11 фрагментах нестабильных коронарных бляшек (29%) и в 12 бляшках (26%) из экстракраниальных сосудов. Дистрофически-некротический тип нестабильной бляшки был отмечен в 14 образцах (37%) коронарных бляшек и в 15 бляшках (32%) из экстракраниальных артерий. Полученные результаты свидетельствуют о тенденции ($p=0,08$) к некоторому преобладанию липидного типа нестабильности атеросклеротических бляшек в экстракраниальных артериях.

Таким образом, атеросклеротическая бляшка в процессе своего развития проходит ряд стадий — от липидного пятна до атероматоза, кальциноза и фиброобразования с развитием осложнений в виде изъязвления, кровоизлияния, тромбоза. При этом величина бляшки и степень стенозирования просвета сосуда могут колебаться в значительной степени, независимо от ее внутренней структуры [38]. В то же время показанием к хирургическому лечению независимо от морфологической гетерогенности атеросклеротической бляшки, которая определяет её ста-

бильность или нестабильность, является степень стенозирования сосуда более 50%, вызывающая значимые локальные и системные гемодинамические нарушения. В связи с этим морфология атеросклеротической бляшки может определять не только развитие ранних послеоперационных осложнений, но и их характер (разрыв, тромбоз сосуда, эмболический синдром), а также возможность проведения диффе-

ренцированной корригирующей терапии в реабилитационном периоде после операционного лечения [39, 40].

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 09–04–00374а и Гранта Министерства образования и науки РФ (Государственный контракт № 14.740.11.0174)

Литература

- Oganov R. G., Fomina I. G., Aronov D. M. et al. Cardiology: A guide for physicians. M.: Medicine, 2004; 847 p. Russian (Оганов Р. Г., Фомина И. Г., Аронов Д. М. и др. Кардиология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2004; 847 с).
- Donald D., Heistad H. Unstable Coronary-Artery Plaques. N. Engl. J. Med., 2003; 24 (11): 2285–2288.
- Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. Nature Medicine, 2002; 8: 1211–18.
- Virmani R., Burke A. P., Farb A. et al. Pathology of the vulnerable plaque. J. Am. Coll. Cardiol., 2006; 47 (8 Suppl): C13–C18.
- Gonzalez M. A., Selwyn A. P. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. Am. J. Med., 2003; 115 (Suppl. 8A): 99S–106S.
- Mas S., Touboul D., Brunelle A. et al. Lipid cartography of atherosclerotic plaque by cluster-TOF-SIMS imaging. The Analyst, 2007; 132: 24–6.
- Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C. et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. Heart, 2003; 89:993–7.
- Portovi S., Loebe M., Noon G. P. et al. Detection of adventitial vasa vasorum and intraplaque neovascularization in carotid atherosclerotic lesions with contrast-enhanced ultrasound and their role in atherosclerosis. Methodist. Debakey Cardiovasc. J., 2011; 7 (4):37–40.
- Corti R., Hutter R., Badimon J. J. et al. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. J. Thromb. Thrombolysis, 2004; 17 (1):35–44.
- Fuster V., Moreno P. R., Fayad Z. A. et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J. Am. Coll. Cardiol., 2005; 46 (6):937–54.
- High-risk atherosclerotic plaques: mechanisms, imaging, models, and therapy. Edited by L. M. Khachigian. N. – Y.: CRC Press, 2005; 203 p.
- Fruchart J. – C. Pathophysiology of stages of development of atherosclerosis. / Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis. France, University of Lille, 2003; Part 1, p. 1–65.
- Gerszten R. E., Tager A. M. The monocyte in atherosclerosis-should I stay or should I go now? N. Engl. J. Med., 2012; 366 (18):1734–6.
- Di Tomaso G., Diaz-Zuccarini V., Pichardo-Almaraz C. A Multiscale model of atherosclerotic plaque formation at its early stage. IEEE Trans. Biomed. Eng., 2011; 58 (12):3460–3.
- Homma S., Troxclair D. A., Zieske A. W. et al. Histological changes and risk factor associations in type 2 atherosclerotic lesions (fatty streaks) in young adults. Atherosclerosis, 2011; 219 (1):184–90.
- Raaz-Schrauder D., Klinghammer L., Baum C. et al. Association of systemic inflammation markers with the presence and extent of coronary artery calcification. Cytokine, 2012; 57 (2):251–7.
- Nair A., Kuban D., Tuzcu E. M. et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Circulation, 2002; 106:2200–6.
- Shah P. K., Sharifi B. Insights into the Molecular Mechanisms of Plaque Rupture and Thrombosis. Biochemistry of Atherosclerosis, edited by S. K. Cheema, Springer, New York, 2006; 455–563.
- Waksman R., Seruys P. W. Handbook of the Vulnerable Plaque. London, 2004; 1–48.
- Lutai M. I., Lomakovski A. N., Abutalipov R. F. Cellular composition of the fibrous cap of stable and unstable coronary artery atherosclerotic plaques. Ukr. cardiology J., 2004; 6:42–8. Russian (Лутай М. И., Ломаковский А. Н., Абуталипов Р. Ф. Клеточный состав фиброзного покрова стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек венечных артерий. Укр. кардиол. журнал, 2004; 6:42–8).
- Shlichikova T. P., Jdanov V. S., Karpov Yu. A. et al. The main types of unstable atherosclerotic plaques and their prevalence in the coronary arteries in acute myocardial infarction. Archives of Pathology, 2005; 3: 24–8. Russian (Шлычкова Т. П., Жданов В. С., Карпов Ю. А. и др. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда. Архив патологии, 2005; 3:24–8).
- Wasserman E. J., Shipley N. M. Atherothrombosis in Acute Coronary Syndromes: Mechanisms, Markers, and Mediators of Vulnerability. Mount Sinai J. of Medicine, 2006; 73 (1):431–40.
- Moreno P. R., Purushothaman M., Purushothaman K. R. Plaque neovascularization: defense mechanisms, betrayal, or a war in progress. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2012; 1254:7–17.
- Shlichikova T. P., Cherpachenko N. M., Chumachenko P. V. et al. Pathological features of atherosclerotic plaques in acute coronary syndrome. Cardiology, 2–3; 12:42–6. Russian. (Шлычкова Т. П., Черпаченко Н. М., Чумаченко П. В. и др. Патоморфологические особенности атеросклеротических бляшек при остром коронарном синдроме. Кардиология, 2003; 12:42–6).
- Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part I. Circulation, 2003; 108 (14):1664–72.
- Bobryshev Y. V., Killingsworth M. C., Lord R. S. et al. Matrix vesicles in the fibrous cap of atherosclerotic plaque: Possible contribution to plaque rupture. J. Cell. Mol. Med., 2008; 67 (2):299–304.
- Lutai M. I., Lomakovski A. N., Abutalipov R. F. et al. Morphological characteristics of unstable atherosclerotic lesions of coronary arteries. Ukr. cardiology J., 2005; 2:40–6. Russian (Лутай М. И., Ломаковский А. Н., Абуталипов Р. Ф. и др. Морфологическая характеристика нестабильных атеросклеротических поражений венечных артерий сердца. Укр. кардиол. журнал, 2005; 2:40–6).
- Shah P. K. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. J. Am. Coll. Cardiol., 2003; 41:15S–22S.
- Shah P. K. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. Cardiol. Clin., 2003; 21:303–314.
- Shah P. K. Cellular and molecular mechanisms of plaque rupture. High-risk atherosclerotic plaques: mechanisms, imaging, models, and therapy. Edited by L. M. Khachigian. CRC Press, New York, 2005; 1–19.
- Wang L. X., Lu S. Z., Zhang W. J. et al. Coronary spasm, a pathogenic trigger of vulnerable plaque rupture. Chin. Med. J. (Engl), 2011; 124 (23):4071–8.
- Fujimoto S., Kondo T., Narula J. Evaluation of plaque morphology by coronary CT angiography. Cardiol. Clin., 2012; 30 (1):69–75.
- Derksen W. J., Peeters W., van Lammeren G. W. et al. Different stages of intraplaque hemorrhage are associated with different plaque phenotypes: a large histopathological study in 794 carotid and 276 femoral endarterectomy specimens. Atherosclerosis, 2011; 218 (2):369–77.
- Hunt J. L., Fairman R., Mitchell M. E. et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. Stroke, 2002; 33:1214–9.
- Ragino Yu. I., Chernjavski A. M., Polonskaia Ya. V. et al. Inflammatory activity in different types of unstable atherosclerotic plaques. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2012, 153 (2):150–4. Russian (Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Активность воспалительного процесса в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2012, Т. 153, № 2:150–4).
- Ragino Yu. I., Chernjavski A. M., Polonskaia Ya. V. et al. Activity of inflammatory and destructive changes in the formation of unstable atherosclerotic plaque. Cardiology, 2007; 9:62–7. Russian (Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки. Кардиология, 2007; 9:62–7).
- Ragino Yu. I., Chernjavski A. M., Polonskaia Ya. V. et al. Changing the content of pro-inflammatory cytokines and destructive metalloproteinases in the process of atherosclerotic formation to unstable plaque. Cardiology, 2009; 6:43–50. Russian (Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В. и др. Изменение содержания про-воспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки. Кардиология, 2009; 6:43–50).
- Matter C. M., Stuber M., Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? Eur. Heart J., 2009; 30 (21):2566–74.
- Rautou P. E., Vion A. C., Amabile N. et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. Circ Res., 2011; 109 (5):593–606.
- Fishbein M. C. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. Cardiovasc. Pathol., 2010; 19 (1):6–11.

КОЛПАКОВУ ЕВГЕНИЮ ВАСИЛЬЕВИЧУ 70 ЛЕТ!



Колпаков Евгений Васильевич родился в г. Москве в 1943г в семье служащего. После окончания школы был призван в ряды Советской армии.. Во время службы был назначен начальником аптеки полкового медицинского пункта. За отличное создание и оформление последнего был направлен для поступления в медицинский институт. В 1971г окончил лечебный факультет 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. По окончании института работал врачом — хирургом, затем — младшим научным сотрудником ВНИИ Клинической и экспериментальной хирургии Минздрава СССР. В 1974г защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на тему “Клинико-анатомические формы приобретенного трикуспидального клапана в свете хирургической коррекции”. Затем — с 1974 по 2006гг — работал в НИИ Трансплантологии и искусственных органов Минздрава СССР: м.н.с., с.н.с., руководителем отделения хирургического лечения нарушений ритма сердца и кардиостимуляции, заместителем директора института по научно-учебной работе.

После подписания межправительственного соглашения СССР — США по “созданию и клиническому применению искусственного сердца” был куратором направления разработок и создания искусственных клапанов сердца (протезов) и электрокардиостимуляторов. В 1984г после постановления Политбюро ЦК КПСС “О развитии электрокардиостимуляции в стране” был назначен Главным специалистом Минздрава СССР и Минздрава РСФСР по электрокардиостимуляции. В это время активно участвовал в разработке Программы Совета Министров СССР и Минздрава СССР по организации производства электрокардиостимуляторов, подготовке врачей и организации отделений хирургического лечения нарушений ритма сердца в областных больницах СССР. Принимал участие в разработке современных моделей искусственных клапанов, в том числе протеза аортального клапана с автоматической фиксацией, имеет 10 авторских свидетельств по протезам искусственных клапанов сердца, в числе которых и авторское свидетельство по применению иммуномодуляторов при лечении септических осложнений при трансплантации сердца (1988г). По теме “электрокардиостимуляторы” также имеются авторские свидетельства: в том числе по автоматическому управлению искусственным сердцем, синхронизированным с синусовым узлом пациента, “безэлектродный имплантируемый электрокардиостимулятор — ЭКС-24”. Была создана приставка на базе “Р”-синхронного отечественного кардиостимулятора “ЭКС-6” для блока управления искусственным сердцем (КБ точного машиностроения им. А. Э. Нудельмана, Бельгов В. Е.). Занимался созданием и клиническими испытаниями всех отечественных кардиостимуляторов: одно- и двухкамерных, для учащения и урежения ритма сердца, а также применением кардиостимуляции при лечении хронической сердечной недостаточности — как двухкамерными кардиостимуляторами, так и кардиостимуляторами для динамической кардиомиопластики (ЭКС-425). Одним из первых в стране использовал двухкамерные кардиостимуляторы с синхронизацией по дыханию у больных после трансплантации сердца. Впервые в практике отечественной аритмологии совместно с КБ ТМ и Экономико-статистическим институтом была создана компьютерная система навигации для диагностики и хирургической коррекции суправентрикулярных аритмий для 64 отведений (ККС-64). Совместно с институтом биофизики АН СССР (г. Пушкино), проводили исследования по проблеме моделирования и купирования мерцательной аритмии (авторское свидетельство с соавт. Медвинским А. Ю. и др.). Эти исследования легли в основу докторской диссертации. В 1990г защитил диссертацию на соискание учёной степени доктора медицинских наук на тему “Хирургическое лечение аритмий сердца”.

С 2006г перешёл на работу в НУЗ ЦКБ № 1 ОАО “РЖД” на должность зам. главного врача по медицинской части.

На кафедре Госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова работает в должности профессора с 1999г. Ведёт курс “Немедикаментозное лечение аритмий”, “Врождённые и приобретенные пороки сердца — показания и противопоказания к хирургической коррекции”.

Имеет более 200 научных публикаций в центральных отечественных и зарубежных медицинских журналах, из них 10 учебно-методических пособий, используемых в педагогической практике, 9 монографий, 21 авторское свидетельство по разработке электрокардиостимуляторов и методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца, моделей протезов клапанов сердца и управления искусственным сердцем. За серию методических пособий в области клинических дисциплин в 2005г был награжден дипломом лауреата РГМУ им. Н. И. Пирогова. Отличник здравоохранения. Имеет почётную грамоту Совета Федерации за достижения в организации здравоохранения (2003г). В 2010г награждён почётной грамотой за монографию “Аритмии сердца. Взгляд терапевта и хирурга”. В 2011г награжден дипломом лауреата № 1 за лучшую учебно-методическую работу ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова за участие в создании учебного пособия “Госпитальная терапия” (курс лекций).

Член Правления Всероссийского научного общества кардиологов с момента его образования и член Правления Всероссийского общества аритмологов. В течение двух лет (2009–2011гг) — заместитель главного редактора Российского кардиологического журнала. В настоящее время — член редакционного совета Российского кардиологического журнала и член редколлегии журнала “Вестник аритмологии”. Академик медико-технической академии РФ и Академии качества.

Постоянно принимает участие в научных конференциях, съездах, конгрессах в стране и за рубежом.

Коллеги, ученики и друзья сердечно поздравляют Евгения Васильевича с 70-летием и желают здоровья и дальнейших творческих успехов.

Редакционный Совет и редакция Российского кардиологического журнала присоединяются к поздравлениям.

Леркамен®

лерканидипин

**Леркамен® – первый лерканидипин
на российском фармацевтическом рынке***



Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача

Леркамен® – эффективное снижение АД и хорошая переносимость^{1,2,3}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕРКАМЕН. МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: дигидропиридиновый антагонист кальция (блокатор «медленных» кальциевых каналов). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10 – 20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; аортальный стеноз в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; выраженные нарушения функции печени; нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 12 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, галактоземия, синдром нарушенного всасывания глюкозы / галактозы; беременность и период кормления грудью; женщины детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность; печеночная недостаточность; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится; редко: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД, (более подробную информацию см. в инструкции препарата).

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению от (09.04.12)

1. Barrios V. et al. Blood Pressure 2002, 11: 95-100
2. Barrios V. et al. Int J Clin Pract. Nov 2006, 60(11): 1364-1370
3. Barrios V. et al. The British Journal of Cardiol 2006; 13:434-440

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

* ГРЛС Дата инструкции 09.04.2012

по лицензии RECORDATI

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



Рег. уд. N ЛСР-000836/10

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ. СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих, соответственно, периндоприла аргинин (Пер) 5 мг / амлодипин (Амл) 5 мг, Пер 5 мг / Амл 10 мг, Пер 10 мг / Амл 5 мг, Пер 10 мг / Амл 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** в качестве препарата для замены при лечении эссенциальной артериальной гипертензии и/или стабильной ишемической болезни сердца у пациентов, уже достигших контроля артериального давления на фоне приема периндоприла и амлодипина, назначаемых одновременно в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** по 1 таблетке в сутки утром перед приемом пищи. При необходимости коррекции дозы можно изменить дозу препарата. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АПФ, к амлодипину или другим препаратам дигидропиридинового ряда, или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность; тяжелая артериальная гипотензия; шок; обструкция выносящего тракта левого желудочка (напр., аортальный стеноз высокой степени); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** не рекомендуемые сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрамустин, дантролен (инфузия), грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая аспирин ≥ 3 г/сут, противодиабетические средства (инсулины, сахароснижающие сульфамидные препараты), индукторы цитохрома CYP3A4, ингибиторы цитохрома CYP3A4, баклофен. Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики, симпатомиметические средства, препараты золота, антигипертензивные средства, вазодилататоры, кортикостероиды, тетракозактид, α -адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин), амифостин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, другие лекарственные средства с антигипертензивным действием. **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ:** препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** сонливость, головокружение, головная боль, дисгевзия, парестезия, нарушения зрения, звон в ушах, сердцебиение, покраснение лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек лодыжек, мышечные судороги, отек, утомляемость, астения. **ФОРМА ВЫПУСКА:** в одной упаковке содержится 30 таблеток Престанса 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг или 10 мг/10 мг. Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000836/10.



115054, Россия, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: +7 495 937 0700; факс: +7 495 937 0701