



Всероссийское  
Научное  
Общество  
Кардиологов  
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – Люсов В.А.  
Заместители главного редактора –  
Колпаков Е.В.

Гордеев И.Г.

Ответственный редактор –  
Некрасова Л.И.

Ответственный секретарь –  
Таратухин Е.О.

Члены редколлегии:

Белов Ю.В.

Белоусов Ю.Б.

Бритов А.Н.

Гуревич М.А.

Задионченко В.С.

Оганов Р.Г.

Орлов В.А.

Потешкина Н.Г.

Тюлькина Е.Е.

Чазова И.Е.

Шевченко Н.М.

Школьникова М.А.

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)

Александровский А.А. (Саранск)

Волкова Э.Г. (Челябинск)

Габинский Я.Л. (Екатеринбург)

Говорин А.В. (Чита)

Довгалевский П.Я. (Саратов)

Искандеров Б.Г. (Пенза)

Коваленко В.М. (Киев, Украина)

Либензон Р.Т. (Владивосток)

Минаков Э.В. (Воронеж)

Ревшвили А.Ш. (Москва)

Симоненко В.Б. (Москва)

Сисакян А.С. (Ереван, Армения)

Скибицкий В.В. (Краснодар)

Туев А.В. (Пермь)

Хрусталев О.А. (Ярославль)

Шугушев Х.Х. (Нальчик)

Ушаков В.Ю. (Саратов)

Adamian K.G. (Армения)

Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)

Evgenius Kosinskas (Вильнюс, Литва)

V. Gabinsky (Атланта, США)

Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)

V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)

Тихомир Даскалов (София, Болгария)

Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

## Научно-практический медицинский журнал

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 2 (88)

2011

Главный редактор – Люсов Виктор Алексеевич

111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ №15 имени О.М.Филатова,  
терапевтический корпус, 3-й этаж, тел. 375-12-30

Ответственный секретарь – Таратухин Евгений Олегович

111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ №15 имени О.М.Филатова,  
главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел/факс 918-72-84,  
эл. почта: cardio03@list.ru

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, глав-  
ный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел. 918-72-84,  
e-mail: cardio03@list.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией  
(редакция – 2010 г.).

Начиная с № 1–2007, журнал включен в следующие индексы цитирования (импакт-  
индекс): Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Journal Citation Reports/Science Edition

Полнотекстовые версии всех номеров журнала размещены на сайте  
Научной Электронной Библиотеки: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Каталог «Роспечать»:** 79210 — для индивидуальных подписчиков, 81196 —  
для предприятий и организаций.

**Объединенный каталог «Пресса России»:** 42432 — для индивидуальных под-  
писчиков, 42433 — для предприятий и организаций.

**Зарубежная подписка:** 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: <http://www.periodicals.ru>

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства  
Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Рецензируемый журнал; зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.

Регистрационный № 017388, периодичность издания — 1 раз в 2 месяца

Установочный тираж — 7 000 экз.

© Российский кардиологический журнал



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ТОРЖЕСТВЕННЫЕ ДАТЫ

- 4 Люсов В.А., Колпаков Е.В., Таратухин Е.О.  
К Юбилею кафедры госпитальной терапии  
№1 лечебного факультета РГМУ (ч.II)

### DATES TO CELEBRATE

- 4 Lusov V.A., Kolpakov E.V., Taratukhin E.O.  
Anniversary of the Hospital Therapy Department  
№1, Therapy Faculty, Russian State Medical  
University (Part II)

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 9 Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л.,  
Галицкий А.А., Белоусов Д.Ю.  
Фармакоэпидемиология артериальной  
гипертонии в России (по результатам  
фармакоэпидемиологического исследования  
ПИФАГОР III)

### EDITORIAL

- 9 Leonova M.V., Belousov Yu.B., Steinberg L.L.,  
Galitskiy A.A., Belousov D.Yu. I  
Pharmaco-epidemiology of arterial hypertension  
in Russia: the results of the pharmaco-  
epidemiological study PIFAGOR III

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 17 Гургенян С.В., Адамян К.Г., Ватинян С.Х.,  
Никогосян К.Г., Зелвеян П.А.  
Структурное и функциональное  
ремоделирование сердечно-сосудистой  
системы при артериальной гипертонии
- 21 Илов Н.Н., Шварц Р.Н., Панова Т.Н.  
Особенности реактивности церебральных  
сосудов у пациентов с гипертонической болезнью
- 26 Крылова Н.С., Авдеева Е.В., Потешкина Н.Г.  
Хроническая сердечная недостаточность  
у больных гипертрофической  
кардиомиопатией
- 32 Петина М.М., Гороховская Г.Н., Мартынов А.И.  
Эндотелиальная дисфункция у больных  
ишемической болезнью сердца с сахарным  
диабетом 2 типа

### ORIGINAL ARTICLES

- 17 Gurgenyan S.V., Adamyan K.G., Vatinyan S.Kh.,  
Nikogosyan K.G., Zelveyan P.A.  
Structural and functional cardiovascular  
remodelling in arterial hypertension
- 21 Ilov N.N., Schwartz R.N., Panova T.N.  
Cerebral vessel reactivity in patients with essential  
arterial hypertension
- 26 Krylova N.S., Avdeeva E.V., Poteshkina N.G.  
Chronic heart failure in patients with hypertrophic  
cardiomyopathy
- 32 Petina M.M., Gorokhovskaya G.N., Martynov A.I.  
Endothelial dysfunction in patients with coronary  
heart disease and Type 2 diabetes mellitus

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 37 Михин В.П., Покровский М.В., Гуреев В.В.,  
Чернова О.А., Алимченко Ю.В., Богословская Е.Н.  
Эффективность отечественного миокарди-  
ального цитопротектора и его фармакодинамика  
при острой ишемии миокарда: клинические  
результаты и экспериментальные модели
- 43 Гурфинкель Ю.И., Кудуткина М.И.,  
Парфенова Л.М., Орлов В.А.  
Особенности микроциркуляции у больных  
с хронической сердечной недостаточностью  
на фоне лечения ингибиторами АПФ  
и диуретиками
- 49 Лебедева М.В.  
Антигипертензивная терапия у больных  
с метаболическим синдромом – выбор  
базисного препарата
- 54 Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н.,  
Фролова М.Ю.  
Коррекция гиперурикемии у мужчин  
с метаболическим синдромом: возможности  
применения акарбозы

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 37 Mikhin V.P., Pokrovskiy M.V., Gureev V.V.,  
Chernova O.A., Alimenko Yu.V., Bogoslovskaya E.N.  
Domestic myocardial cytoprotector effectiveness  
and its pharmacodynamics in acute myocardial  
ischemia: clinical results and experimental models
- 43 Gurfinkel Yu.I., Kudutkina M.I., Parfenova L.M.,  
Orlov V.A.  
Microcirculation in chronic heart failure patients  
treated with ACE inhibitors and diuretics
- 49 Lebedeva M.V.  
Antihypertensive therapy in patients with  
metabolic syndrome: choosing the basis  
medication
- 54 Reshetnyak M.V., Khirmanov V.N., Zybina N.N.,  
Frolova M.Yu.  
Hyperuricemia correction in men with metabolic  
syndrome: acarbose potential

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

- 59 *Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Акинина С.А., Фурменко Г.И.*  
Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболевваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС)

**EPIDEMIOLOGY**

- 59 *Boyrtsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Akinina S.A., Furmenko G.I.*  
Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: results of the Russian multicentre epidemiological Study of mortality, morbidity, and diagnostics and treatment quality in acute CHD (RESONANCE)

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**

- 65 *Шевченко О.П., Слесарева Ю.С., Шевченко А.О.*  
Роль PAPP-A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца
- 72 *Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б.*  
Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом – индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств
- 78 *Дж. Тизайре-Санчес и соавт.*  
Оценка когнитивной функции пациентов с эссенциальной гипертензией при лечении лерканидипином
- 86 *Г.П. Виссулис и соавт.*  
Влияние антигипертензивной терапии бета-блокаторами третьего поколения на функцию эндотелия и протромботический статус. Эффекты курения
- 94 *Дж.М. Нютель и соавт.*  
Оценка антигипертензивной эффективности олмесартана медоксомила, нового блокатора рецепторов к ангиотензину II, с помощью амбулаторного мониторинга артериального давления
- 102 *Стаценко М.Е., Туркина С.В., Толстов С.Н.*  
Место p-FOX-ингибиторов свободных жирных кислот – в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа
- 111 *Шигео Хорианака и соавт. от имени Рабочей группы исследования JCAD*  
Влияние никорандила на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной болезнью сердца – участников исследования JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study)

**LITERATURE REVIEWS**

- 65 *Shevchenko O.P., Slesareva Yu.S., Shevchenko A.O.*  
PAPP-A and atherosclerotic plaque injury in patients with coronary heart disease
- 72 *Morozova T.E., Andrushchishina T.B.*  
Arterial hypertension in patients with diabetes mellitus: an individualized choice of antihypertensive medications
- 78 *J Tisaire-Sánchez et al.*  
Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine
- 86 *G. P. Vyssoulis et al.*  
The impact of third-generation beta-blocker antihypertensive treatment on endothelial function and the prothrombotic status. Effects of smoking
- 94 *J. M. Neutel et al.*  
Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil, a new angiotensin II receptor antagonist, as assessed by ambulatory blood pressure measurements
- 102 *Statsenko M.E., Turkina S.V., Tolstov S.N.*  
Partial fatty acid oxidation (p-FOX) inhibitors and combined therapy of cardiovascular complications in patients with Type 2 diabetes mellitus
- 111 *Shigeo Horinaka et al, for the JCAD Study investigators*  
Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study

**ОПЕЧАТКА****ERRATUM****ИНФОРМАЦИЯ****INFORMATION**

Архив нашего журнала представлен на медицинском портале **MEDI.RU** <http://cardio.medi.ru>

Издатель: ООО “Силиция-Полиграф”

Адрес издательства: 115478, Москва, а/я 509, тел. (495) 323-53-88; факс. (495) 324-22-34, e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

## ТОРЖЕСТВЕННЫЕ ДАТЫ

К ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ №1 ЛЕЧЕБНОГО  
ФАКУЛЬТЕТА РГМУ (ч.II)

*Люсов В.А., Колпаков Е.В., Таратухин Е.О.\**

ГОУ ВПО РГМУ РЗ кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Первым российским профессором медицины Московского университета (с 1768 г.) был **Семен Герасимович ЗЫБЕЛИН** (1735-1802) – один из основоположников профилактического направления в русской медицине, а первая русская терапевтическая клиника была открыта в медико-хирургической академии в Петербурге в 1806 г. Учредителем ее был клинический профессор академии знаменитый Иоганн-Петер Франк, руководил же этой клиникой его преемник, терапевт Гаевский. Первые клинические отделения при госпиталях были устроены благодаря Г.И. Базилевичу (умер в 1802 г), который, завершив образование в Страсбурге, занял место профессора патологии и терапии при Санкт-Петербургском медико-хирургическом училище.

Обновление русской жизни с воцарением на трон Александра II отразилось и на развитии медицинских знаний в России. Приглашенные президентом Санкт-Петербургской Медико-Хирургической академии Н.А. Дубровицким на вновь учрежденные кафедры молодые русские ученые – Н.М. Якубович, С.П. Боткин, И.М. Сеченов, Э.А. Юнге и Л.А. Беккерс – имели огромное влияние на постановку медицинского образования в России и развитие медицинских знаний. Особенно плодотворное влияние на развитие медицинских знаний в России имел С.П. Боткин. Сущность учения Боткинской школы сводилась к следующему: необходимо изучить сперва больного, затем болезнь последнего и соблюдать объективность. Школа эта дала ряд профессоров, представителей клинической медицины, почти для всех медицинских факультетов России. Клиника С.П.Боткина заняла первенствующее место не только в России, но и среди многих зарубежных клиник. Из нее вышел целый ряд выдающихся русских научных работников и много профессоров для наших университетов и академии. Издававшийся С.П. Боткиным с 1869 г. «Архив клиники внутренних болезней» составил ценный вклад в русскую научную литературу. Боткин создал не только собственную терапевтическую школу, но имел большое влияние на развитие других практических специальностей – например, учения о нервных болезнях, болезнях кожи, горла, электротерапии, гидротерапии и других. Из его школы выходили и представители чистой науки, как, например, физиолог И.П.Павлов.

Большое влияние на развитие медицинской науки в России имел Г. Захарьин, профессор Московского университета. Из его школы вышли выдающиеся московские профессора: Остроумов, Чериков, Павлинов, Снегирёв и Филатов. Захарьиным создана школа, сущность которой заключается в том, что врач должен ставить на первое место опрос больного и чисто клиническое объективное исследование, оставляя в стороне детали и стараясь возможно точно формулировать задачи терапии.

Городская клиническая больница № 4 (4-я Градская) Департамента здравоохранения г. Москвы основана как Павловская больница в 1763 году по указу императрицы Екатерины II в честь выздоровления наследника престола Павла от тяжёлой болезни. С 1763 года по настоящее время продолжается перестройка старых и строительство новых корпусов больницы. Некоторые сооружения возведены по проектам архитекторов Казакова, Жиллярди, Григорьева, Чичагова. Сегодня многие корпуса ГКБ № 4 – это памятники архитектуры и искусства XVIII-XIX веков. Выдающиеся деятели медицины работали в этой больнице. Так, первым главным врачом был доктор Леклер, далее эту должность занимали Эразмус, Гааз, Левенталь. Также, в различные годы, в больнице работали профессора Рейн, Морциновский, Дамир, Виноградов, Юхтин, Чадаев и др.

Российский государственный медицинский университет (ранее – 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова) существует с 1906 г., когда начались занятия на вновь открытом медицинском факультете Московских высших женских курсов (МВЖК). В 1918 г. декретом Советского правительства МВЖК были преобразованы во 2-й Московский государственный университет, из которого в 1930 г. был выделен самостоятельный 2-й Московский государственный медицинский институт (тогда он носил имя И.В.Сталина). Второй Московский ордена Ленина государственный медицинский институт (ныне – РГМУ) – один из крупнейших и старейших медицинских вузов страны, ведущий медицинский институт Российской Федерации.

В декабре 2003 г. исполнилось 100 лет Центральной клинической больнице Святителя Алексия, Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви. Она была построена по духовному завещанию Александры Ксенофоновны

Медведниковой — вдовы известного в Москве и в Сибири купца и промышленника, коммерции советника Ивана Логиновича Медведникова. Медведниковский больничный комплекс состоял из больницы и богадельни и предназначался «для неизлечимых больных христианского вероисповедания без различия звания, пола и возраста» и должен был помочь в решении городской проблемы социальной и медицинской помощи тяжело больным, неимущим и пожилым людям.

Архитектурный ансамбль больницы, включал в себя, помимо лечебных корпусов, две церкви: Козельщанской иконы Божией Матери (ныне храм Святителя Алексия Митрополита Московского) и Тихвинской иконы Божией Матери, часовню, квартирный корпус для врачей, священнослужителей и обслуживающего персонала больницы, многочисленные хозяйственные постройки и располагался на весьма живописном месте по левой стороне Б. Калужской улицы напротив Нескучного сада. Он был создан по проекту одного из лучших зодчих эпохи модерна, академика архитектуры Сергея Устиновича Соловьева. Будучи тонким знатоком древнерусского искусства, он сумел воплотить в архитектурном ансамбле Медведниковской больницы новый вариант протечения форм Пскова и Новгорода.

Инженерное обеспечение больничного комплекса было устроено на самом высоком техническом уровне: проведены водопровод и канализация, запроектировано паро-водяное отопление и вентиляция. Причем система вентиляции предусматривала автономное обслуживание палат с одновременным увлажнением воздуха до 40%. Все было устроено по принципу наибольшего удобства для больных. Сюда в 1922 г. (тогда она называлась 5-й Советской больницей) была переведена кафедра госпитальной терапии.

В 1929 г., в связи с переходом проф. М.П. Кончаловского на заведование факультетской терапевтической клиникой 1-го МГУ, заведующим кафедрой был избран Владимир Филиппович Зеленин. К этому времени кафедра имела 68 коек. Вскоре число коек возросло до 180. Научная работа кафедры попрежнему была многосторонней, хотя научные интересы В.Ф.Зеленина были связаны, в основном, с кардиологией. Клиника, совместно с Центральным институтом труда, приоритетно и широко изучала проблемы трудоспособности при заболеваниях внутренних органов. В 1935-1937 гг. на кафедре была развернута работа по проверке эффективности физиотерапевтических методов лечения и разработке соответствующих методик. В течение ряда лет клиника разрабатывала вопросы взаимного влияния сердечно-сосудистой недостаточности на функциональное состояние различных органов и систем. На кафедре применялись новые методы исследования сердечно-сосудистой системы — такие, как скорость кровотока, венозное давление,



**Рис.10.** Клинические корпуса Центральной клинической больницы Святителя Алексия, Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви (бывшая 5-я Советская больница на Большой Калужской ул. — здесь была Клиника госпитальной терапии II ММИ им. И.В. Сталина).

минутный объем крови. В.Ф.Зеленин был первым русским клиницистом, применившим в 1911 г. электрокардиографию как клинический метод исследования.

В 1936-1938 гг. на кафедре были проведены исследования влияния психических факторов на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, обмен веществ. На кафедре были организованы некоторые новые лаборатории и кабинеты. Во время Великой Отечественной Войны кафедра вместе с институтом была эвакуирована в г. Омск. Пять ассистентов и ординаторов кафедры добровольно ушли на фронт. В Омске кафедра не прекращала научной работы и занималась актуальными проблемами военного времени: алиментарная дистрофия, анемия у раненых, гастрит. В 1944 г. В.Ф.Зеленин был избран действительным членом АМН СССР и академиком-секретарем клинического отделения, в этом же году он был избран директором Института терапии АМН СССР. В 1945г. основной научной проблемой кафедры была гипертоническая болезнь.

С 1917 г. по 1952 г. на кафедре было защищено 9 докторских и 6 кандидатских диссертаций. За период с 1911 г. по 1953 г. с кафедры вышли профессора Л.И.Туголукова (микробиолог), Ю.М.Герэтер (биохимик), Н.С.Смирнов (гастроэнтеролог); гематологи — Х.Х.Влодос, Е.А.Кост, А.А.Богдасаров, М.С.Дульцин и др. На кафедре госпитальной терапии лечебного факультета работали А.А.Шелагуров, который с 1949 по 1952 г. был вторым профессором и П.Н.Юренин, который с 1950 г. по 1952 г. был ассистентом. Коллектив кафедры много внимания уделял вопросам методики преподавания. Перед войной под руководством В.Ф.Зеленина были разработаны программы по внутренним болезням для студентов III и V курсов. Начиная



Рис. 11. П.С. Лукомский и его кафедра.

с 1945-1946 гг., в преподавание терапии на V курсе было введено посещение студентами больных на дому, участие студентов в работе ВТЭК и ВКК, в клинико-анатомических конференциях, обязательные дежурства. Профессор В.Ф.Зеленин одним из первых поставил вопрос о внедрении кино в преподавание медицинских дисциплин. Под его руководством на кафедре были созданы 3 научно-педагогических звуковых фильма по физиологии и патологии кровообращения.

В 1947 г. В.Ф.Зелениным был издан первый учебник по внутренним болезням «Учебник частной патологии и терапии внутренних болезней». В 1952 г. В.Ф.Зеленин оставил заведование кафедрой и в течение 1952 г. обязанности заведующего кафедрой выполняла М.И.Золотова-Костомарова.

В январе 1953 г. кафедру возглавил профессор Павел Евгеньевич Лукомский, который до этого заведовал кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета 2-го МГМИ. Возвратившись из г. Челябинска, где Павел Евгеньевич основал кафедру госпитальной терапии и воспитал целую плеяду учеников – докторов и кандидатов медицинских наук (И.Е.Фомина, Д.А.Глубоков, П.Д.Синицин и др.), он работал на посту главного терапевта МЗ СССР. Начиная с 1953 г., П.Е.Лукомский опубликовал ряд работ, посвященных вопросам организации и совершенствования терапевтической службы, диспансеризации больных, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

С 1955 г. научные исследования на кафедре были посвящены, в основном, актуальным проблемам кардиологии. Большое внимание уделялось патогенезу, профилактике и лечению коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца, особенно инфаркту миокарда. На кафедре проводились работы по изысканию лекарственных препаратов для лечения атеросклероза. По предложению проф. П.Е. Лукомского, совместно с сотрудниками ВНИФХИ, был синтезирован препарат линетол. На кафедре было изучено также действие холина, пиридоксина, больших доз никоти-

новой кислоты, липоевой кислоты, нейротропных, а также некоторых других веществ – метионина, миоколина и др. у больных коронарным атеросклерозом (В.И.Бобкова, 1955; Л.Н.Соломонова, 1957; В.С.Задонченко, 1968). Эти исследования были отражены в ряде статей и обобщены в книге «Вопросы кардиологии», выпуск 1-й (М., 1957.), кандидатских диссертациях А.Л.Мясникова, П.М.Савенкова и др. С 1955 г. по 1960 г. на кафедре также проводилось изучение ряда гипотензивных средств, средств для купирования приступов стенокардии, сердечных гликозидов, мочегонных препаратов. Профессор П.Е.Лукомский много внимания уделял изучению клиники и патогенеза инфаркта миокарда. Обобщением этих исследований стал программный доклад на XIV Всесоюзном съезде терапевтов, сделанный совместно с Е.М.Тареевым (1957). Г.А.Раевская изучала тромбоэмболические осложнения у больных инфарктом миокарда и постинфарктным синдромом. Г.Рзаев изучал состояние гемодинамики у больных инфарктом миокарда. Позднее, на более современном уровне, этот раздел изучали Ю.С.Мдинарадзе и Н.А.Грацианский. В 1960 г. с кафедры вышла одна из первых в стране работ о диагностической ценности повышения активности альдолазы в диагностике инфаркта миокарда (Г.А.Раевская, Т.А.Сорес).

На кафедре большое внимание уделялось графическим методам исследования сердечно-сосудистой системы (В.С.Юрасов, 1962; Н.А.Козинский, 1968). Сотрудник кафедры В.В. Булычев защитил докторскую диссертацию «Сердце спортсмена», а ассистент Ю.И.Акимов освоил и внедрил в клинику метод электрокимографии, защитил докторскую диссертацию на эту тему и опубликовал соответствующую монографию. Большой опыт кафедры по применению современных графических методов исследования сердечно-сосудистой системы нашел отражение в книге «Графические методы исследования сердечно-сосудистой системы» (Вопросы кардиологии, вып.2-й, 1962). Совместно с кафедрой госпитальной хирургии разрабатывались показания к митральной комиссуротомии, изучались ближайшие и отдаленные результаты операции. Результаты исследований были обобщены в кандидатской диссертации В.В.Соловьева (1960).

В 1961 г. проф. П.Е.Лукомский был избран членом-корреспондентом, а в 1963 г. – академиком АМН СССР. На протяжении ряда лет П.Е.Лукомский был членом бюро отделения клинической медицины, а затем членом Президиума АМН СССР, возглавлял Научный Совет по сердечно-сосудистым заболеваниям при Президиуме АМН СССР. В 1962 г. кафедра получила новую базу в 59-й городской больнице с 260-ю терапевтическими койками.

Восьмого августа, пятьдесят лет назад, по решению Моссовета № 3942 в здании на ул. Достоевского, 31/33, где раньше располагалось Министерство лесной про-

мышленности, была открыта Городская клиническая больница № 59. В разные годы ГКБ № 59 возглавляли Н.П. Корженков, К.Н.Симонян, Д.Н. Ефремов, С.В. Поляков. С 1998 года главным врачом больницы является академик АМТН Татьяна Михайловна Мякушева.

Начиная с 60-х годов, на базе больницы активно работала кафедра госпитальной терапии 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова под руководством академика П.Е. Лукомского. В клинике П.Е. Лукомского успешно разрабатывались методы клинической, электрокардиографической и биохимической диагностики инфаркта миокарда, впервые было применено ЭКГ-мониторирование при остром инфаркте миокарда. Из стен ГКБ № 59 вышла блестящая плеяда отечественных ученых-кардиологов: В.А. Люсов, А.И. Мартынов, Ю.Б. Белоусов, Б.Я. Барт, Б.А. Сидоренко, и другие.

Переход на новую клиническую базу с большой площадью лабораторных помещений и создание академической группы П.Е.Лукомского создало благоприятные предпосылки для расширения и углубления научных исследований. На новой базе было создано хорошо оснащенное отделение функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы, а также кабинет исследования функции внешнего дыхания. В этом направлении активно работали В.В.Макельский и В.А.Орлов, который впоследствии защитил докторскую диссертацию «Легочное сердце». Получили дальнейшее развитие исследования, посвященные ферментной диагностике различных форм ишемической болезни сердца. Проводилось определение трансаминаз, альдолазы, фибриногена, С-реактивного белка при ишемической болезни (Б.Я.Барт и А.Н.Бритов, впоследствии оба — доктора мед.наук, профессора). Продолжались исследования обмена липидов и белков (П.М.Савенков), был освоен метод пламенной фотометрии для определения концентрации Na и K в биологических жидкостях (С.С.Миловидова, Б.А.Сидоренко). Значительное место в исследованиях кафедры заняли вопросы коагулологии. Был внедрен метод тромбоэластографии, производилось исследование отдельных факторов свертывания крови (В.А.Люсов и Ю.М.Майоров). Это создало условия для более углубленного исследования вопросов антикоагулянтной терапии. Исследованиями сотрудников кафедры было показано благоприятное действие антикоагулянтов на течение инфаркта миокарда.

В.А.Люсов и Ю.Б.Белоусов (ныне — профессора, заведующие кафедрами РГМУ) в те годы изучали функциональное состояние тромбоцитов при ИБС. Они разработали методику графической регистрации адгезивности и агрегации кровяных пластинок. П.Е.Лукомский совместно с А.И.Володиным дали описание острых эрозий и язв желудка и 12-перстной кишки у больных острым инфарктом миокарда (1962).

П.Е.Лукомский и П.В.Казьмина обобщили опыт кафедры в лечении больных инфарктом миокарда с шоком прессорными аминами и создали оригинальную классификацию кардиогенного шока по тяжести течения. Совместно с сотрудниками Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР была показана важная роль падения сократительной функции миокарда и снижения сердечного выброса в патогенезе сердечной недостаточности и развитии кардиогенного шока (Ф.З.Меерсон, С.М.Шендеров). У больных инфарктом миокарда была изучена значимость кислотно-щелочного состояния (КЩС) (Н.Н.Теплова, к.м.н., бессменная заведующая учебной частью кафедры). Р.Г.Оганов (ныне — директор Центра профилактической медицины) исследовал активность симпато-адреналовой системы, определяя содержание катехоламинов в плазме крови. И.М.Корочкин (в настоящее время заведующий кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета РГМУ) определял экскрецию стероидных гормонов с мочой у больных с сердечной недостаточностью. Н.А.Грацианский изучил клиническую эффективность целого ряда средств, предложенных для лечения кардиогенного шока — внутривенного введения жидкости, стероидных гормонов, альфа-адренолитиков.

В 1963г. на кафедре была организована лаборатория радиоизотопной диагностики. Результаты исследований сотрудников кафедры с использованием радиологических методик были обобщены в книге «Радиоизотопные методы исследования в клинике» (Е.И.Жаров, Г.В.Грудцын, Р.О.Аршакуни, Ю.М.Кудисов и др.), 1968 г. В 1967 г. кардиологическое отделение было оснащено кардиомониторным комплексом на 8 больных, в результате чего была создана большая палата интенсивного наблюдения. На кафедре было проведено изучение большого количества противоаритмических средств при различных формах нарушений ритма (В.Л.Дощицин, позднее — д.м.н., профессор). Для лечения больных с полной атриовентрикулярной блокадой стал применяться изопропилнорадреналин и временная стимуляция сердца с помощью искусственного водителя ритма (Н.А.Грацианский).

Работы по лечению аритмий и другие были неоднократно удостоены медалей ВДНХ. В 1967 г. проф. П.Е.Лукомский был удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки РСФСР. В 1969 г. за организацию лечения больных инфарктом миокарда и разработку новых методов терапии проф. П.Е.Лукомскому в числе небольшой группы кардиологов было присвоено почетное звание Лауреата Государственной премии СССР. За большие заслуги в области здравоохранения и развития медицинской науки П.Е.Лукомскому в 1969 г. было присвоено звание Героя Социалистического труда. В 1971 г. вышел в свет сборник трудов кафедры «Ишемическая болезнь сердца», в котором нашли отра-



Рис. 12. Люсов В.А.

жение результаты исследований последних лет по данной проблеме. В последующие годы эти сборники приобрели статус республиканских и выходили регулярно, не менее 1 раза в три года. К 70-летию П.Е. Лукомского вышел международный сборник «Достижения современной кардиологии». С 1967 г., одними из первых в стране, Б.А.Сидоренко и Е.Т.Разумова стали изучать обмен электролитов (количество общего обменоспособного Na и K в организме) с помощью разведения радиоактивных препаратов у больных с недостаточностью кровообращения (НК).

За 1962-1971 гг. на кафедре были подвергнуты клиническому изучению основные салуретические препараты. Публикации о самых эффективных препаратах – фуросемиде, этакриновой кислоте и о препарате калий-сберегающего действия – триамтерене – были первыми в отечественной литературе. Сотрудники кафедры принимали активное участие в работе научных медицинских обществ. П.Е.Лукомский был председателем Всесоюзного научного кардиологического общества (ВНОК) со времени его основания. Профессор П.Е.Лукомский вел большую редакционную работу: с 1966 г. он – главный редактор журнала «Кардиология» и член редколлегии БМЭ и Терапевтического многотомника. На кафедре много внимания уделяется методике преподавания и усовер-

шенствования педагогического процесса. В 1968 г. П.Е.Лукомский опубликовал передовую статью «Место клиники внутренних болезней в преподавании клинических дисциплин». Его ученики – Б.А.Сидоренко и В.А.Люсов – подготовили и издали клинические лекции П.Е.Лукомского по вопросам кардиологии (1972). Тестовые же алгоритмы по госпитальной терапии сотрудников кафедры, опубликованные более 20 лет назад, существенно опередили своей значимостью современные компьютерные технологии.

В кафедральных работах этих лет (1966-1974 гг.) впервые были представлены оригинальные данные о функции и морфологии тромбоцитов с использованием электронной микроскопии (В.А.Люсов). Разработаны и внедрены в клиническую практику методы определения адгезии и агрегации тромбоцитов с использованием в качестве реагентов аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, адреналина, коллагена и др. биологически активных веществ (В.А.Люсов, Ю.М.Майоров, Ю.Б.Белюсов, В.Б.Яковлев, М.П.Савенков, Р.Ф.Кацман, К.И.Тяблов, С.А.Королева).

Большое значение на кафедре придавалось приобщению студентов к научной работе – успешно и регулярно проводились занятия студенческого научного кружка, которым руководили последовательно Г.А.Раевская, В.И.Бобкова, В.В.Соловьев, В.А.Орлов, В.А.Люсов. Многие студенты-кружковцы принимали активное участие в научной работе кафедры под руководством доцентов и ассистентов, неоднократно побеждали в отечественных и зарубежных конкурсах, и сегодня они составляют основной контингент штатных сотрудников кафедры.

Кафедра оказывала большую помощь практическому здравоохранению, в частности – шефскую помощь здравоохранению Калужской области. За период с 1953-1974 гг. сотрудниками кафедры было опубликовано свыше 500 научных работ, защищено 7 докторских и 34 кандидатских диссертаций.

После смерти П.Е.Лукомского, с 1974 г., кафедру возглавляет его ученик – профессор Виктор Алексеевич Люсов, выпускник 2-го МОЛГМИ 1961 года, за 13 лет прошедший путь от студента до заведующего кафедрой (рис. 12).

*Окончание в следующем номере*

*Поступила 14/01 – 2011*

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В РОССИИ  
(по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III)

Леонова М.В.\* , Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А., Белоусов Д.Ю.<sup>1</sup>  
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; Российское общество клинических исследователей<sup>1</sup>, Москва

Резюме

В статье представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (ПИФАГОР III). Исследование проводилось на основе опроса врачей (961 анкета) и пациентов с АГ (3030 анкет) из 38 городов. Анализ фармакотерапии показал, что используются 4 основных класса антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики и антагонисты кальция; возросла доля антагонистов рецепторов АТII и уменьшилась – для “устаревших” препаратов с центральным механизмом действия. Представлен детальный анализ каждого класса препаратов: из ингибиторов АПФ больные наиболее часто принимают эналаприл (доля 44%), из β-блокаторов – бисопролол (доля 41%) и метопролол (доля 31,9%), из антагонистов кальция – амлодипин (доля 53%), из диуретиков – индапамид (доля 67%). Удельный вес оригинальных препаратов в приверженности врачей составляет 46%, по данным опроса пациентов – 39%. Увеличилась доля пациентов, постоянно принимающих препараты (79%), получающих комбинированную терапию (74%). Среднее количество препаратов на 1 больного составило 2,22 против 1,72 в 2002 г. Целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) имели 69%.

Повысилась осведомленность пациентов об АГ и ее осложнениях, возросла мотивация и комплаентность пациентов к лечению. Расходы на гипотензивные препараты у 58% больных составляют до 500 рублей в месяц.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, фармакоэпидемиология, антигипертензивные препараты.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, представляющих серьезную медико-социальную проблему. Высокая распространенность АГ, ее главных осложнений (инфаркта миокарда, мозгового инсульта) и смертности являются индикатором социально-экономического бремени для общества [1]. АГ относится к ведущим факторам смертности и занимает 3-е место среди причин потери трудоспособности населения.

По данным эпидемиологии АГ, в Российской Федерации сохраняется устойчивая тенденция высокой распространенности АГ, которая по-прежнему составляет около 40% взрослого населения России (40,4% среди женщин и 37,2% – среди мужчин) [2]. Несмотря на увеличение доли осведомленности (более 70%) и доли охваченных лечением (более 50%) среди пациентов с АГ, эффективность антигипертензивной терапии, определяемая по достижению целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст.) составляет всего 21,5% (2), что мало отличается от результатов лечения АГ в других странах мира [3].

Современный рынок антигипертензивных препаратов (АГП) постоянно пополняется новыми фармакологическими классами, препаратами-генериками, лекарственными формами и фиксированными комбинациями. За последние 8 лет, вслед за результатами крупных многоцентровых клинических исследований, неоднократно менялась концепция применения

разных классов АГП для лечения пациентов с АГ. Пересматриваются международные и национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ (ВНОК 2001, 2004, 2008 г.г.). Все эти обстоятельства оказывают непосредственное влияние на врачебную практику лечения АГ, что требует динамического мониторинга.

Одной из возможностей оценки результатов лечения пациентов с АГ в реальной практике является проведение крупномасштабных фармакоэпидемиологических исследований. Первое фармакоэпидемиологическое исследование АГ в России было проведено в 2001-2002 г.г. (ПИФАГОР I-II) [4]. Результаты показали невысокий уровень охвата постоянной терапией пациентов с АГ и ее эффективности, недостаточный уровень мотивации и комплаентности пациентов к лечению, проблемы в обеспеченности АГП в реальной практике. Так, достижение целевого уровня АД в опрошенной популяции пациентов с АГ составило 43%, а среднее количество принимаемых АГП на 1 пациента – 1,72. Вместе с тем, современные позиции фармакотерапии АГ сводятся к более активному применению комбинированной терапии как основного пути повышения эффективности лечения на популяционном уровне.

Для дальнейшего мониторинга реальной практики лечения пациентов с АГ в России в 2008 г. был инициирован новый этап фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III.

Таблица 1

**Информированность больных АГ о наличии факторов риска и осложнений заболевания**

Осложнения АГ (частота, %)	ПИФАГОР II 2002 г.	ПИФАГОР III 2008 г.	Факторы риска (частота, %)	ПИФАГОР II 2002 г.	ПИФАГОР III 2008 г.
гипертонический криз	30,9%	59%	избыточный вес	55,3%	57%
стенокардия	23%	43%	повышенный холестерин	35,9%	50%
сердечная недостаточность	14,5%	32%	сахарный диабет	14%	21%
инфаркт миокарда	10,2%	14%	подагра	4,6%	4%
инсульт	4,6%	9%	не знают	22%	13%
почечная недостаточность	6%	6%			
кровоизлияние в сетчатку глаза	4%	5%			

**Материал и методы**

Дизайн фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III основан на параллельном опросе врачей и пациентов с АГ.

Опрос врачей и пациентов проводился с помощью специально разработанных анкет об особенностях использования АГП. Анкеты поступали с мая по октябрь 2008 г. из 38 городов России; списки городов и руководителей исследовательских групп, участвовавших в сборе анкет, опубликованы ниже.

961 анкета врачей и 3030 анкет больных АГ были признаны валидными для обработки. Обработка анкет проводилась с применением современных компьютерных технологий и программы FormReader ("Abby", Россия).

Общая характеристика участников исследования:

1) врачи: 63% терапевтов первичного звена, 25% кардиологов и 12% врачей других специальностей (клинические фармакологи, эндокринологи и др.); 55% врачей амбулаторно-поликлинического звена, 42% врачей стационаров, 3% врачей из других ЛПУ.

2) пациенты: 52% больных получили анкету у терапевта, 39% – у кардиолога, 7% – у специалистов другого профиля. 46% пациентов заполняли анкету, находясь в стационаре, 44% – в поликлинике, 7% – дома. Средний возраст больных составил 58,3 лет (от 20 до 95 лет); представлены оба пола: 63% мужчин и 35% женщин; 94% опрошенных больных имели стаж заболевания более 1 года, а подавляющее большинство (66%) – более 5 лет. При расчете средний

индекс массы тела (ИМТ) составил 30 кг/м<sup>2</sup> и только 15% больных имели нормальный ИМТ.

95% исследуемой популяции пациентов с АГ знали о наличии у них факторов риска и ассоциируемых клинических состояний (в 2002 г. были осведомлены только 77% из опрошенных пациентов). Наиболее частыми факторами риска были избыточный вес и гиперхолестеринемия; наиболее частыми осложнениями АГ были гипертонические кризы, ИБС, сердечная недостаточность, причем по частоте отмеченных факторов риска и ассоциируемых состояний исследуемая популяция оказалась более отягощенной, чем в исследовании ПИФАГОР II (табл. 1).

**Результаты и обсуждение**

По результатам опроса врачей и пациентов, основу назначений для лечения АГ составили 4 класса препаратов: ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики и антагонисты кальция, их суммарная доля в общей структуре АГП превышала 88% (табл.2). Причем, ингибиторы АПФ имеют больший удельный вес в структуре АГП, принимаемых пациентами (в 2002 г. она достигала 40%). Отмечено значительное увеличение доли антагонистов рецепторов к АПГ, как по данным опроса врачей, так и пациентов, которые в соответствии с современными международными и национальными рекомендациями по лечению АГ относятся к основным классам. Положительной тенденцией является существенное сокращение почти вдвое доли препаратов с центральным механизмом действия в структуре используемых пациен-

Таблица 2

**Структура АГП по данным опроса врачей и пациентов с АГ**

Классы АГП	Удельный вес (%)		Частота использования (%)	
	врачи	пациенты	врачи	пациенты
Ингибиторы АПФ	25	33,2	96	69
β-адреноблокаторы	22,5	20,3	82	42
Диуретики	22,4	19,7	85	41
Антагонисты кальция	17,9	13,4	68	28
Антагонисты рецепторов АПГ	8	3,1	30	6
Препараты с центральным механизмом действия	3	2,9	13	6
α-адреноблокаторы	1	0,2	4	0,4

тами АГП. Несмотря на существенные благоприятные изменения в общей структуре АГП, частота применения врачами и пациентами ингибиторов АПФ остается наиболее высокой.

Анализ приверженности врачей-терапевтов и врачей кардиологов не выявил существенных различий в выборе АГП (рис. 1, 2), что свидетельствует о высоком уровне подготовки врачей первичного звена для проведения рациональной и дифференцированной антигипертензивной терапии. Единственное различие наблюдается в более высокой доле антагонистов рецепторов АПФ, назначаемых кардиологами, что может зависеть от роли ВКК при назначении дорогостоящих препаратов.

Структура класса ингибиторов АПФ представлена 5 препаратами: эналаприлом, лизиноприлом, периндоприлом, фозиноприлом и рамиприлом; их совокупная доля превысила 80% как по опросу врачей, так и пациентов (табл. 3). Всего врачи указали 31 торговое наименование препаратов класса ингибиторов АПФ; наиболее частыми были престариум (51% опрошенных врачей), диротон (47%), энап (38%), эналаприл (30%) и моноприл (32%). Пациенты с АГ применяют 19 препаратов из класса ингибиторов АПФ, всего 43 торговых наименования, из них 7 – фиксированных комбинаций. Основная доля принадлежит эналаприлу – 44% (против 66% в 2002 г), который представлен 7 торговыми названиями, наиболее частые из них – Эналаприл (14,5%) и Энап (12,6%).

В сравнении с результатами ПИФАГОР I-II значительно сократилась доля каптоприла как в приверженности врачей (доля 6% против 21% в 2002 г.), так и среди используемых пациентами ингибиторов АПФ; при этом увеличились доли периндоприла, рамиприла и фозиноприла в сравнении с данными 2002 г. Существенное место в структуре ингибиторов АПФ стали занимать фиксированные комбинации на основе ингибиторов АПФ: их доля увеличилась до 12% против 4,6% в 2002 г. Они представлены 12 торговыми названиями, среди них наиболее частые – Энап Н, Нолипрел и Нолипрел форте.

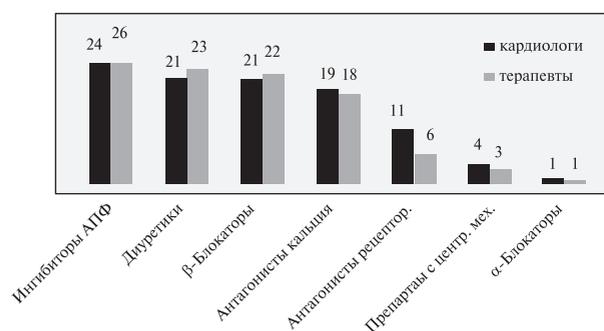


Рис. 1. Сравнение структуры назначения различных классов АГП терапевтами и кардиологами (доли, %).

Таблица 3  
Структура препаратов из класса ингибиторов АПФ

Препараты	Удельный вес (%)	
	врачи	пациенты
Эналаприл	20,9	44,7
Лизиноприл	19,4	15,0
Периндоприл	16,6	10,3
Фозиноприл	15,1	5,6
Рамиприл	9,5	2,4
Каптоприл	6,3	5,5
Квинаприл	5,1	2,2
Моэксиприл	2,9	0,1
Спироприл	2,3	0,5
Трандалоприл	1,8	0,04
Зофеноприл	-	1,5
Цилазаприл	-	0,1
Комбинированные препараты		12

Суммарная доля оригинальных препаратов класса ингибиторов АПФ по данным приверженности врачей составила 57%, по данным опроса больных – 43%.

В структуре класса β-блокаторов основу составляют 2 препарата: бисопролол и метопролол, суммарная доля которых превышает 50% как по результатам опроса врачей, так и пациентов (табл. 4). Выбор этих препаратов может быть связан не только с их доказанной и высокой антигипертензивной эффективностью в клинических исследованиях, но и с необходимостью дифференцированного их применения у пациентов с АГ и сопутствующей ХСН (доля таких пациентов увеличилась в 2,5 раза в сравнении с исследуемой популяцией 2002 г.: 32% против 14,5%, соответственно) [5]. Существенно увеличилась доля новых β-блокаторов с большой продолжительностью действия и возможностью однократного приема в сутки – таких, как небиволол и бетаксолол. Метопролол представлен не только обычной лекарственной формой, но и формой с контролируемым высвобождением; увеличение доли данной лекарственной формы обусловлено необходимостью

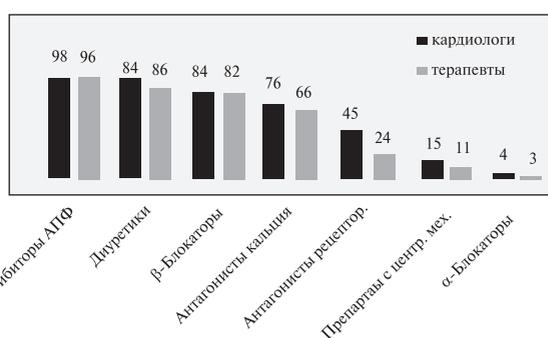


Рис. 2. Сравнение частоты назначения различных классов АГП терапевтами и кардиологами (%).

**Таблица 4**  
**Структура препаратов из класса β-адреноблокаторов**

Препараты	Удельный вес (%)	
	врачи	пациенты
Бисопролол	26,4	41,3
Метопролол	21,8	27,5
Метопролол CR/XL	10,7	4,4
Небиволол	16,7	6,5
Бетаксоллол	10,9	5,7
Атенолол	9,4	5,7
Пропранолол	4,1	1,4
Карведилол	-	2,0
Проксодолол	-	0,2
Комбинированные препараты	-	5,2

**Таблица 5**  
**Структура препаратов из класса диуретиков**

Препараты	Удельный вес (%)	
	врачи	пациенты
Гипотиазид	30,7	23,7
Индапамид	32,7	47,8
Индапамид ретард	30,1	19,8
Фуросемид	6,5	3,0
Торасемид	-	1,5
Верошпирон	-	4,0
Гипотиазид/триамтерен	-	0,2

**Таблица 6**  
**Структура препаратов из класса антагонистов кальция**

Препараты	Удельный вес (%)	
	врачи	пациенты
Амлодипин	31,1	53,4
Нифедипин	8,1	21,3
Нифедипин SR	15,2	6,9
Нифедипин ГИТС	7,1	6,0
Верапамил	10,1	5,5
Верапамил SR	9,2	0,6
Дилтиазем	8,6	2,3
Дилтиазем SR	9,3	0,2
Фелодипин	-	2,0
Лацидипин	0,9	-
Исрадипин	0,4	-
Комбинированные препараты		1,8

ее применения у пациентов с АГ и сопутствующей ХСН. Благоприятная тенденция отмечена в отношении сокращения доли атенолола, применение которого ограничено современными рекомендациями ввиду отсутствия у него преимуществ перед другими β-блокаторами и другими классами АГП по влиянию на отдаленные исходы АГ, но также наличием неблагоприятных метаболических эффектов [6,7,8].

Врачи используют 33 торговых наименования β-блокаторов; среди них наиболее часто они назнача-

ют Конкор (75% опрошенных врачей), Эгилок (41%), Беталок ЗОК (21%) и Локрен (24%). Пациенты применяют 9 препаратов из класса β-блокаторов, представленные 29 торговыми названиями, из них 3 фиксированные комбинации. По данным опроса пациентов, из 7 торговых наименований метопролола наиболее частым является Эгилок (его доля 68%). Фиксированные комбинации в классе β-блокаторов занимают 5,2% и представлены, в основном, Тенориком (97%). Суммарная доля оригинальных препаратов среди β-блокаторов по данным приверженности врачей и опроса больных совпадает и составляет 58%.

Третье место в структуре АГП занимает класс диуретиков, представленный на 2/3 индапамидом и на 1/3 гидрохлортиазидом (табл. 5). В сравнении с данными 2002 г. отмечается существенное увеличение доли индапамида, особенно за счет ретардной формы, что согласуется с результатами крупных международных клинических исследований по доказательству ее эффективности как по влиянию на «суррогатные» точки АГ (регресс ГЛЖ в исследовании LIVE, регресс МАУ в исследовании NESTOR), так и по влиянию на отдаленные конечные точки (исследование HYVET). Кроме того, в России были проведены крупные многоцентровые клинические исследования Арифона-ретард (АРГУС, АРГУС-2, МИНОТАВР), показавшие высокую эффективность и безопасность препарата в условиях реальной практики. Уменьшение доли гидрохлортиазида в структуре диуретиков для лечения АГ объясняется данными мета-анализа о наибольшей частоте развития новых случаев сахарного диабета при его длительном применении, при этом относительный риск развития сахарного диабета условно принят за 1,0 именно для тиазидных диуретиков [6]. В группу диуретических средств, используемых пациентами с АГ, попали такие препараты, как фуросемид, верошпирон, триампур (их суммарная доля 8,7%), которые не относятся к рекомендуемым для лечения АГ, но могут быть оправданы наличием у больных сопутствующей ХСН. Из класса диуретиков врачи назначают 21 из всех торговых наименований, среди которых лидируют гипотиазид (63%), Арифон (34%) и Арифон-ретард (28%). Пациенты применяют 7 препаратов и 15 торговых названий диуретиков. Суммарная доля оригинальных препаратов в классе диуретиков невысокая: по данным опроса врачей – 31%, по данным опроса больных – 24%.

Четвертым по частоте используемых классов АГП является класс антагонистов кальция. Лидирующее место занимает антагонист кальция III поколения амлодипин, доля которого в сравнении с данными 2002 г. возросла многократно (табл. 6). Суммарная доля «старых» препаратов короткого действия (нифедипин, дилтиазем, верапамил) существенно умень-

Таблица 7

**Структура препаратов из класса антагонистов рецепторов АТ II**

Препараты	Удельный вес (%)	
	врачи	пациенты
Лосартан	34,2	30,8
Валсартан	21,5	10,6
Ирбесартан	10,4	17,9
Эпросартан	15,2	7,0
Кандесартан	9,3	0,7
Телмисартан	9,4	3,3
Комбинированные препараты	-	29,7

шила до 27-29%, а суммарная доля пролонгированных лекарственных форм и антагонистов кальция пролонгированного действия увеличилась до 70%. Необходимо отметить, что доля ретардных лекарственных форм нифедипина увеличилась за счет внедрения в клиническую практику нифедипина ГИТС, доказавшего благоприятное влияние на исходы АГ и ИБС (исследования INSIGHT, ACTION) [9]. Относительно высокая доля применения пациентами нифедипина короткого действия (21,3%) может быть объяснена тем, что в анкете больные могли указывать не только препараты, которые они используют для длительной терапии, но и те, которые они используют при высоком АД и для купирования кризов в амбулаторных условиях.

В классе антагонистов кальция врачи отметили 45 различных торговых наименований, что связано с большим многообразием лекарственных форм; только в ряду лекарственных форм нифедипина врачи указали 16 торговых наименований. Наиболее часто врачи называли Амлодипин (34% опрошенных врачей), Нормодипин (29%) и Норваск (27%). Структура принимаемых пациентами антагонистов кальция включает 13 препаратов из 41 торговых наименований, из них 4 – фиксированные комбинации. Суммарная доля оригинальных препаратов среди антагонистов кальция наименьшая: по данным опроса врачей составляет 22%, а по данным опроса больных – лишь 18%.

Доля нового класса АГП – антагонистов рецепторов АТII – составляет 8% в приверженности врачей и всего лишь 3% у пациентов с АГ. Как и в 2002 г., наиболее часто используются врачами и пациентами лосартан, валсартан и ирбесартан (табл. 7). Всего врачи назначают 14 торговых наименований; чаще всего – Лозап (36%), Диован (22%) и Теветен (22%). Пациенты применяют 11 препаратов из класса антагонистов рецепторов АТII, из которых 5 – фиксированные комбинации. Данный класс представлен максимальной долей оригинальных препаратов, достигающей 61% среди врачей и 55% у пациентов.

Анализ структуры препаратов с центральным механизмом действия показал, что врачи назначают,

Таблица 8

**Структура препаратов центрального механизма действия**

Препараты	Удельный вес (%)	
	врачи	пациенты
Моксонидин	56,3	32,0
Рилменидин	16,7	6,0
Клофелин	27,0	28
Доpegит	-	1,6
Эстулик	-	1,1
Адельфан / Кристепин / Раунатин	-	28 / 2,7 / 0,5

в основном, препараты II поколения – агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин и рилменидин); доля клофелина уменьшилась вдвое (27% против 48% в 2002 г.), но по частоте назначения его указали 22% опрошенных врачей. Среди опрошенных пациентов доля «устаревших» препаратов данного класса (эстулик, раунатин, адельфан, кристепин и др.) составляет более 60% (табл. 8). Вместе с тем, доля пациентов, применяющих их, сократилась с 13,3% (в 2002 г.) до 3,4%. Ввиду существенных различий в приверженности врачей и пациентов к использованию препаратов с центральным механизмом действия, доля оригинальных препаратов среди врачей достигает 37%, а среди пациентов – лишь 7%.

Анализ 10 наиболее часто применяемых АГП среди опрошенных пациентов показал, что лидируют 3 препарата – Конкор, Эналаприл и Энап (табл. 9). Суммарная доля 10 наиболее часто применяемых препаратов в общем количестве АГП составляет 47%. Атенолол, клофелин, адельфан полностью вытеснены из «десятки» лидеров; кроме того, «десятка» пополнилась ингибитором АПФ-Престариумом, Арифеном-ретард и амлодипином.

При выборе АГП врачи учитывают такие факторы, как сопутствующие заболевания (91% опрошенных врачей), степень повышения АД (89%), наличие поражения органов-мишеней (83%), возраст пациентов (77%), которые позволяют индивидуализировать

Таблица 9

**10 наиболее часто принимаемых АГП (частота,%)**

ПИФАГОР II 2002 г.	ПИФАГОР III 2008 г.
Энап – 17,9%	Конкор – 15%
Эналаприл – 15,7%	Эналаприл – 14,5%
Атенолол – 12,6%	Энап – 12,6%
Гипотиазид – 12,1%	Гипотиазид – 9,7%
Индап – 6,8%	Диротон – 8,9%
Энам – 6,4%	Индапамид – 8,6%
Эгилон – 6,4%	Престариум – 8,0%
Адельфан – 5,9%	Эгилон – 7,8%
Диротон – 5,8%	Индап – 7,6%
Клофелин – 5,6%	Амлодипин – 6,4%

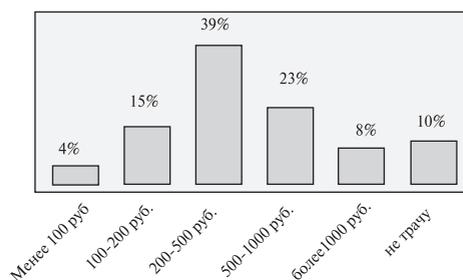


Рис. 3. Характеристика ежемесячных расходов на приобретение АГП.

выбор фармакотерапии в эмпирическом подходе лечения АГ. С другой стороны, врачи указали и такие факторы, как степень доказанности эффективности (69%), стоимость препарата и социальный статус пациента (66%), которые, по рекомендациям ВОЗ, также имеют важное значение в достижении высокой эффективности антигипертензивной терапии. Значительно реже учитывается опыт лечебного учреждения – 17% и реклама – 3%.

Подавляющее большинство врачей (около 70%) назначают комбинированную антигипертензивную терапию пациентам с АГ, при этом частота применения комбинированной терапии пациентами достигает 74%. По сравнению с данными 2002 г. увеличилось среднее количество АГП на 1 больного – с 1,72 до 2,22. При этом, среднее количество препаратов у пациентов, достигших и не достигших целевого уровня АД, составило 2,14 и 2,61, соответственно.

Главной целью лечения АГ является снижение суммарного сердечно-сосудистого риска осложнений и смертности, которое достигается с помощью воздействия на обратимые факторы риска (курение, избыточный вес, холестерин, АД). Но именно величина АД является определяющей среди других факторов в силу своей высокой прогностической значимости. С 2001 года в международные и национальные рекомендации по лечению АГ было введено понятие «целевого уровня АД», как уровня, при котором достигается максимальное снижение риска развития осложнений АГ. При опросе врачей изучалась их позиция по уровню снижения АД у пациентов с АГ: 70% врачей указали на целевой уровень АД 140/90 мм рт.ст. и менее; еще 6% указали на необходимость достижения более низкого уровня (до 130/80 мм рт.ст.) у пациентов высокого риска с сопутствующим сахарным диабетом, почечной недостаточностью, что полностью соответствует настоящим рекомендациям ВНОК. Однако, 18% врачей (21% терапевтов и 10% кардиологов) по-прежнему предпочитают снижать АД до «рабочего уровня», а 9% считают «идеальным» снижение АД до 110/70-130/90 мм рт.ст. для всех пациентов с АГ.

Оценка эффективности гипотензивной терапии у больных проводилась по уровню АД: на момент

заполнения анкеты средний уровень АД у больных составил 137,2/85,1 мм рт. ст., при этом целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) имели 69%. В сравнении с аналогичными показателями в 2002 г. только 43% опрошенных пациентов имели целевой уровень АД. По данным опроса больных в сравнении с 2002 г. увеличилась доля пациентов, постоянно принимающих АГП – 79% против 62,1%, и только 20% больных (против 31,5% в 2002 г.) принимают АГП по потребности – при плохом самочувствии и повышении уровня АД.

Самооценка больными эффективности проводимого лечения показала, что 74% из них считают лечение эффективным, что на 10% больше, чем в 2002 г. Повысилась мотивация пациентов с АГ к лечению: увеличилась доля больных, активно наблюдающихся у врача, с 57% в 2002 г. до 70%, проводящих контроль уровня АД в домашних условиях (83%), 16% исследуемой популяции больных посещали школы для больных АГ.

Таким образом, наблюдается положительная тенденция к повышению эффективности лечения АГ в реальной практике, чему могло способствовать повышение мотивации и комплаентности больных к лечению, росту частоты использования комбинированной антигипертензивной терапии.

Особый интерес представляет анализ обеспеченности больных АГП и их доступности, что изучалось при опросе пациентов в рамках фармакоэпидемиологического исследования. Так, 54% опрошенных больных покупают АГП за полную стоимость в аптеках и ещё для 6% препараты покупают их родственники. Имеют льготы 34% опрошенных больных, из них 6,6% – покупают лекарства со скидкой, 15,6% – получают бесплатно, 11,9% – имеют льготы, но покупают лекарства за полную стоимость; 4,6% больных отметили «другое», причем самый частый ответ был – «докупаю дополнительно к бесплатным лекарствам». Экономические возможности пациентов с АГ в российских условиях более чем скромные. На вопрос о количестве ежемесячных расходов на приобретение АГП 58% больных назвали сумму до 500 рублей (в 2002 г. их было 74%) (рис. 3), из них 39% тратят 200-500 рублей. Однако, 8% опрошенных пациентов вынуждены расходовать на АГП более 1 тысячи рублей в месяц (в 2002 г. их было 2,5%).

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с АГ в России по своим финансовым возможностям могут приобретать, в основном, препараты – генерики, однако по сравнению с 2002 г. удельный вес оригинальных АГП в общей структуре увеличился – 39% против 27% преимущественно за счет новых препаратов класса антагонистов рецепторов АПГ. Вместе с тем при сопоставлении приверженности врачей к назначению оригинальных препаратов (46%) и реальному их использованию пациентами выявля-

ется существенное расхождение, что объясняется невозможностью всегда следовать рекомендациям врачей и вынужденной необходимостью приобретения взамен препаратов-генериков.

Фармакоэпидемиологический мониторинг АГ в рамках исследования ПИФАГОР выявил положительные тенденции по вопросам антигипертензивной терапии. Особенностью исследования ПИФАГОР III было повышение внимания к первичному звену оказания медицинской помощи силами врачей – терапевтов.

Анализ позиции врачей при проведении антигипертензивной терапии в реальной практике разных регионов России показал соответствие современным национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ. При выборе АГП врачи используют рекомендуемые ВОЗ/МОАГ подходы, включающие факторы риска и влияющие на прогноз, степень доказательности эффективности и безопасности АГП, социально-экономический статус пациентов. Врачи стали более адекватно оценивать и учитывать преимущества и недостатки разных АГП при эмпирическом выборе, основанные на современных данных доказательной медицины. В результате, качественно изменилась структура назначаемых АГП: увеличилась доля АГП длительного действия с возможностью приема 1-2 раза в сутки, значительно сократилась доля «устаревших» препаратов, а также препаратов, имеющих неблагоприятный профиль безопасности, врачи стали активнее использовать комбинированную антигипертензивную терапию, в том числе современные фиксированные и низкодозовые комбинации. Врачи показали высокую приверженность к использованию оригинальных АГП. В практике врачей укрепилось понятие «целевого» уровня АД в качестве критерия оценки эффективности антигипертензивной терапии.

Положительные тенденции отмечены и в реальной фармакотерапии, которую принимают пациенты с АГ: повышение мотивации к проведению длительной, а не курсовой, антигипертензивной терапии и комплаентности к лечению, степени самоконтроля уровня АД в домашних условиях, роста динамики обращаемости к врачу. Эффективность лечения по данным исследуемой популяции больных с АГ показала значимо большую частоту достижения целевого уровня АД и общую удовлетворенность лечением. Однако социально-экономические трудности в обеспеченности необходимыми АГП все еще окончательно не преодолены и пока сохраняются.

Таким образом, мониторинг клинической практики лечения пациентов с АГ в рамках фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III позволяет определить новые пути и направления работы по улучшению медицинской и социально-экономической ситуации в борьбе с АГ в России.

**Исследование выполнено при поддержке РГНФ  
(грант 09-06-00192а).**

**Мы выражаем благодарность всем врачам, специалистам, руководителям ЛПУ, региональных центров, принимавших посильное участие в исследовании ПИФАГОР III: руководителям центров:** Морозовой Т.Е., Андрушишиной Т.Б. (Москва); Косяковой Н.И. (Пушино, Мос. Обл.); Морозову С.Л. (Санкт-Петербург); Чернову Ю.Н., Батищевой Г.А. (Воронеж); Козлову С.Н., Рапиной С.А. (Смоленск); Филиппенко Н.Г. (Курск); Бочоришвилли М.И. (Липецк); Шмыковой Е.А. (Белгород); Хохлову А.Л. (Ярославль); Барабашкиной А.В. (Владимир); Петровской Е.В. (Самара), Верижниковой Е.В. (Саратов); Дмитриева О.А., Гудовой Е.Н. (Саранск); Батурину В.А. (Ставрополь); Орловой Е.А., Вязовой И.В. (Астрахань); Башировой С.Б. (Махачкала); Смоленской О.Г. (Екатеринбург); Габбасовой Л.А. (Челябинск); Сидоренковой Н.Б. (Барнаул); Зайцевой О.Е. (Уфа); Бочановой Е.Н. (Красноярск); Трофимовой Н.Н. (Наро-Фоминск); Трапезниковой Б.В. (Сургут); Ронь Г.А. (Ноябрьск); Филатову А.П., Гомовой Т.А. (Тула), Слободенюк Е.В. (Хабаровск); Болдановой Н.Ю., Мацаковой С.В. (Элиста); Данильченко О.А., Елисеевой Е.В. (Владивосток);

**врачам:** Абашеву Р.А. (Санкт-Петербург), Акаемовой О.Н. (Оренбург), Ананьиной Г.С. (Санкт-Петербург), Боноховой С.Л. (Санкт-Петербург), Варшавчик М.В. (Тюмень), Володиной Л.В. (Оренбург), Голотвину М.В. (Красноярск), Денисовой О.С. (Красноярск), Егоровой Т.Д. (Тверь), Елисеевой Н.П. (Санкт-Петербург), Жирковой О.В. (Тверь), Жук В.С. (Санкт-Петербург), Жукову Н.И. (Тверь), Заяц Л.В. (Оренбург), Зимовой С.Б. (Санкт-Петербург), Кавецкой А.И. (Тюмень), Казанцевой О.В. (Владивосток), Картиной М.Г. (Красноярск), Колесникову С.Д. (Сургут), Колесниковой Л.В. (Сургут), Кочневой Е.В. (Тверь), Кулбаисову А.М. (Оренбург), Малахову М.В. (Ростов-на-Дону), Махотину Е.Н. (Тверь), Мельниковой Л.А. (Красноярск), Мосиной В.А. (Красноярск), Мячиной Е.А. (Красноярск), Носковой Е.Г. (Владивосток), Павловой Л.И. (Санкт-Петербург), Паняниной Г.Г. (Санкт-Петербург), Педяшовой Т.В. (Владивосток), Пелиновской Л.И. (Красноярск), Первушиной Н.А. (Тюмень), Поповой З.В. (Санкт-Петербург), Прохоровой Л.Г. (Владивосток), Романихиной О.Ю. (Владивосток), Рысевой Т.В. (Оренбург), Скурихиной Н.М. (Красноярск), Страховой К.В. (Тверь), Строгаловой В.Н. (Санкт-Петербург), Федотовой Г.В. (Санкт-Петербург), Черненко Т.И. (Ростов-на-Дону), Ширияеву И.В. (Владивосток); Штегман О.А. (Красноярск), Шумляевой Н.М. (Тверь), Шукиной Г.И. (Красноярск); Сопия Р.В., Варламовой Л.М., Эринчек В.П.;

**сотрудникам кафедры клинической фармакологии РГМУ:** доц. Упнищкому А.А., асс. Строк А.Б. и асс. Цеденовой Е.А.

### Литература

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet 2005, v. 365, p. 217-223.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и соавт. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал, 2006, №4, стр. 45-50.
3. Lawes C.M.M., Hoorn S.V., Law M.R. et al. Blood pressure and global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden // J.Hypertens. 2006, v. 24, p. 423-430.
4. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (ПИФАГОР) // Проблемы стандартизации в здравоохранении 2005, №4, стр.12-20.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН//
6. Elliott W., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis// Lancet 2007, v. 369, p. 201-207.
7. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // Lancet 2004, v. 364, p. 1684-1689.
8. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should  $\beta$ -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // Lancet 2005, v. 366, p. 1545- 1553.
9. Croom K.F., Wellington K. Modified-release nifedipine: a review of the use of modified-release formulations in the treatment of hypertension and angina pectoris // Drugs 2006, v. 66, p. 497-528.

### Abstract

*This paper presents the results of the pharmaco-epidemiological study of arterial hypertension (AH) in Russia (PIFAGOR III). The survey included both doctors (961 questionnaires) and patients with AH (3030 questionnaires) from 38 Russian cities. The pharmacological therapy analysis demonstrated that the most widely prescribed classes of antihypertensives are ACE inhibitors, beta-adrenoblockers, diuretics, and calcium antagonists. Angiotensin II receptor antagonists are prescribed more often, while "old" drugs with central mechanism of antihypertensive action become less popular. Detailed analysis was performed for each class of antihypertensive agents. In particular, the majority of the patients taking ACE inhibitors receive enalapril (44%). The most popular agents among beta-blockers are bisoprolol (41%) and metoprolol (31,9%), among calcium antagonists – amlodipine (53%), and among diuretics – indapamide (67%). The frequency of original medication prescription was 46% and 39%, based on the survey data for doctors and patients, respectively. An increase was observed in the proportion of AH patients receiving long-term (79%) and combined (74%) antihypertensive therapy. Average number of antihypertensive drugs taken by a patient with AH increased from 1,72 in 2002 to 2,22. Target blood pressure levels (<140/90 mm Hg) were achieved in 69%. Patients' awareness of AH and its complications, as well as patients' motivation and therapy compliance, has also increased. In 58% of the patients, the monthly cost of AH medications is under 5000 roubles.*

**Key words:** Arterial hypertension, pharmaco-epidemiology, antihypertensive medications.

Поступила 10/02 – 2011

© Коллектив авторов, 2011

Тел: (499) 261-23-08

E-mail: anti23@mail.ru

[Леонова М.В. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, Белоусов Ю.Б. – зав.кафедрой клинической фармакологии, Штейнберг Л.Л. – клинический ординатор, кафедра клинической фармакологии, Галицкий А.А. – старший лаборант, кафедра клинической фармакологии, Белоусов Д.Ю. – координатор].

### ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU – ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения – подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

**Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!**

*Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.*

**Справочник MEDI.RU доступен:**

- в сети Интернет на сайте [medi.ru](http://medi.ru)
- в виде архива для скачивания с сайта [medi.ru](http://medi.ru)
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

по электронной почте – [l@medi.ru](mailto:l@medi.ru)  
по почте – 117279, Москва, а/я 170  
по факсу / телефону – (495) 721-80-66

**Чтобы выслать Вам бесплатный справочник, мы должны знать:** ФИО, точный почтовый адрес с индексом, специальность, место работы, должность, рабочий и контактный телефоны, адрес электронной почты.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### СТРУКТУРНОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Гургенян С.В., Адамян К.Г., Ватинян С.Х., Никогосян К.Г., Зелвеян П.А.

#### Резюме

Обследованы 43 больных ЭГ и 34 — ИСАГ с по мощью эхокардиографии, доплер-эхокардиографии (“Hewlett-Packard Sonos 100, США) и определения скорости пульсовой волны (СПВ) на аппарате Complier-2 (Франция). Больные распределены в две группы: I — с концентрической гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ): 27 (62,8%) больных ЭГ и 12 (35,3%) ИСАГ; II — с эксцентрической ГЛЖ: 16 (37,2%) больных ЭГ и 22 (64,7%) — ИСАГ.

Основной геометрической моделью левого желудочка при ЭГ является концентрическая ГЛЖ, при ИСАГ — эксцентрическая. Диаметр левого предсердия и размер выходного тракта правого желудочка (ПЖ) увеличены у всех больных II группы. Скорость пульсовой волны (СПВ) увеличена у больных ЭГ и ИСАГ, у последних — больше. Обнаружены положительные корреляции между систолическим АД, СПВ и параметрами ГЛЖ, обратные — между СПВ и относительной толщиной стенок (ОТС). Диастолическая функция ЛЖ нарушена у всех больных, систолическая — у больных II группы и у них же нарушена диастолическая функция ПЖ. Обратная связь обнаружена между индексом массы миокарда левого желудочка и отношением скорости быстрого кровенаполнения к позднему (Е/А).

В итоге определены особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы при ЭГ и ИСАГ. Установлены характерные структурные и функциональные параметры адаптации сердца к повышенной нагрузке, выявлена группа больных высокого риска развития застойной сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия; изолированная систолическая артериальная гипертензия; концентрическая гипертрофия; эксцентрическая гипертрофия; скорость распространения пульсовой волны; диастолическая функция; систолическая функция.

Ремоделирование сердца и сосудов — это два параллельных процесса, подверженных одинаковым гемодинамическим и нейрогормональным влияниям и взаимосвязанных между собой отрицательной обратной связью; каждый из них, в зависимости от патологии, может быть первичным или вторичным. При неконтролируемой эссенциальной гипертензии (ЭГ) наряду с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) гипертрофический процесс обнаруживается и в стенке артерий. Повышение жесткости крупнокалиберных артерий развивается вторично вслед за ремоделированием сердца, нагрузка на левый желудочек увеличивается, и гипертрофия миокарда прогрессирует [2]. Основные изменения при изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) первоначально обусловлены повышением жесткости артерий крупного калибра с потерей их эластичности, что является не результатом, а, скорее, причиной развития этой патологии [8]. В результате этих изменений непропорционально повышается систолическое АД (>140 мм рт.ст.) без повышения диастолического АД (< 90 мм рт.ст.), параллельно возрастает пульсовое АД. Повышение артериальной жесткости вызывает и другой феномен — увеличивается скорость распространения пульсовой волны (СПВ). Вследствие образования ранней отраженной пульсовой волны увеличивается систолический ком-

понент АД, и повышается нагрузка на левый желудочек, что является основным механизмом развития гипертрофии миокарда при ИСАГ [3].

Ввиду патогенетических различий этих двух клинических форм артериальной гипертензии (АГ), нам представляется актуальным сравнительное изучение структурных, геометрических и функциональных изменений левого желудочка и артериальной системы при ЭГ и ИСАГ.

#### Материал и методы

Обследованы 43 больных ЭГ (в возрасте  $61,2 \pm 1,79$  лет) и 34 больных ИСАГ (в возрасте  $64,7 \pm 4,5$  лет).

Эхокардиография выполнялась в 1- и 2-мерном режиме на аппарате “Hewlett-Packard Sonos 100” (США) по общепринятой методике. Определяли конечный диастолический размер (КДР), толщину задней стенки (ТЗС), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по Penn Convention [4] и фракцию выброса (ФВ%). По доплер-ЭхоКГ определяли диастолические параметры левого желудочка: скорость быстрого кровенаполнения (Е), скорость позднего кровенаполнения (А) и отношение Е/А. СПВ измеряли на отрезке сонная-бедренная артерии с помощью компьютерного автоматизированного устройства на аппарате Complier-2 (Франция)

Таблица 1

**Динамика структурных показателей левого желудочка у больных ЭГ и ИСАГ в зависимости от геометрической модели сердца (M±m)**

Показатель	Клиническая форма артериальной гипертонии			
	ЭГ (n=43)		ИСАГ (n=34)	
	Тип геометрической модели левого желудочка			
	Концентрическая ГЛЖ (n=27, 62,8%)	Экцентрическая ГЛЖ (n=16, 37,2%)	Концентрическая ГЛЖ (n=12, 35,3%)	Экцентрическая ГЛЖ (n=22, 64,7%)
КДР, см	4,83±0,07	5,86±0,12#	5,34±0,11*	6,17±0,15* #
ТЗС, см	1,22±0,03	1,18±0,03	1,22±0,07	1,16±0,02
ТМЖП, см	1,33±0,03	1,28±0,02	1,25±0,08	1,21±0,01
ИММЛЖ г/м <sup>2</sup>	149,05±15,39	209,3±19,65#	155,7±11,12	219,5±21,31#
Диаметр ЛП, мм	31,3±1,15	42,3±1,21#	30,8±0,14	42,8±1,118#
Размер ПЖ, мм	23,1±1,14	27,2±1,13#	22,7±1,12	27,8±1,12#

**Примечание:** \* – p<0,05 для ИСАГ по сравнению с ЭГ; # – p<0,05 для больных с эксцентрической ГЛЖ по сравнению с концентрической (в пределах одной клинической формы АГ).

по формуле СПВ (м/сек) = расстояние (м) / время (сек).

Геометрическую модель левого желудочка оценивали по ММЛЖ и относительной толщине стенок (ОТС). Согласно геометрической модели левого желудочка, больные распределены в две группы: I – с концентрической ГЛЖ: 39 больных (27 больных ЭГ и 12 – ИСАГ) и II – с эксцентрической ГЛЖ: 38 больных (16 больных ЭГ и 22 – ИСАГ). В исследование не были включены 5 больных с нормальными размерами левого желудочка и концентрическим ремоделированием.

Для оценки достоверности межгрупповых и внутргрупповых различий применяли критерий t Стьюдента, корреляционный анализ выполняли по Пирсону. За критерий достоверности в обоих случаях принимались величины p<0,05.

**Результаты**

У больных ЭГ не было достоверной разницы относительно АД (систолического и диастолического) между двумя группами: I – 177,8/110,4±2,69/1,33 мм рт.ст., II – 171,6/105,9±3,76/2,26 мм рт.ст. (p>0,05). Аналогичные данные по систолическому АД обнаружены при ИСАГ: I – систолическое АД 173,2±4,08 мм рт.ст., II – 178,0±4,11 мм рт.ст. (p>0,05). У больных ЭГ значения пульсового АД колебались в пределах нормальных значений, у больных ИСАГ этот параметр увеличен, особенно во II группе по сравнению с I (87,5±1,71 против 69,9±1,69 мм рт.ст.; p<0,001).

Результаты исследования показали достоверное увеличение ИММЛЖ у больных ЭГ и высокую частоту регистрации концентрической ГЛЖ – в 62,8% случаев (ОТС>0,45); эксцентрическая ГЛЖ (ОТС<0,45) регистрировалась значительно реже – в 37,2%. У больных ИСАГ увеличение ИММЛЖ было достоверно выше по сравнению с больными ЭГ, эксцентрическая ГЛЖ регистрировалась в 64,7% случаев, концентрическая – в 35,3%.

В табл. 1 показано, что у больных ЭГ и ИСАГ ИММЛЖ и КДР увеличены во II группе по сравнению с I, а ТЗС и ТМЖП – больше в I группе, чем во II. Независимо от клинической формы АГ, у больных с концентрической ГЛЖ диаметр левого предсердия (ЛП) и размер выходного тракта правого желудочка (ПЖ) не увеличены, у больных с эксцентрической ГЛЖ эти два параметра достоверно выше по сравнению с I группой.

У больных ЭГ СПВ на отрезке сонная-бедренная артерии достоверно повышена по сравнению с нормальными величинами, но разница между группами недостоверна. У больных ИСАГ СПВ достоверно выше во II группе по сравнению как с I (14,85±1,21 м/сек против 12,61±1,87, p<0,001), так и с больными ЭГ (I группа – 12,01±0,45, II группа – 11,34±0,82, p<0,001).

Выявлена корреляционная связь между систолическим АД и ИММЛЖ (ЭГ – r=0,6; ИСАГ – r=0,68, p<0,05 для каждого). У больных ЭГ связи между диастолическим АД и ИММЛЖ низкие. У больных ИСАГ пульсовое АД высоко коррелирует с ИММЛЖ (r=0,79, p<0,05) и КДР (r=0,75, p<0,05) и является основным фактором развития эксцентрической ГЛЖ. У больных ИСАГ с эксцентрической ГЛЖ обнаружена положительная взаимосвязь между СПВ и ИММЛЖ (r=0,81, p<0,01) и КДР (r=0,88, p<0,001) и отрицательная – между СПВ и ОТС (r=-0,72, p<0,05), при концентрической ГЛЖ ассоциации невыраженные, а при ЭГ связи отсутствуют.

При анализе функциональных параметров сердца установлено, что у больных ЭГ с концентрической ГЛЖ диастолическая функция левого желудочка нарушена, ФВ колеблется в нормальных пределах. У больных с эксцентрической ГЛЖ наряду с диастолической дисфункцией левого и правого желудочков, снижена также систолическая функция. Независимо от геометрической модели левого желудочка, у больных ИСАГ регистрируются диастолическая и систо-

Таблица 2

## Показатели диастолической и систолической функции сердца у больных ЭГ и ИСАГ (M±m)

Показатель	Клиническая форма артериальной гипертензии			
	ЭГ (n=43)		ИСАГ (n=34)	
	Тип геометрической модели левого желудочка			
	Концентрическая ГЛЖ (n=27, 62,8%)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=16, 37,2%)	Концентрическая ГЛЖ (n=12, 35,3%)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=22, 64,7%)
Отношение Е/А	0,94±0,04	0,92±0,03	0,89±0,02	0,87±0,04
ФВ, %	52,1±1,7	47,8±1,0#	49,7±1,2	42,3±0,94* #
Показатель	Правый желудочек			
	ЭГ		ИСАГ	
	Концентрическая	Эксцентрическая	Концентрическая	Эксцентрическая
Отношение	1,21±0,03	0,89±0,01#	1,23±0,04	0,94±0,03#

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  для ИСАГ по сравнению с ЭГ; # –  $p < 0,05$  для больных с эксцентрической ГЛЖ по сравнению с концентрической (в пределах одной клинической формы АГ).

лическая дисфункции, больше выраженные при эксцентрической ГЛЖ. У этих больных нарушена также диастолическая функция правого желудочка (табл. 2). Обнаружена обратная связь между ИММЛЖ и отношением Е/А (ЭГ –  $r = -0,58$  и ИСАГ –  $r = -0,60$ ,  $p < 0,001$  для каждого).

#### Обсуждение

Настоящее исследование показало, что основной геометрической моделью левого желудочка при ЭГ является концентрическая ГЛЖ, при ИСАГ – эксцентрическая. Наличие ассоциаций между систолическим АД и ГЛЖ, независимо от клинической формы болезни и геометрической модели левого желудочка, поддерживает положение, что систолический компонент АД в большей степени, чем диастолический, приводит к развитию ГЛЖ и повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6, 7]. У больных ИСАГ основной фактор, способствующий развитию эксцентрической ГЛЖ – высокое пульсовое АД. Повышение пульсового АД и СПВ увеличивает работу левого желудочка, вызывает гипертрофию миокарда, в результате возрастает миокардиальное потребление кислорода и снижается коронарная перфузия. Высокое пульсовое АД и увеличение СПВ сочетаются с плохим прогнозом относительно сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других факторов риска: возраста, пола, уровня систолического АД. В исследовании SHEP оценено прогностическое значение пульсового АД: увеличение его на 10 мм рт.ст. увеличивает частоту инсульта на 11%, а смертность – на 16% [5].

Хотя повышение АД при ЭГ рассматривается как результат высокого общего периферического сопротивления (ОПС), однако повышение постнагрузки может быть обусловлено также увеличением жесткости крупнокалиберных артерий. В настоящее время поддерживается гипотеза, что этот аспект артериальной функции – жесткость крупнокалиберных артерий – является таким же значительным, как повышение ОПС [11].

В исследованиях последних лет наблюдается повышенный интерес к ИСАГ – как основному фактору риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности, у лиц пожилого возраста. Результаты исследования показали, что развитие гипертрофии и ремоделирования левого желудочка при ИСАГ связано не только с уровнем систолического и пульсового АД, но также с жесткостью артериальной системы – увеличением СПВ, что в наших исследованиях подтверждается наличием тесной ассоциации между СПВ, ИММЛЖ и ОТС.

Результаты корреляционного анализа подтверждают наличие связи между ГЛЖ и нарушением процессов диастолического расслабления и кровенаполнения. Снижение диастолической функции левого желудочка характеризуется нарушением скоростных и временных показателей расслабления и кровенаполнения и обусловлено повышением постнагрузки и ГЛЖ [9]. Развиваясь как положительный компенсаторный механизм, ГЛЖ со временем приводит к нарушению микроциркуляции и миокардиальной перфузии. В нарушении миокардиальной перфузии у больных артериальной гипертензией с ГЛЖ большая роль отводится ремоделированию коронарных артерий и эндотелиальной дисфункции, обусловленной нарушением функции различных медиаторов, в частности – оксида азота (NO), простациклинов, факторов роста гладкомышечных клеток [10]. В результате этих изменений снижается региональная и тотальная сократимость левого желудочка, уменьшается фракция выброса [9, 10].

Систолическая дисфункция – это патологическое состояние, которое характеризуется неспособностью сердца изгнать адекватный объем крови для удовлетворения метаболических потребностей организма. Низкая ФВ свидетельствует о переходе компенсированной стадии гипертрофированного левого желудочка в декомпенсацию, отражая тяжесть течения АГ [10]. Хотя триггерные механизмы перехода ГЛЖ в сердечную недостаточность полностью не выяснены, однако в настоящее время имеется ряд исследо-

ваний, рассматривающий гибель миоцитов, как один из основных факторов перехода компенсированной гипертрофии в стадию декомпенсации [12].

Таким образом, нами определены особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы при

ЭГ и ИСАГ; установлены характерные структурные и функциональные параметры адаптации сердца к повышенной нагрузке, выявлена группа больных высокого риска развития застойной сердечной недостаточности.

### Литература

1. Бакулина И.А., Муталова Э.Г., Хусанова Л.Н. и др. Артериальная гипертония в ремоделировании левого желудочка у больных пожилого возраста // Российский кардиологический журнал 2009;3:40-46.
2. Гургенян С.В., Адамян К.Г., Зелвеян П.А. Гипертоническая болезнь сердца. Армянская мед. ассоциация, Ереван, 2009.
3. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity. Elsevier SAS, Paris 1999.
4. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // Circulation 1977;55:613-618.
5. Ferucci L., Furberg C.D., Penninx B.W. et al. Treatment of isolated systolic hypertension. Is most effective in older patients with high-risk profile // Circulation 2001;104:1923-1926.
6. Gurgenyanyan S.V., Vatinyan S.Kh., Nikogosyan K.G. et al. The left ventricular remodeling in two clinical forms of arterial hypertension (isolated systolic and essential) // Hypertension 2006;24 (suppl 4): S52.
7. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // Am J Hypertens 2001;13: S.3-S.10.
8. Kiefer F.N., Neysari S., Humar R. et al. Hypertension and angiogenesis // Curr Pharm Des 2003;9:1733-1744.
9. Lip G.Y.H., Felmeden D.C., Li-Saw-Hee F.L. et al. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? // Eur Heart J 2000;21:1653-1665
10. Lyseggen E., Rabben S.I., Skulstad H. et al. Heart failure myocardial acceleration during isovolumic contraction relationship to contractility // Circulation 2005;111:1362-1369.
11. O'Rourke M.F. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification / In Safar M.E., O'Rourke M.F. (editors), Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension. Elsevier 2006.
12. Sarkar S., Chawla-Sarkar M., Young D. et al. Myocardial cell death and regeneration during progression of cardiac hypertrophy to heart failure // J Biol Chem 2004;279: 52630-52642.

### Abstract

*In total, 43 patients with essential arterial hypertension (EAH) and 34 patients with isolated systolic arterial hypertension (ISAH) underwent echocardiography, Doppler echocardiography (Hewlett-Pacard Sonos 100, USA), and pulse wave velocity (PWV) assessment (Complior-2, France).*

*All participants were divided into two groups: Group I – with concentric left ventricular hypertrophy (LVH): 27 (62,8%) EAH patients and 12 (35,3%) ISAH patients; and Group II – with eccentric LVH: 16 (37,2%) EAH patients and 22 (64,7%) ISAH patients.*

*In EAH and ISAH, respectively, the most prevalent geometric LV models were concentric and eccentric LVH. Left atrium diameter and right ventricular (RV) outflow tract size were increased in all Group II patients. PWV was increased in both EAH and ISAH patients, to a greater extent among the latter.*

*There was a positive correlation between systolic blood pressure, PWV and LVH parameters. In addition, there was a negative correlation between PWV and relative wall thickness (RWT). Diastolic LV function was impaired in all participants, while Group II patients demonstrated systolic LV dysfunction and diastolic RV dysfunction. LV myocardial mass index was inversely associated with E/A peak ratio.*

*The study described the features of cardiovascular remodelling in EAH and ISAH. Typical structural and functional parameters of heart adaptation to increased workload were specified. The patients at high risk of congestive heart failure were identified.*

**Key words:** Essential arterial hypertension, isolated systolic arterial hypertension, concentric hypertrophy, eccentric hypertrophy, pulse wave velocity, diastolic function, systolic function.

Поступила 15/02 – 2010

## ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Илов Н.Н.<sup>1\*</sup>, Шварц Р.Н., Панова Т.Н.

ГОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, НУЗ Медико-санитарная часть<sup>1</sup>, Астрахань

### Резюме

*Исследование предпринято с целью изучения реактивности церебральных сосудов у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от степени повышения артериального давления.*

*У 100 пациентов с ГБ в возрасте от 30 до 60 лет исследовались параметры церебрального кровотока методом транскраниальной доплерографии и капнометрии в покое и при проведении вентиляционных проб, вычислялись показатели ауторегуляции мозгового кровотока (АМК).*

*Среди пациентов с ГБ нарушение гемодинамического ответа на гипер- и гиповентиляцию были зарегистрированы в 50 случаях (48,6%). Было выявлено снижение показателей реактивности мозговых сосудов и функционального резерва АМК, связанные со снижением резерва дилатации. Тяжесть нарушений механизмов АМК прямо коррелировала со степенью ГБ. Авторы считают, что степень ГБ может быть фактором риска формирования гемодинамического дефицита мозгового кровотока.*

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, церебральные сосуды, реактивность.

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются основной причиной высокой смертности и инвалидизации населения во всем мире. Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Прогрессирование АГ обуславливает увеличение цереброваскулярного и сердечно-сосудистого риска посредством усиления поражения органов-мишеней, одним из которых является головной мозг. Доказано, что уровень артериального давления является мощным предиктором развития мозгового инсульта и когнитивного дефицита [6, 7].

В настоящее время сосудисто-мозговая реактивность рассматривается в качестве интегрального показателя адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения, способности сосудов мозга реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровотоки соответственно этим условиям [3]. В клинической практике для оценки реактивности системы мозгового кровообращения используют гиперкапнические (ингаляция 4–8% карбогена, произвольная задержка дыхания, дыхание в замкнутом контуре, индуцированная гиповентиляция, апноэтическая оксигенация) и гипокапнические (спонтанная/индуцированная гипервентиляция) функциональные тесты химической природы.

Гиперкапнические тесты приводят к реализации резерва дилатации резистивных сосудов, вследствие чего в сосудистом бассейне снижается циркуляторное сопротивление, возрастает объемный кровоток, линейная скорость кровотока в базальных артериях. Гипокапния приводит к сужению резистивных сосудов, повышению сосудистого сопротивления, снижению мозгового кровотока и ЛСК в базальных артери-

ях. Прирост линейной скорости кровотока в СМА (то есть коэффициента реактивности) более чем на 20% по отношению к исходным значениям свидетельствует о достаточном функциональном резерве сосудов мозга [5].

Исходя из вышесказанного, остается актуальной проблема изучения особенностей мозгового кровотока у больных с ГБ различной степени.

Цель исследования – изучить реактивность церебральных сосудов у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от степени повышения артериального давления (АД).

### Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов с ГБ в возрасте от 30 до 60 лет (основная группа). Исключались пациенты с симптоматической АГ, кризовым течением ГБ, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3-х месяцев до включения в исследование, с хронической сердечной недостаточностью – NYHA 4, аутоиммунными заболеваниями и злокачественными новообразованиями. В исследование не включались больные, имеющие по результатам дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов грубые анатомические изменения, оказывающие влияние на церебральную гемодинамику (аневризмы церебральных сосудов, артериоловенозные мальформации, гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки).

Группу контроля составили 40 относительно здоровых добровольцев, не имеющие в анамнезе патологию сердечно-сосудистой и нервной системы, дислипидемию и нарушения углеводного обмена (табл.1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Признак	Контрольная группа	Опытная группа			
		ГБ 1 ст.	ГБ 2 ст.	ГБ 3 ст.	Всего
Число обследованных (n)	40	20	43	37	100
Мужчины/женщины, n (%)	24 (60%)/ 16(40%)	14/6	32/11	26/11	72 (72%)/ 28 (28%)
Средний возраст, лет	43±0,7	46,6±8,6	45,7±7,5	48,4±7,6	46,7±0,8
Курение, n (%)	10 (25%)	3 (3 %)	13 (13%)	15 (15%)	31 (31 %)
Абдоминальное ожирение 1-2 степени, n (%)	4 (10%)	1 (1 %)	6 (6%)	4 (4%)	11 (11 %)
Давность АГ, лет	-	10,6±0,4	5,8±0,8	9,6±0,9	8,2±0,9
Гиперхолестеринемия, n	-	5	27	20	52
Сахарный диабет 2 типа, компенсированный, n (%)	-	1 (1%)	4 (4 %)	4 (4 %)	9 (9 %)
ГМЛЖ, n	-	1	-	3	4
ИБС. Стенокардия напряжения, n	-	4	3	-	7
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз, n	-	-	2	-	2
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n	-	-	2	1	3
Риск низкий (по SCORE до 5%), n	40	20	37	18	75
Риск средний (по SCORE 5-10%), n	-	-	5	6	11
Риск высокий (по SCORE более 10%), n	-	-	1	13	14

Диагностику ГБ, стадии и степени заболевания проводили согласно рекомендациям ВНОК (2004 г.). В соответствии со степенью повышения АД больные основной группы были разделены на 3 подгруппы. Гиперхолестеринемию диагностировали при значении общего холестерина > 5,0 ммоль/л (> 200 мг/дл) [8]. Курящими считали лиц, выкуривавших не менее одной сигареты ежедневно в течение последнего месяца или бросивших курить менее года назад.

Большая часть исследуемых больных получали регулярную гипотензивную терапию, включающую прием β-адреноблокаторов (β-АБ), диуретиков, антагонистов кальциевых каналов (АК), ингибиторов АПФ (иАПФ), причем в 44% случаев пациенты получали монотерапию, в 28% – комбинированную терапию двумя (15%) или тремя (13%) гипотензивными препаратами (табл. 2).

Представителям основной и контрольной групп проводилось общеклиническое обследование, вклю-

чающее измерение АД на плечевой артерии методом Короткова, лабораторная диагностика (общий анализ крови и мочи, определение липидного спектра, уровня глюкозы), электрокардиография по общепринятой методике в 12 отведениях, эхокардиография по стандартному протоколу.

Мозговой кровоток исследовали на ультразвуковой системе Toshiba Xario (Япония), проводилась транскраниальная доплерография с визуализацией средней мозговой артерии, измерением средней линейной скорости кровотока (ЛСК), пульсативного индекса Gosling (PI) и индекса резистивности (RI). Осуществлялась капнометрия с регистрацией процентного содержания углекислого газа в выдыхаемом воздухе (капнометр Capnocount-mini, Weimnamn, Германия). Параметры оценивались в покое и при проведении функциональных проб: гиперкапнической (произвольная задержка дыхания) и гипокапнической (индуцированная гипервентиляция). По фор-

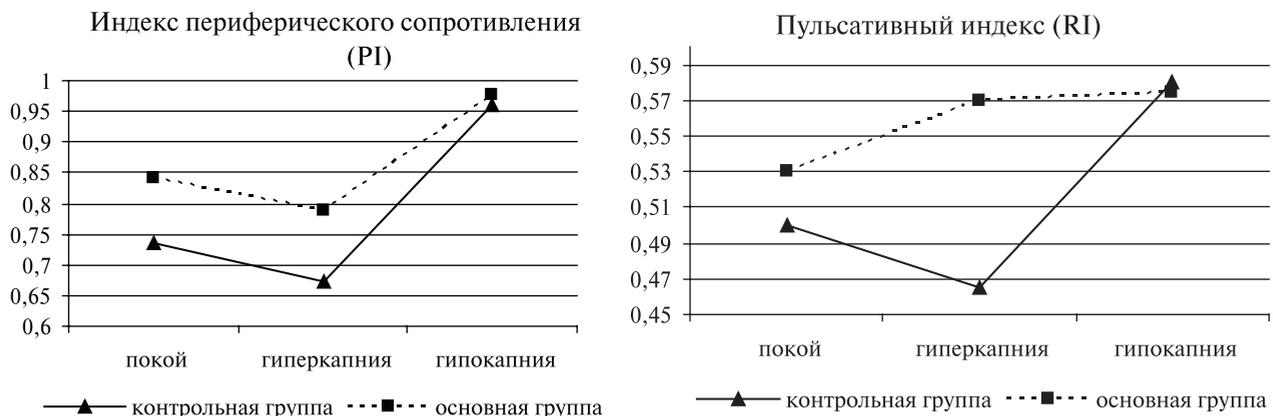
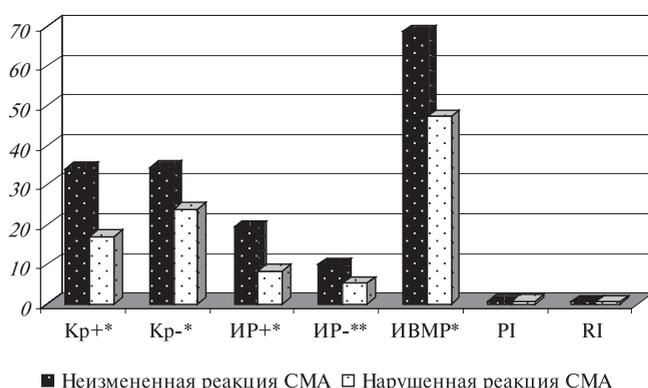


Диаграмма 1. Изменения индексов периферического сопротивления при проведении вентиляционных проб.

Таблица 2

Медикаментозная терапия участников исследования

Препараты	β-АБ	Диуретики	АК	иАПФ	Не получали гипотензивной терапии
ГБ 1 ст.	5%	2%	1%	8%	8%
ГБ 2 ст.	15%	8%	1%	22%	11%
ГБ 3 ст.	12%	13%	3%	23%	9%



■ Неизменная реакция СМА □ Нарушенная реакция СМА  
 Диаграмма 2. Показатели мозгового кровотока у пациентов с неизменной и нарушенной реакцией СМА на вентиляционные пробы.

Примечание: \* различия между группами статистически значимы при  $p < 0,001$ ; \*\* различия между группами статистически значимы при  $p < 0,01$ .

мулам Lindegaard K.F., Ringelstein E.B., Widder V. вычислялись коэффициенты и индексы реактивности на гипер- и гипокапническую нагрузку (Кр+, Кр- и Ир+, Ир-, соответственно), индекс вазомоторной реактивности (ИВМР) [3].

Для обработки полученного материала и проведения статистического анализа в исследованных группах использовался пакет программ Statistica 7,0 (Statsoft). Проводился анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющие приблизительно нормальное распределение, описаны в формате среднего значения (среднее квадратическое отклонение), в случае отличного от нор-

мального распределения, центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля). Сравнение в исследуемых группах проводили при помощи непараметрического метода Колмогорова-Смирнова. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Поскольку при вычислении индексов ауторегуляции и ИВМР используется уровень концентрации углекислоты в выдыхаемом воздухе, важно, что при проведении капнометрии в покое этот показатель оказался сопоставимым во всех исследуемых группах: в контрольной группе –  $31,7 \pm 2,9$  мм рт.ст., в основной группе –  $31,3 \pm 3,1$  мм рт.ст. (ГБ 1 ст. –  $31,2 \pm 3,1$  мм рт.ст., ГБ 2 ст. –  $32,3 \pm 3,3$  мм рт.ст., ГБ 3 ст. –  $31,2 \pm 3,4$  мм рт.ст.).

Результаты исследования мозгового кровотока представлены в табл. 3.

ИВМР, позволяющий судить о выраженности адаптационных реакций и степени компенсаторных возможностей гемодинамики головного мозга, был достоверно снижен у пациентов ГБ по сравнению с группой контроля. Более низкие показатели реактивности СМА в основной группе могут указывать на формирующийся дефицит реактивности церебральных сосудов. Обращают внимание значения PI и RI в основной группе, превышающие аналогичные показатели в группе контроля (диаграмма 1). Повышение индексов периферического сопротивления у пациентов с ГБ может быть связано с гиперто-

Таблица 3

Параметры мозгового кровотока в контрольной и основной группах

Параметры	Кр+		Ир+	Ир-	ИВМР	PI	RI	
контрольная группа	31,96 (16,77)	35,93 (31,34; 40,49)	22,42 (19,38)	8,58 (3,84; 29,73)	69,1 (56,2; 82,08)	0,74 (0,65; 0,82)	0,5 (0,05)	
основная группа	Всего	28,33 (16,38; 44,66)	30,65 (20,08; 40,66)**	13,10 (6,81; 26,96)*	8,55 (3,88; 16,85)	56,90 (46,44; 73,69)**	0,77 (0,68; 0,91)	0,52 (0,06)
	ГБ 1 ст.	27,69 (15,98; 46,38)	24,84 (17,33; 32,47)	11,35 (4,34; 40,06)	7,69 (4,02; 13,49)	51,05 (40,85; 73,77)	0,83 (0,72; 0,93)	0,53 (0,06)
	ГБ 2 ст.	34,02 (19,47-53,65)	32,96 (22,73-42,05)	18,50 (7,88-32,46)	8,32 (3,39-15,50)	58,70 (47,90-74,00)	0,77 (0,69-0,86)	0,52 (0,06)
	ГБ 3 ст.	26,19 (13,20-34,39)	31,99 (15,62)	11,29 (6,60-17,78)	10,04 (4,83-19,90)	54,74 (46,98-73,18)	0,79 (0,16)	0,52 (0,06)

Примечание: \* различия с группой контроля статистически значимы при  $p < 0,05$ ; \*\* различия с группой контроля статистически значимы при  $p < 0,01$ .

Таблица 4

**Нарушения реакций СМА в ответ на гипер- и гипокapнические нагрузки**

Тип нарушения гемодинамического ответа	Число пациентов
Недостаточная амплитуда реакции на гиперкапническую нагрузку	24 (23,3%)
Недостаточная амплитуда реакции на гипокapническую нагрузку	12 (11,7%)
Недостаточная амплитуда реакции на гипер и гипокapнические нагрузки	3 (2,9%)
Парадоксальная реакция на гиперкапническую нагрузку	3 (2,9%)
Парадоксальная реакция на гипокapническую нагрузку	8 (7,8%)

ническим ремоделированием сосудов головного мозга: ряд авторов связывают повышение сосудистого тонуса при ГБ со снижением секреции эндотелиальных вазодилататоров, либо с гиперчувствительностью стенки сосудов к вазоконстрикторам [1]. Анализ влияния концентрации углекислоты в выдыхаемом воздухе на индексы сосудистого сопротивления показал парадоксальное повышение RI в ответ на вазодилатирующий стимул (гиперкапния), что свидетельствует о снижении толерантности церебральных сосудов к снижению перфузионного давления [4].

Среди пациентов с ГБ нарушение гемодинамического ответа на гипер- и гиповентиляцию были зарегистрированы в 50 случаях (48,6%). Было установлено, что у пациентов с измененным гемодинамическим ответом на гипер- и гипокapнические нагрузки определяется статистически достоверное снижение всех исследуемых показателей мозгового кровотока по сравнению с группой больных с неизменной реактивностью СМА (диаграмма 2). Стоит особо отметить снижение индексов реактивности на вентиляционные пробы и ИВМР – показателей, характеризующих напрямую функциональное состояние ауторегуляции мозгового кровотока. Значимых различий в значении индексов периферического сопротивления выявлено не было.

При анализе показателей реактивности СМА в основной группе было выделено несколько типов нарушения реакции СМА на метаболический стимул (концентрация углекислоты в крови) – данные представлены в табл. 4.

Из представленной таблицы видно, что почти у четверти обследованных пациентов с ГБ (23,3%) выявляется нарушение цереброваскулярной реактивности

на задержку дыхания, что может расцениваться как один из наиболее ранних признаков церебральной дисциркуляции [2].

При интерпретации результатов в исследуемых подгруппах было установлено, что большинство параметров реактивности СМА увеличиваются у больных со 2-й степенью повышения АД и имеют меньшие значения у пациентов с ГБ 3 степени, вне зависимости от степени ГБ сохраняется общая тенденция более низких показателей АМК по сравнению с группой контроля (табл. 3). Выявленные изменения показателей периферического сопротивления не учитывались ввиду отсутствия статистически достоверного различия между ними. Улучшение реактивности церебральных сосудов у больных ГБ 2 степени, видимо, связано с подключением адаптивных механизмов и реализации резерва АМК. Это косвенно подтверждается тем, что в этой подгруппе недостаточная амплитуда реакции СМА на гиперкапническую нагрузку регистрируется в 18% случаев, в то время как аналогичные показатели у пациентов с ГБ 1 и 3 степени составили 25% и 32% соответственно.

Представляет интерес динамика изменения индексов периферического сопротивления у пациентов основной группы в зависимости от степени ГБ (диаграмма 3).

У пациентов с 1 степенью повышения АД при проведении вентиляционных проб не выявлены значимые различия в изменении PI и RI. При ГБ 2 степени определяется отсутствие снижения PI на фоне гиперкапнической пробы. В подгруппе пациентов с ГБ 3 степени при проведении гиперкапнической пробы регистрируется парадоксальное статистически значимое увеличение RI. Выявленные изменения могут свидетельствовать

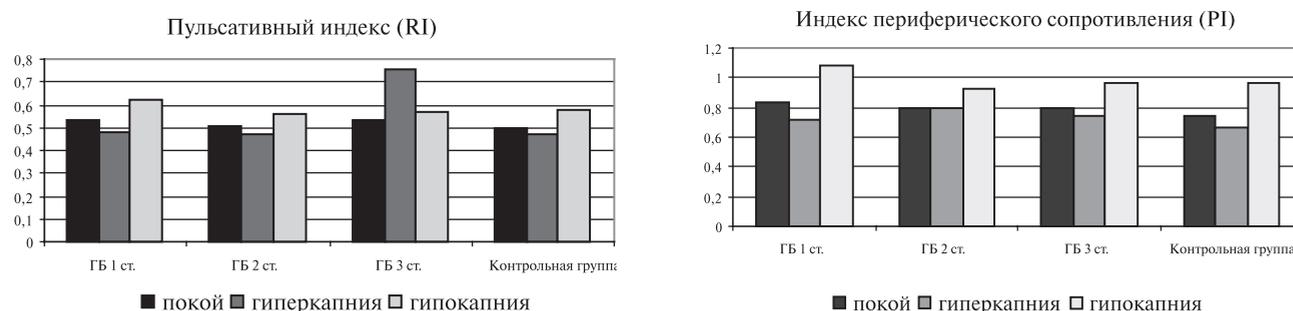


Диаграмма 3. Показатели периферического сопротивления в исследуемых подгруппах.

вать о нарушение дилатирующей реакции СМА и нарушении механизма ауторегуляции мозгового кровообращения. Снижение толерантности к метаболическому вазодилатирующему стимулу следует учитывать при проведении гипотензивной терапии, особенно в случае оказания неотложной помощи при гипертонических кризах. Вероятно, риск развития гипоперфузионных осложнений со стороны головного мозга увеличивается со степенью ГБ.

#### Выводы

1. Для больных ГБ характерно снижение показателей реактивности мозговых сосудов и фун-

кционального резерва АМК, связанные со снижением резерва дилатации. Реакция мозговой гемодинамики на вентиляционные пробы у пациентов с ГБ отличается меньшим приростом ЛСК в СМА по сравнению с контрольной группой, регистрируется парадоксальный гемодинамический ответ.

2. Степень ГБ может являться фактором риска формирования гемодинамического дефицита мозгового кровотока. При этом при 2-й степени повышения АД выявлены более высокие показатели АМК, что может трактоваться как повышение адаптационно-компенсаторных возможностей мозговых артерий.

#### Литература

1. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. 2005, 125 с.
2. Кузнецов А.Н., Вознюк И.А., Одинак М.М. Справочник по церебральной доплерографии. 2004, 54 с.
3. Семенютин В.Б., Свистов Д.В. Регуляция мозгового кровообращения и методы ее оценки методом транскраниальной доплерографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003. № 4(8), 20-27.
4. Стрекалова Л.Ф. Состояние мозговой гемодинамики у больных гипертонической болезнью, автореф. канд. дис., Уфа, 2006.
5. Харахашян А.В., Терентьев В.П., Волкова Н.И. и др. Цереброваскулярные эффекты антигипертензивной терапии у женщин в перименопаузальном периоде // Артериальная гипертензия. 2003. Том 09/№ 5, 34-37.
6. Catriona D. McCullagh, Craig D. et al. Risk factors for dementia // Advances in psychiatric treatment. 2001. vol 7, 24-31.
7. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. Second ed. – London, 2000, 129 p.
8. Shepherd J. // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24 Issue 8, 685-589.

#### Abstract

*The study was aimed at assessing the reactivity of cerebral vessels in patients with essential arterial hypertension (EAH) and different stages of blood pressure elevation.*

*In 100 EAH patients, aged 30-60 years, cerebral blood flow parameters were assessed by transcranial Doppler ultrasound and capnometry at rest and during ventilation tests. The parameters of cerebral blood flow auto-regulation (CBFA) were calculated.*

*The hemodynamic response to hyper- and hypoventilation was disturbed in 50 EAH patients (48,6%). Reduced blood vessel reactivity and functional CBFA reserve were explained by a decrease in vasodilatation reserve. The severity of CBFA disturbances positively correlated with EAH stage. The authors suggest that EAH stage could be a risk factor in the development of hemodynamic deficiency of cerebral blood flow.*

**Key words:** Essential arterial hypertension, cerebral vessels, reactivity.

Поступила 30/03 – 2010

## ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Крылова Н.С. \*, Авдеева Е.В., Потешкина Н.Г.

Кафедра общей терапии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета Росздрава, Москва

### Резюме

Обследовано 86 больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) в возрасте от 21 до 88 лет. Проведено сравнение двух групп пациентов: I группа — больные без признаков застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН), II группа — больные с ХСН II Б стадии.

В развитии застойной ХСН при ГКМП можно выделить 3 различных патогенетических механизма:

— концентрическая гипертрофия ЛЖ при минимальных размерах его полости с преобладанием диастолической дисфункцией ЛЖ и систолической ПЖ;

— ремоделирование и дилатация ЛЖ с его систолической дисфункцией;

— наличие постоянной формы фибрилляции предсердий.

Вариант течения ГКМП с развитием застойной хронической сердечной недостаточности с летальным исходом чаще встречается у женщин. У наблюдаемых нами больных обструкция ВТЛЖ не оказывала влияния на развитие застойной ХСН.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, отечный синдром.

В последние годы отмечается рост числа зарегистрированных случаев гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), что связано с лучшей осведомленностью врачей о данной патологии, улучшением качества диагностики и, вероятно, с истинным увеличением числа больных [1, 5].

Выделяют пять основных вариантов течения и исходов ГКМП [5]:

- стабильное, доброкачественное течение;
- внезапная смерть;
- развитие фибрилляции предсердий (ФП) и связанных с ней осложнений, в частности, тромбоэмболических;
- прогрессирующее течение: усиление одышки, слабости, утомляемости, болевого синдрома (атипичные боли, стенокардия), появление пресинкопальных и синкопальных состояний);
- "конечная стадия" — дальнейшее прогрессирование явлений застойной сердечной недостаточности, связанной с ремоделированием и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Развитие застойной сердечной недостаточности у больных ГКМП, по данным литературы, встречается у 14-24% больных и представляет собой один из наименее изученных синдромов при ГКМП [4, 6].

**Цель** данного исследования — изучение анамнестических, клинических и эхокардиографических (ЭхоКГ) данных у больных ГКМП с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сопровождающейся отечным синдромом.

### Материалы и методы

Обследовано 86 больных ГКМП (31 женщина и 55 мужчин) в возрасте от 21 до 88 лет (средний возраст —

62,2±1,3 года). Пациентов включали в исследование независимо от вариантов клинического течения заболевания, возраста и пола. Больным проводилось стандартное обследование: сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), коронароангиография (у пациентов с синдромом стенокардии для исключения ИБС). Диагноз ГКМП устанавливали на основании данных клинического и инструментального исследования, решающими из которых являлись данные ЭхоКГ (асимметрическая гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП), уменьшение полости ЛЖ, наличие обструкции выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ)).

В зависимости от наличия признаков ХСН с отечным синдромом (II Б стадии II-IV ФК по NYHA), больные ГКМП были разделены на 2 группы. В первую группу (I) вошло 53 пациента в возрасте от 21 до 83 лет без признаков застойной ХСН. Вторую группу (II) составили 33 пациента в возрасте от 52 до 88 лет с ХСН II Б стадии. Клиническая характеристика двух групп представлена в табл. 1.

### Результаты

В первой группе преобладали мужчины, а во второй группе количество мужчин и женщин было практически одинаковым. При статистическом анализе выявлена достоверная слабая связь между женским полом и развитием отечного синдрома ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,018$ ). Обструкция ВТЛЖ встречалась у половины больных I группы и в 42% случаев во II группе и не оказывала влияния на частоту развития отечного синдрома.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ГКМП I и II групп

Характеристика	I группа (n=53)	II группа (n=33)	p
Количество мужчин	39 (75%)	16 (48%)	0,04*
Средний возраст, г.	62,5±1,8	67,1±1,6	0,6
Обструкция ВТЛЖ	n=27 (51%)	n=14 (42%)	0,5
Семейная форма заболевания	n=16 (30%)	n=8 (24%)	0,08
ЧСС, уд. в мин	69,3±2	77±2,5	0,9
САД, мм рт.ст.	137,6±3,8	136,2±5,3	0,3
ДАД, мм рт.ст.	85,2±1,9	82,7±2,3	0,9
Пароксизмальная ФП/ТП	n=8 (15%)	n=5(15%)	
Постоянная ФП/ТП	n=5 (9%)	n=11 (33%)	0,000012**



Рис. 1. Распределение больных I и II групп по функциональным классам ХСН по классификации NYHA.

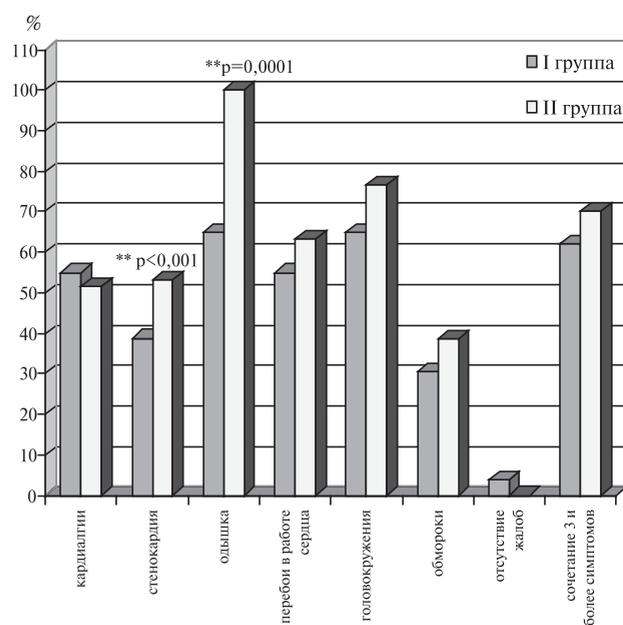


Рис. 2. Жалобы больных ГКМП I и II групп.

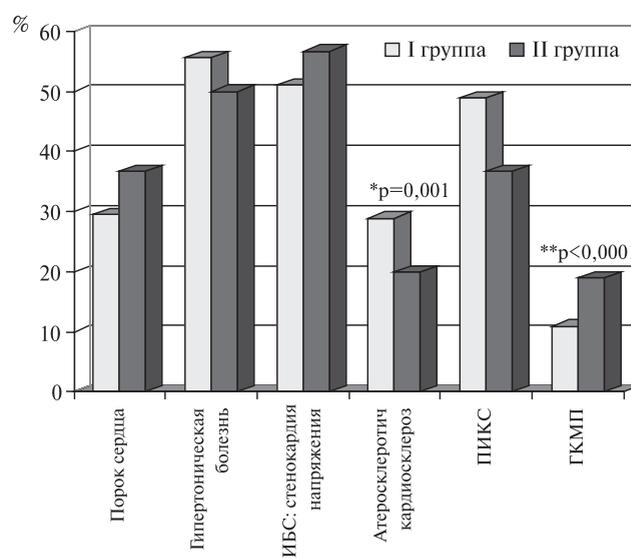


Рис. 3. Диагнозы у больных ГКМП I и II групп.

В I группе преобладали больные с ХСН II ФК, а во II группе – с III ФК (рис. 1).

На момент обследования одышка наблюдалась у всех больных II группы и у 65% больных I группы. Во II группе достоверно чаще наблюдалась стенокардия напряжения (более чем у половины пациентов). Сочетание 3-х и более симптомов наблюдалось в 62% случаев в I группе и в 70% – во II (рис. 2).

Диагноз ГКМП, как правило, устанавливался несвоевременно, спустя годы после манифестации болезни. Большинство больных ГКМП как в I, так и во II группе, длительное время наблюдались у вра-

чей с неверными диагнозами: порок сердца, ИБС, стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, атеросклеротический кардиосклероз (рис.3). Лишь в 14,3% случаев диагноз ГКМП был поставлен при возникновении первых симптомов заболевания (11% – в I группе, 19% – во II группе).

Средний возраст появления первых симптомов болезни в обеих группах отличался незначительно и составил 44±2,4 года в I группе и 41,1±4,2 года – во II группе (p=0,3).

Во II группе достоверно чаще в дебюте заболевания отмечались головокружения, обмороки

Таблица 2

Данные эхокардиографического исследования

Показатели ЭхоКГ	I группа	II группа	p
ЛП, см	4,2±0,08	4,6±0,2	0,009 *
КДР, см	4,4±0,7	4,4±0,1	0,08 нд
КСР, см	2,7±0,1	2,8±0,1	0,7 нд
КДО, мл	92,2±3,1	82,2±4,2	0,1 нд
КСО, мо	33,3±2,1	28,2±2,0	0,0002*
ФВ, %	66,1±1,3	66,2±1,7	0,6 нд
Толщина МЖП в диастолу, см	1,9±0,05	2,0±0,07	0,6 нд
Толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ в диастолу, см	1,3±0,04	1,43±0,05	0,04*
Коэффициент асимметрии ЛЖ	1,5±0,03	1,4±0,06	0,5 нд
Масса миокарда, г	314,5±23,6	352,9±28,7	0,8 нд
ПЖ, см	2,6±0,07	2,8±0,1	0,6 нд
Е/А	1,0±0,1	0,9±0,2	0,8 нд
DT, мс	217,6±10,6	211,5±21,8	0,5 нд
IVRT, мс	80,0±0,1	73,5±4,4	0,8 нд
СДПЖ, мм рт.ст.	38,5±2,7	56,5±7,2	0,8 нд
Макс. град. в ВТЛЖ, мм рт.ст.	18,5±3,7 (от 4,4 до 60)	23,9±8,3 (от 3,4 до 88)	0,6 нд
Сред. град. в ВТЛЖ, мм рт.ст.	7,9±1,3 (от 2,4 до 21)	10,1±3,3 (от 1,5 до 34)	0,5 нд

Примечание: нд – данные недостоверны; \* – достоверны.

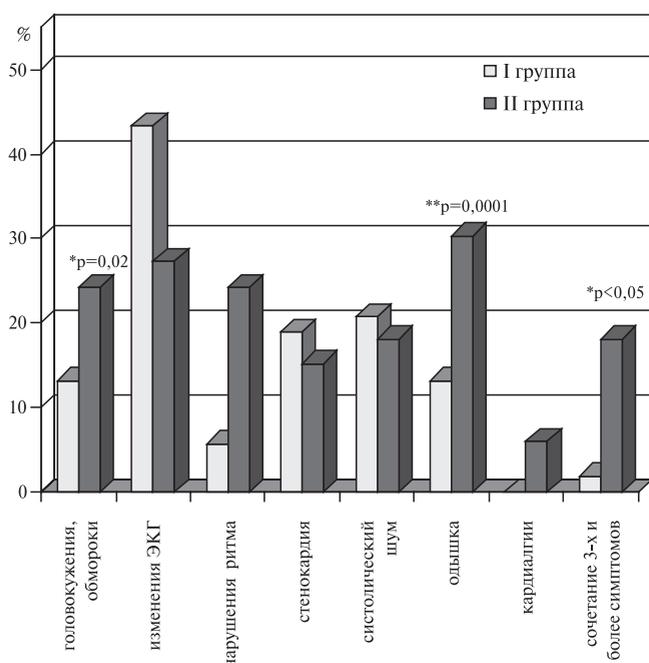


Рис. 4. Дебют заболевания у больных ГКМП I и II групп.

и одышка, а также сочетание 3 и более симптомов (рис. 4).

На момент обследования продолжительность заболевания от появления первых симптомов составила 19,1±2,4 года в I группе (от 1 до 57 лет) и 24,7±4,0 года во II группе (от 1 до 73 лет), p=0,5.

При анализе ЭКГ у 41% больных ГКМП отмечался положительный ЭКГ-критерий Соколова-Лайона (SV1+RV5/RV6>35 мм), достоверного различия между группами не наблюдалось (45% – в I группе,

34,6% – во II, p=0,09). Корнельский вольтажный индекс (RaVL+SV3>28 мм у мужчин и > 20 мм у женщин) оказался чувствительным у 47% больных (47,8% – в I группе, 46,7% – во II; p=0,3). RaVL был больше 11 мм у 27,5% больных ГКМП (29,4% – в I группе, 24,1% – во II, p=0,5).

По данным ЭхоКГ (табл.2) объем левого предсердия (ЛП) был увеличен у 63,5% больных в I группе и у 71,8% во II, p=0,57. При этом у 31,2% пациентов во II группе конечно-диастолический размер ЛП превышал 5 см по сравнению с 11,5% в I группе (p=0,01). Во II группе конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ были меньше, чем в I, причем для КСО данное различие было достоверным (p=0,0002). Во II группе масса миокарда ЛЖ была незначительно выше, чем в I (345,2±28,1 и 314,1±23,7 соответственно, p=0,8). Концентрический тип гипертрофии ЛЖ чаще встречался во II группе – 42% больных по сравнению с 15,4% в I группе (p=0,02). Легочная гипертензия наблюдалась у 41% больных I группы и у 78% – во II, p=0,02. При этом значительная легочная гипертензия (систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) > 80 мм рт.ст.) достоверно чаще выявлялась у больных II группы (11,1%) по сравнению с I (2,3%). Признаки гипертрофии ПЖ выявлены у 37,5% больных II группы и не регистрировались в I группе. Дилатация ПЖ наблюдалась у 26,3% пациентов II группы и лишь у 4,3% – I группы (p<0,05). Объем правого предсердия (ПП) был увеличен у 13,6% пациентов I группы, а во II группе – более чем у половины больных (64,3%); p=0,02.

Дилатационная фаза ГКМП с систолической дисфункцией и снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ < 50% обнаружена у 6,9% больных: у 3,8% в I группе и у

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями ЭхоКГ и наличием ХСН II Б стадии

Показатель	Коэффициент корреляции	p
ЛП, см	0,23	0,047*
Концентрический тип гипертрофии ЛЖ	0,24	0,02*
Толщина ЗСЛЖ в диастолу, см	0,23	0,04*
КДО ЛЖ, мл	-0,18	0,02*
Степень легочной гипертензии	0,4	0,04*
Дилатация ПП	0,7	0,00004**
Гипертрофия ПЖ	0,5	0,002*

12% во II группе ( $p < 0,0001$ ). Как было показано выше, обструкция ВТЛЖ не влияла на развитие отечного синдрома. Максимальный и средний градиенты давления в ВТЛЖ во II группе незначительно превышали аналогичные показатели в I группе.

Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ регистрировалась в 95% случаев в I группе и у всех больных во II ( $p=0,7$ ). При этом преобладал I тип ДД – нарушение релаксации, который встречался у 70% больных I группы и у 75% – II ( $p>0,1$ ). Рестриктивный тип ДД выявлялся у 10% больных I группы и у 12,5% – II ( $p=0,7$ ). ДД по типу псевдонормализации встречалась у 15% больных I группы и у 12,5% – II ( $p=0,3$ ). Однако, все вышеприведенные данные по ДД не были достоверными.

Данные анализа корреляционных связей между наличием ХСН II Б стадии и показателями ЭхоКГ приведены в табл.3.

При холтеровском мониторингировании ЭКГ (ХМЭКГ) желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) различных градаций отмечалась у 82% больных I группы и у 86% – II группы ( $p=0,7$ ). В I группе с одинаковой частотой встречалась ЖЭС I и IV В класса по Lown – Wolf (1971 г.) – у 35,3% больных. Во II группе достоверно чаще наблюдалась ЖЭС IV В класса – у 62,5% больных ( $p=0,00002$ )(рис.5). Короткие пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) зарегистрированы у 26% больных в I группе и у 41% – во II,  $p=0,03$ .

Наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) чаще выявлялась у больных I группы – в 67% случаев, тогда как во II группе только у 38% ( $p=0,04$ ). При этом пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ) наблюдались у 26,1% больных I группы и у 19% – II ( $p=0,003$ ). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) с одинаковой частотой встречалась в обеих группах – в 15% случаев. Постоянная форма ФП достоверно чаще выявлялась во II группе – у 33% больных, тогда как в I – только у 9% ( $p=0,000012$ ); табл.1. У двух больных с момента перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную, появились и стали нарастать признаки ХСН II Б стадии, при этом одна пациентка умерла. Выявлена прямая достоверная корреляция между наличием застойной ХСН и постоянной формой ФП ( $r=0,36$ ;  $p=0,009$ ).

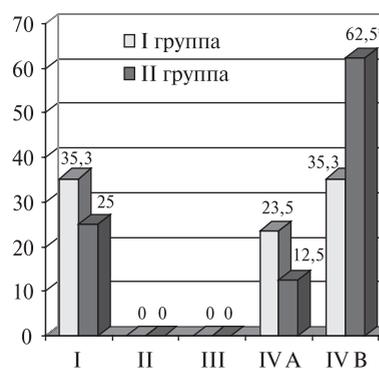


Рис. 5. ЖЭС у больных ГКМП I и II групп.

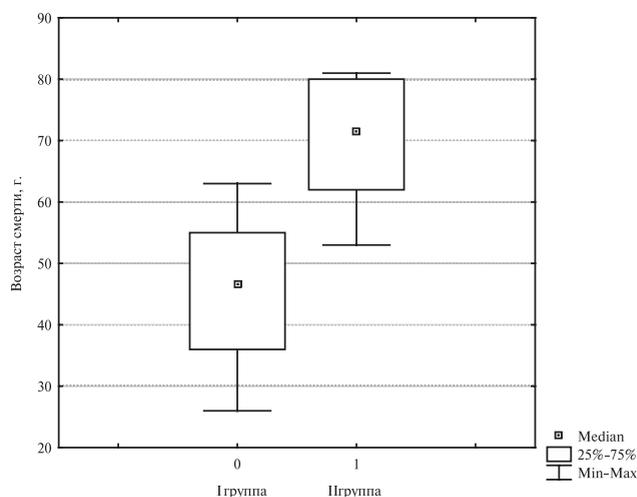


Рис. 6. Возрастная летальность больных ГКМП I и II группах.

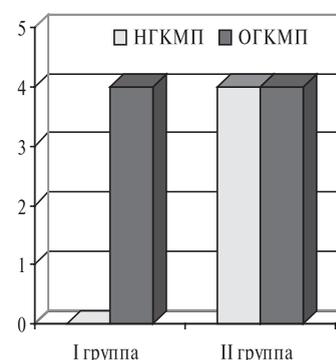


Рис. 7. Распределение умерших больных в двух группах в зависимости от наличия обструкции ВТЛЖ.

Всего за 5-летний период наблюдения умерло 12 больных – 4 человека из I группы и 8 – из II ( $p=0,03$ ). Среди умерших больных в I группе соотношение мужчин и женщин было одинаково – 1:1 (2 мужчин и 2 женщины). Во II группе преобладали женщины – 3:1 (6 женщин и 2 мужчин). Средний возраст умерших пациентов в обеих группах достоверно различался, составив  $45,5 \pm 7,6$  лет в I группе и  $70,1 \pm 3,7$  лет – во II группе,  $p=0,01$  (рис. 6).

В I группе умершие пациенты страдали обструктивной формой ГКМП и умерли внезапно. При анализе анамнестических данных у этих больных выявлены и другие факторы риска внезапной смерти (ВС): у одного – семейная форма заболевания, у 2 пациентов – неадекватная реакция АД на физическую нагрузку, у 2 – эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии в анамнезе, у 3 – синкопальные состояния в анамнезе. Причиной смерти больных во II группе была прогрессирующая ХСН с отеком синдромом, у одной больной осложнившаяся тромбоэмболией легочной артерии. При корреляционном анализе выявлена достоверная слабая связь между женским полом и летальным исходом от ХСН ( $r = 0,26$ ;  $p=0,017$ ). Количество больных с обструктивной и необструктивной формой ГКМП среди умерших во II группе было одинаковым (рис. 7).

#### Обсуждение

Развитие застойной ХСН при ГКМП чаще наблюдалось у женщин, что подтвердилось наличием корреляционной зависимости между женским полом и отеком синдромом ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,018$ ). Женщины достоверно чаще умирали от ХСН. Эти данные подтверждаются исследованием Olivotto I. et al. [11], в котором было показано, что у пациентов старше 50 лет более характерно прогрессирующее течение ГКМП с развитием ХСН с летальным исходом для женщин.

Наиболее чувствительным ЭКГ- критерием гипертрофии миокарда ЛЖ у больных ГКМП оказался Корнельский вольтажный индекс. При этом не было обнаружено различий между группами по частоте выявления признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ.

Обструкция выносящего тракта не оказывала влияния на частоту развития отеком синдрома. Однако, по данным исследования Maron MS. et al., обструкция выносящего тракта ЛЖ является независимым предиктором прогрессирования сердечной недостаточности и смерти от ее осложнений [9]. Данный вопрос, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Для пациентов с застойной ХСН было характерно более тяжелое течение болезни с выраженными клиническими симптомами, имевшими место уже в дебюте заболевания, что объясняется структурными и функциональными особенностями сердца. Анализируя данные ЭхоКГ у обследованных больных

можно выделить несколько факторов, коррелирующих с развитием отеком синдрома при ГКМП:

- уменьшение полости ЛЖ с концентрическим типом гипертрофии;
- увеличение размера ЛП;
- гипертрофия ПЖ, либо дилатация правых отделов сердца, наличие тяжелой трикуспидальной регургитации и выраженной легочной гипертензии;
- развитие дилатационной фазы ГКМП с систолической дисфункцией ЛЖ и снижением ФВ < 50%.

По данным Yang WI et al. [12] увеличение индекса ЛП является одним из независимых предикторов неблагоприятного прогноза при ГКМП: развития сердечной недостаточности, тромбоэмболий, летального исхода.

В настоящем исследовании у пациентов с отеком синдромом дилатационная фаза ГКМП со снижением ФВ < 50% наблюдалась в 2 раза чаще, чем у больных без застойной ХСН. Общее количество больных с дилатационной фазой ГКМП составило 6,9%. По данным литературы, данный вариант течения болезни наблюдается в 5% случаев [2, 5].

Нами установлено, что для пациентов ГКМП с ХСН II Б стадии характерны желудочковые нарушения ритма IV В класса по Lown – Wolf. У них достоверно чаще встречались эпизоды неустойчивой ЖТ, тогда как у больных без отеком синдрома преобладали наджелудочковые нарушения ритма.

При проведении корреляционного анализа была доказана связь между развитием отеком синдрома и постоянной формой ФП при ГКМП ( $r=0,4$ ;  $p=0,000002$ ). Восстановление и сохранение синусового ритма имеет решающее значение для данной категории больных. Развитие постоянной формы ФП, уменьшая диастолическое наполнение ЛЖ вследствие утраты систолы предсердий, приводит к значительному снижению сердечного выброса и прогрессированию сердечной недостаточности, тромбоэмболиям и инсультам [10,12]. В исследовании RYOMA также было показано, что ФП у больных ГКМП приводит к появлению ХСН III-IV ФК по NYHA с отеком синдромом и тромбоэмболическими осложнениями [8]. Данный вариант течения болезни чаще встречается у пожилых пациентов [7].

При анализе причин смертельных исходов нами получены следующие данные: в I группе больные умирали от ВС и страдали обструктивной ГКМП. Эти данные соответствуют общепринятому мнению, что обструкция ВТЛЖ является малым предиктором ВС [3]. Во II группе пациенты умирали от прогрессирующей ХСН, в том числе с тромбоэмболическими осложнениями. Таким образом, причинами летальных исходов у обследованных больных являлись ВС (4,7%) и ХСН (9,3%). При пятилетнем наблюдении больных ГКМП в исследовании Якушина С.С. с соавт. были получены аналогичные данные [4].

Наибольший вклад в структуру смертности внесла обструктивная форма ГКМП (66%).

#### Выводы

1. Вариант течения ГКМП с развитием застойной хронической сердечной недостаточности с летальным исходом чаще встречается у женщин.

2. В развитии застойной ХСН при ГКМП можно выделить 3 различных патогенетических механизма:

- концентрическая гипертрофия ЛЖ при минимальных размерах его полости с преобладанием диастолической дисфункции ЛЖ и систолической ПЖ;

- ремоделирование и дилатация ЛЖ с его систолической дисфункцией;

- наличие постоянной формы фибрилляции предсердий.

3. У наблюдаемых нами больных обструкция ВТЛЖ не оказывала влияния на развитие застойной ХСН.

#### Литература

1. Габрусенко С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинико-инструментальная характеристика, варианты клинического течения, прогноз и особенности медикаментозного лечения: автореф. дис... докт.мед.наук / НИИ кардиологии им. Мясникова РКНПК – М.: 2009. - 49 с.
2. Дядык А.И., Багрий А.Е., Самойлова О.В. с соавт. Хроническая сердечная недостаточность у больных с кардиомиопатиями // Кардиология, №241, 2008.
3. Целуйко В.И., Белостоцкая Е.А. Внезапная кардиальная смерть при гипертрофической кардиомиопатии// Внутренняя медицина №1-2(13-14), 2009.
4. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия: результаты пятилетнего наблюдения // Consilium Medicum. Том 02/№ 2/2006.
5. A Report of the American Collage of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // Eur Heart J 2003; 24: 1965-91.
6. Go Hiasa, Mareomi Hamada, Hideyuki Saeki et al. Cardiac Sympathetic Nerve Activity Can Detect Congestive Heart Failure Sensitive in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy// Chest. September 2004 vol. 126 no. 3 679-686.
7. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly // Geriatr Gerontol Int. 2010 Jan; 10(1):9-16.
8. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Results from Kochi RYOMA Study // Circ J. 2009 Sep; 73(9):1599-605. Epub 2009 Jul 9.
9. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy // N Engl J Med 2003, 348(4):295-303.
10. Olivotto I, DiDonna P, Baldi M et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: determinants, clinical course and management // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2009 Apr; 37(4):303-7.
11. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy//J Am Coll Cardiol. 2005 Aug 2; 46(3):480-7.
12. Yang WI, Shim CY, Kim YJ. Left atrial volume index: a predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy //J Am Soc Echocardiogr. 2009 Dec; 22(12):1338-43. E pub. 2009. Oct 30.

#### Abstract

*In total, 86 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), aged 21-88 years, were examined. All participants were divided into two groups: Group I – patients without signs and symptoms of chronic heart failure (CHF); Group II – patients with Stage IIB CHF.*

*There are three pathophysiological mechanisms of CHF development in HCM:*

*– concentric left ventricular (LV) hypertrophy with minimal LV chamber size, diastolic LV dysfunction and systolic right ventricular (RV) dysfunction;*

*– LV remodelling and dilatation, systolic LV dysfunction;*

*– persistent atrial fibrillation.*

*The HCM clinical course, characterized by congestive heart failure and fatal outcome, was more prevalent in women. In our patients, LV outflow obstruction did not affect CHF development.*

**Key words:** Hypertrophic cardiomyopathy, chronic heart failure, edema.

Поступила 13/01 – 2011

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Петина М.М.\*, Гороховская Г.Н., Мартынов А.И.

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава РФ, Москва

### Резюме

Одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных сахарным диабетом (СД) является дисфункция эндотелия. В настоящее время в структуре инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом 2 типа ведущее место занимает сердечно-сосудистая патология — осложнения коронарного атеросклероза и ишемическая болезнь сердца. Это определяет необходимость более детального изучения патогенеза диабетической макроангиопатии, функции эндотелия и ее роли в формировании ИБС у больных СД 2 типа. В исследование включено: 35 больных с ИБС и СД 2 типа; 35 больных с СД 2 типа без клинических признаков ИБС; группа контроля состоит из 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными. Изучали эндотелий — зависимую вазодилатацию, антитромбогенную активность сосудистой стенки, показатели системы гемостаза. В результате исследования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выявили резкое снижение функциональной активности эндотелия сосудистой стенки: поток-зависимой вазодилатации, антикоагулянтной, антиагрегационной и антифибринолитической активности, которая прогрессирует с течением времени и коррелирует с тяжестью заболевания.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, эндотелиальная функция, гемостаз.

Одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных сахарным диабетом (СД) является дисфункция эндотелия, которая может быть выявлена на начальных этапах заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек [6]. Считается, что потеря регуляторной способности эндотелия (нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации) лежит в основе всех макрососудистых осложнений сахарного диабета [9].

Сердечно-сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом встречаются в 3-4 раза чаще, чем в общей популяции, в связи с чем сахарный диабет относят к приоритетным национальным программам борьбы за здоровье нации почти во всех странах мира. В странах, достигших значительных успехов в борьбе с ишемической болезнью сердца (ИБС), больные СД в последние годы являются единственной группой населения, в которой смертность от ИБС, хотя и незначительно, но увеличивается [11].

В настоящее время в структуре инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом 2 типа ведущее место занимает сердечно-сосудистая патология — осложнения коронарного атеросклероза и ишемическая болезнь сердца. Это определяет необходимость более детального изучения патогенеза диабетической макроангиопатии с целью ранней ее диагностики и предотвращения тяжелых осложнений, приводящих к инвалидизации [7].

Установлены практически все факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при сахарном диабете 2 типа: наследственная предрасположенность, пол, возраст, гиперлипидемия и дислипидемия, гипергликемия, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, изменение показателей функции

тромбоцитов и вязкости крови [10]. При сочетании у одного пациента с СД 2 типа нескольких факторов риска вероятность ССЗ и, в частности, ИБС возрастает в несколько раз [1].

Известно, что у больных СД 2 типа развитие ИБС может быть обусловлено нарушениями в системе гемостаза. Выраженные гемореологические дефекты отмечаются уже на ранних стадиях поражения сердечно-сосудистой системы и характеризуются повышением вязкости крови и плазмы, агрегационной способности эритроцитов, тромбоцитов, фибринолитической активности плазмы. Важную роль в сохранении текучих свойств крови в норме и при различных патологических процессах играет сосудистая стенка [4]. Эндотелий, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, обладает высокой тромборезистентностью и играет важную роль в сохранении жидкого состояния циркулирующей крови [8]. Повреждение стенок сосудов, обнажение субэндотелия способствуют активации процесса свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза следующими путями: введением в кровоток тканевого тромбопластина (фактора III, апопротеина III), стимуляторов функций тромбоцитов — адреналина, норадреналина, АДФ и др.; контактной активацией коллагеном и другими компонентами субэндотелия как тромбоцитов (адгезия), так и свертывания крови (активация фактора XII); продукцией плазменных кофакторов адгезии и агрегации тромбоцитов — фактора Виллебранда и др.[3]. У больных сахарным диабетом выявлено снижение уровня образования эндотелиальными клетками релаксирующего фактора, который подавляет адгезию тромбоцитов к стенкам

сосудов, одновременно изменяя сосудистый тонус. Подобные изменения приводят к гиперкоагуляции, снижению фибринолитической активности и, как следствие, повышают вероятность формирования внутрисосудистых тромбов [5].

Таким образом, сосудистая стенка активно взаимодействует со звеньями системы гомеостаза. Снижение антиагрегационной, в частности простациклиновой, активности сосудистой стенки повышает риск возникновения тромбоза и принимает участие в тромбообразовании [2].

Несмотря на многочисленные исследования, роль антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных ИБС с СД 2 типа изучена недостаточно. Недостаточно изучены изменения антитромбогенной активности сосудистой стенки при стабилизации клинических симптомов СД, роль сосудистой стенки в развитии атеросклеротических изменений при сахарном диабете.

**Целью работы** явилось изучение функциональных особенностей эндотелия у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа.

Для достижения цели были определены следующие **задачи**: оценить характер функционального состояния эндотелия сосудов у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа; оценить изменения антитромбогенной активности сосудистой стенки; охарактеризовать состояние эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с больными с СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

#### Материал и методы

Исследование проводили на базе отделения общей терапии и эндокринологии Госпиталя ветеранов войн №2 г. Москвы. Всего было обследовано 70 человек (мужчин — 31, женщин — 39) в возрасте от 45 до 64 лет. Из них больные сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ИБС составили 35 человек (мужчин-15, женщин-20). В этой группе 24 пациента (мужчин-10, женщин-14) имели избыточную массу тела ( $ИМТ=29,2\pm 2,18 \text{ кг/м}^2$ ), 11 больных (мужчин-5, женщин-6) были с нормальным весом ( $ИМТ=24,8\pm 1,17 \text{ кг/м}^2$ ); 17 человек страдали сахарным диабетом менее 5 лет, 18 — более 5 лет. Средняя продолжительность ИБС в данной группе составила  $4,0\pm 0,5$  лет. Пациентов с СД 2 типа без сопутствующей ИБС было 35 (мужчин — 13, женщин — 22). Преобладающее большинство (22) больных данной группы (мужчин-8, женщин-14) страдало избыточным весом ( $ИМТ=29,5\pm 2,3 \text{ кг/м}^2$ ), у 13 пациентов (мужчин-5, женщин-8) отмечалась нормальная масса тела. Длительность сахарного диабета до 5 лет была у 16 больных, более 5 лет — у 19 больных.

Контрольная группа (сравнения) включала 15 практически здоровых лиц (мужчин-6, женщин-9),

подобранных по принципу сопоставимости возраста и пола с основными группами, с нормальной массой тела ( $ИМТ=21,8\pm 1,3 \text{ кг/м}^2$ ), без клинико-лабораторных признаков сахарного диабета 2 типа и клинической картины ИБС.

Всем пациентам, страдающим СД 2 типа, при обследовании был определен уровень глюкозы крови, гликозилированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ). Больные СД имели легкую и среднетяжелую форму заболевания, находились в состоянии компенсации углеводного обмена ( $HbA_{1c}=7,27\pm 0,20\%$ ; гликемия натощак не выше  $8,5 \text{ ммоль/л}$ ; постпрандиальная гликемия не превышала  $10 \text{ ммоль/л}$ ; суточная глюкозурия  $27,98\pm 3,18 \text{ г/сут.}$ ; явления кетоацидоза отсутствовали). Все больные получали пероральные сахароснижающие препараты.

Диагноз ИБС, стабильной стенокардии напряжения, устанавливали на основании типичного болевого синдрома, провоцируемого физической нагрузкой, на данных анамнеза (наличие стенозирующего поражения коронарных артерий по данным коронарографии, ОИМ), типичных изменений ЭКГ. Функциональный класс стенокардии определяли по результатам тщательного клинического обследования и результатам проведения пробы с дозированной физической нагрузкой согласно классификации стенокардии Канадской ассоциации кардиологов (1976 г.).

Обследование пациентов проводилось по следующим направлениям: физикальное обследование с оценкой антропометрических данных (определялись рост, вес, ИМТ, отношение ОТ/ОБ), клиническое обследование, направленное на выявление симптомов ИБС, СД и динамики последних, включающее оценку жалоб, анамнез основного заболевания, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии; проводилась аускультация легких и сердца, определялось АД методом Короткова. Больные были осмотрены окулистом (с офтальмоскопией глазного дна), кардиологом и неврологом, а при необходимости — врачами других специальностей.

Всем обследуемым проводили клинический (определение общей картины крови) и биохимический анализы крови с определением показателей углеводного, липидного обмена, агрегации тромбоцитов, показателей системы гемостаза (индекс антиагрегационной активности, индекс антикоагулянтной активности, индекс фибринолитической активности, плазминовую, антиплазминовую активность). Забор крови на все исследования (клинические, биохимические и другие) проводился строго натощак из кубитальной вены. За весь период проведения работы использовавшиеся методики, оборудование и производители реагентов не менялись.

Таблица 1

Результаты ультразвукового исследования плечевой артерии у обследуемых больных

Показатели	Больные ИБС с сахарным диабетом 2 типа (n=35)	Больные сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений ИБС (n=35)
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	3,75±0,27	3,87±0,23
Линейная скорость кровотока, м/с	82,9±9,8	93,7±14,2
Поток – зависимая дилатация плечевой артерии, %	4,1±0,3*	6,5±0,9
Увеличение скорости кровотока (реактивная гиперемия), %	169,1±19,2	174,3±21,5

Примечание: \* p<0,05.

Коагулограмму проводили на коагулометре «Diagnostica Staco» («Roche», Франция) по стандартным методикам производителя.

Антитромбогенную активность стенки сосудов определяли с использованием манжеточной пробы, основанной на том, что местная гипоксия, связанная с компрессией сосуда извне, в норме является индуктором высвобождения в кровь активатора пламиногена, антитромбина III и простациклина. Определение активности этих факторов в крови, взятой до и после кратковременной искусственной окклюзии сосудов, позволяет судить о состоянии антитромбогенной активности стенки сосудов.

Агрегацию тромбоцитов в обеих пробах определяли с использованием метода светорассеяния, предложенного Борном, в модификации О.Брайна на агрегометре «Tromlite». Активность антитромбина III определяли по методу R.Marbet, Winterstein. Суммарная фибринолитическая активность оценивалась по T.Astrup, активность плазмы – по T.Astrup, S.Mallertz, активность активатора пламиногена по M.Lassen, активность антипламинонов по методу S.Vlix в модификации В.Ф. Киричука.

Инструментальное исследование вазомоторной функции эндотелия проводилось с помощью ультразвуковой сонодоплерографии плечевой артерии на сканере «Sonos-5500» («Agilent», США), оснащенный линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц. В режиме двумерного сканирования фиксировались изменения в диаметре плечевой артерии при пробе с реактивной

гиперемией – ПРГ (эндотелий-зависимая вазодилатация).

Статистический анализ данных исследования проводился с использованием пакетов статистических программ EXCEL и Statistica 6.0. Рассчитаны средние величины, их стандартные ошибки и доверительный 95%-й интервал. Статистически достоверными считались результаты при уровне значимости p<0,05. Результаты представлены в виде M±m.

Результаты и обсуждение

Эндотелий – зависимая вазодилатация была определена у 35 пациентов с ИБС и СД 2 типа и у 35 пациентов с СД 2 типа без клинических проявлений ИБС (табл. 1).

Как следует из представленных данных, поток – зависимая вазодилатация у пациентов с ИБС и СД 2 типа достоверно ниже, чем у пациентов с СД 2 типа без ИБС (p<0,05). Достоверных различий диаметра плечевой артерии и скорости кровотока по плечевой артерии у обследуемых пациентов не выявлено. Полученные данные позволяют подтвердить наличие выраженной дисфункции эндотелия у больных ИБС и СД 2 типа, при этом степень ее выраженности прямо пропорциональна тяжести атеросклеротического поражения сосудов.

Анализ антиагрегационной активности сосудистой стенки в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа показал статистически достоверное снижение ее по сравнению с больными СД без клинических проявлений ИБС (табл. 2).

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у обследуемых больных

Показатели	Больные ИБС и сахарным диабетом 2 типа (n=35)	Больные сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений ИБС (n=35)
Индекс антиагрегационной активности (индекс АГА <sup>CC</sup> )	0,67±0,03*	0,97±0,03
Индекс антикоагулянтной активности (индекс АКА <sup>CC</sup> )	0,74±0,02*	0,94±0,02
Индекс фибринолитической активности (индекс ФАСС)	0,81±0,02*	1,04±0,02
Плазминовая активность (мм)	0,76±0,04*	1,02±0,02
Антиплазминовая активность (мм)	1,43±0,05*	1,09±0,02

Примечание: \* разность показателей достоверна по сравнению с уровнем в контрольной группе.

Таблица 3

**Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных ИБС и СД 2 типа с различной длительностью заболевания**

Показатели	Больные	
	Продолжительность заболевания до 5 лет (n=17)	Продолжительность заболевания более 5 лет (n=18)
Индекс антиагрегационной активности (индекс АГА <sup>СС</sup> )	0,74±0,03	0,66±0,02
Индекс антикоагулянтной активности (индекс АКА <sup>СС</sup> )	0,78±0,03	0,69±0,02
Индекс фибринолитической активности (индекс ФАСС)	0,81±0,04	0,75±0,03

Таблица 4

**Показатели антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных СД 2 типа с ИБС в зависимости от тяжести заболевания**

Показатели	Больные	
	Больные 1 группы (n=20)	Больные 2 группы (n=15)
Индекс антиагрегационной активности (индекс АГА <sup>СС</sup> )	0,91±0,02*	0,64±0,01*
Индекс антикоагулянтной активности (индекс АКА <sup>СС</sup> )	0,85±0,02*	0,62±0,01*
Индекс фибринолитической активности (индекс ФАСС)	1,08±0,03*	0,83±0,04*

*Примечание:* \*p<0,05.

Также продемонстрировано достоверное снижение антикоагулянтной активности сосудистой стенки в группе больных СД 2 типа и ИБС по сравнению с больными с СД 2 типа без клинических проявлений ИБС. Анализ фибринолитической активности крови в группе больных СД 2 типа с ИБС выявил снижение суммарной фибринолитической активности, активности активаторов плазминогена по сравнению с группой больных СД без ИБС. Полученные данные свидетельствуют о снижении в эндотелии сосудов синтеза плазминогена, который является белковым активатором фибринолиза.

Обращает на себя внимание значительное увеличение антиплазминовой активности в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. В группе ИБС с СД 2 типа выявлена корреляционная связь (r=0,69) между антикоагулянтной, антиагрегационной и фибринолитической активностью стенки сосудов, т. е. наблюдается резкое снижение всего комплекса функциональной активности эндотелия.

Изучена антитромбогенная активность сосудистой стенки в зависимости от длительности заболевания (табл. 3).

Полученные данные указывают на прогрессирующее снижение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки при сахарном диабете 2 типа с течением времени.

Анализ антитромбогенной активности стенки сосуда в зависимости от тяжести заболевания показал статистически достоверное снижение антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки у тех

больных, у которых заболевание, по данным анамнеза, протекало тяжело (группа 1), т. е. отмечались повторные инфаркты, диабетические микроангиопатии, преходящие нарушения сердечного ритма по сравнению с группой пациентов, у которых заболевание протекало клинически более благоприятно (группа 2, табл.4).

**Заключение**

Таким образом, при ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа отмечается резкое снижение функциональной активности эндотелия сосудистой стенки: поток-зависимой вазодилатации, антикоагулянтной, антиагрегационной и антифибринолитической активности, которые прогрессируют с течением времени и коррелируют с тяжестью заболевания.

**Выводы**

1. Изучение функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией показало достоверное снижение поток – зависимой вазодилатации у пациентов с ИБС и СД 2 типа по сравнению с группой пациентов с СД 2 типа без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

2. У больных ишемической болезнью сердца с СД 2 типа отмечаются реологические нарушения, резкое снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки, что ускоряет развитие атеросклероза и ИБС.

3. У больных ишемической болезнью сердца с СД 2 типа наблюдается резкое снижение всего комплекса функциональной активности эндотелия, прогрессирующее с течением времени.

**Литература**

1. Альтшулер М.Ю. Метаболический синдром: антитромбогенная активность сосудистой стенки, инсулиновая секреция, показатели липидного обмена // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000, №2, С.-26-27.
2. Балаболкин М.И. Диабетология. М. – Изд. «Медицина». – 2000. – 672 с.
3. Баркаган З.С. Очерки антитромботической профилактики и терапии. М.: Ньюдиамед, 2000.
4. Благосклонная Я.Б., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Изд-во СПб ГМУ; 2001.С. 202-211.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М. – Изд. «Универсум паблишинг». – 2003, – 455с.
6. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии // Сахарный диабет. – 2001; № 2. – С. 41 – 47.
7. Ежов М. В., Афанасьева О. И., Беневоленская Г. Ф. Связь липопротеида (а) и фенотипа апобелка (а) с атеросклерозом коронарных и сонных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца // Тер. архив.- 2000. – 1.
8. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия— причина или следствие метаболического синдрома? // РМЖ. – 2001; №9(2); с. 88.
9. Corretti M.C., Anderson T.E., Benjamin E.3. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // J Am Coll Card. – 2002. – vol 39. – p. 257 – 265.
10. Hayden J.M., Reaven P.D. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors // Curr. Opin.Lipidol. – 2000. vol.11. p. 519-28.
11. Howard B.V., Rodriguez B.L., Bennett P.H. et al. / Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology // Circulation.- 2002. – vol.105. -p.132-7.

**Abstract**

*Endothelial dysfunction is one of the earliest stages in atherosclerosis development among patients with diabetes mellitus (DM). At the moment, cardiovascular disease (coronary atherosclerosis complications and coronary heart disease, CHD) is the leading cause of disability and mortality in patients with Type 2 DM (DM-2). This justifies the need for a thorough pathogenetic investigation of diabetic microangiopathy, endothelial function, and endothelial dysfunction role in the development of CHD in DM-2 patients. The study included 35 patients with CHD and DM-2; 35 patients with DM-2 and no CHD; 15 healthy volunteers, comparable by age and sex with DM-2 patients (control group). Endothelium-dependent vasodilatation, anti-thrombogenic activity of vascular wall, and hemostasis parameters were assessed in all participants. In patients with CHD and DM-2, functional endothelial activity was substantially decreased, including such parameters as flow-dependent vasodilatation, anti-coagulant, anti-aggregant, and anti-fibrinolytic activity. These disturbances were progressing over the clinical course of the disease and directly correlated with the disease severity.*

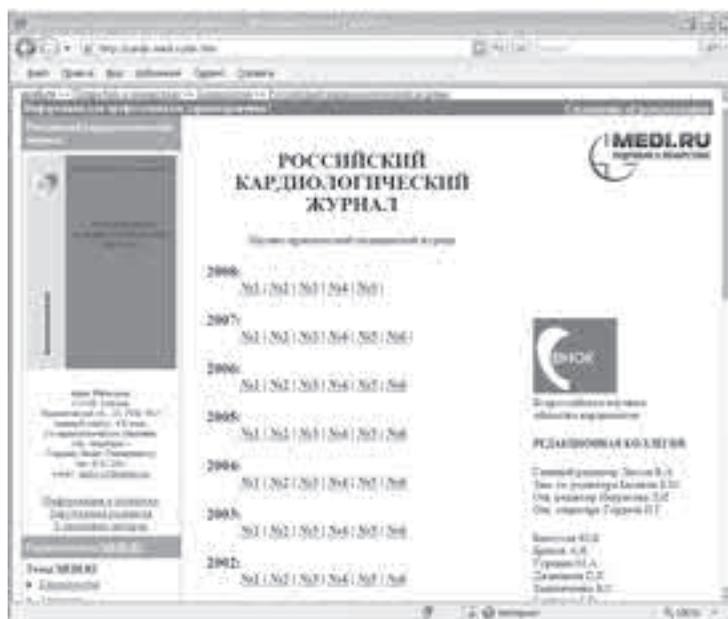
**Key words:** Coronary heart disease, diabetes mellitus, endothelial function, hemostasis.

Поступила 10/02 – 2011

© Коллектив авторов, 2011  
Тел: (495) 686-32-10  
E-mail: mariapetina@mail.ru

[Петина М.М. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии №1, Гороховская Г.Н. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1, Мартынов А.И. – Академик РАМН, профессор кафедры госпитальной терапии №1]

**CARDIO.MEDI.RU – Интернет-сайт для врачей-кардиологов**



## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО МИОКАРДИАЛЬНОГО ЦИТОПРОТЕКТОРА И ЕГО ФАРМАКОДИНАМИКА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

Михин В.П.\*, Покровский М.В., Гуреев В.В., Чернова О.А., Алименко Ю.В., Богословская Е.Н.

Курский государственный медицинский университет Росздрава, Курск; ООО “ЭкоФармИнвест”, Москва

#### Резюме

*Изучено противоишемическое действие высоких доз кардиоцитопротектора Мексикора (0,014 г/кг/сут, 0,019 г/кг/сут) у кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда и противоишемическое действие Мексикора (0,4 г/сут) у больных острым коронарным синдромом (ОКС). Установлена способность Мексикора в эксперименте уменьшать в миокарде зону некроза и значение отношения зона некроза/зона ишемии в сравнении с контрольной группой животных. При ОКС Мексикор ускоряет восстановление диастолической функции левого желудочка и снижает уровень прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, Мексикор, клиника, эксперимент.

Проблема сохранения жизнеспособности миокарда при острой ишемии остается одной из самых значимых в современной клинической и экспериментальной кардиологии. Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику фибринолитических средств, обеспечивающих лизис внутрикоронарных тромбов при остром коронарном синдроме, эффективных методов ангиопластики, избежать формирования очага некроза в миокарде зачастую не удается. В этой связи особое значение приобретают цитопротективные препараты, позволяющие сохранить жизнеспособность тканей в зоне ишемии, сократить объем повреждения миокарда и ускорить восстановление функциональной активности мышцы сердца в зоне гибернации [1]. В основе действия современных кардиоцитопротекторов лежит их способность уменьшать физиологическую потребность тканей в кислороде за счет оптимизации внутримитохондриального энергообмена путем активации синтеза АТФ за счет окисления глюкозы и уменьшения использования жирных кислот в метаболической цепи образования АТФ. При этом на образование одной молекулы АТФ за счет окисления глюкозы требуется на 30-35% кислорода меньше, чем при окислении жирных кислот.

В ряде отечественных экспериментальных и клинических исследований показана противоишемическая эффективность отечественного миокардиального цитопротектора — 2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцината (Мексикора). Препарат имеет комплексный механизм действия за счет обеспечения кардиомиоцитов сукцинатом (янтарной кислотой), активацией сукцинатдегидрогеназного пути окисления глюкозы, менее кислородзависимых фрагментов цикла Кребса и элементов цитохромной цепи [2]. При этом Мексикор не оказывает прямого

действия на бета-окисление жирных кислот, как это наблюдается при использовании других цитопротекторов: триметазидин непосредственно блокирует бета-окисление в митохондриях [3], милдронат блокирует поступление жирных кислот в митохондрии. В первом случае это может приводить к накоплению недоокисленных жирных кислот в митохондрии, где они послужат субстратом для свободнорадикальных процессов, в обоих случаях может возникать дефицит жирных кислот как субстрата окисления для синтеза АТФ в митохондриях, что, в условиях достаточной оксигенации тканей (в перифокальной зоне инфаркта, зоне реперфузии), приводит к усугублению ишемии, расширению зоны повреждения. Косвенным подтверждением вышесказанного служат результаты внутривенного применения раствора триметазидина в острый период инфаркта миокарда (исследование PPIID, [4]), не подтвердившего его позитивное влияние на течение острого инфаркта, в связи с чем парентеральные формы триметазидина в клинической практике в настоящее время не используются, хотя противоишемические свойства триметазидина у пациентов с хроническими формами ИБС хорошо известны [5] и определяют показания к его использованию у этой категории больных.

Следует учесть, что цитопротективный эффект Мексикора во многом определяется его антиоксидантными свойствами, позволяющими защитить кардиомиоциты от повреждения свободными радикалами, образующимися в миокарде в зонах ишемии, особенно в период реперфузии [6,7], что особенно важно при использовании в лечебной программе острого коронарного синдрома фибринолитиков и чрескожной ангиопластики [8]. Были продемонстрированы положительные эффекты

Таблица 1

**Величина зоны некроза и ишемии у кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда на фоне применения Мексикора (M±m)**

Доза, г/кг/сут	Зоны, %		
	Ишемии (n=8)	Некроза (n=8)	Некроза/ ишемии (n=8)
Контроль	31,25±4,28	23,09±3,9	72,02±3,94
Мексикор 0,011 г/кг	33,06±3,49	18,03±2,05*	55,00±3,97 <sup>sv</sup>
Мексикор 0,019 г/кг	36,84±2,37	15,24±1,43*	41,47±3,19 <sup>sv</sup>

**Примечание:** \* – p<0,05 по сравнению с контролем. sv – p<0,05 различия между группами с различными дозовыми режимами.

Мексикора при экспериментальном коронароокклюзионном инфаркте миокарда в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг in vivo, а также инверсия кардиопротективного эффекта препарата при увеличении дозы до 100 мг/кг [9].

Клинические исследования в этой области свидетельствуют о способности Мексикора уменьшать выраженность окислительного стресса, ускорять восстановление функциональной активности левого желудочка при инфаркте миокарда, его использование при остром коронарном синдроме без подъема ST приводило к уменьшению частоты, продолжительности и выраженности ишемии миокарда, ускорению стабилизации стенокардии [10,11]. Однако, зависимость противоишемических эффектов Мексикора в высоких терапевтических дозах остается не изученной, так как недостаточно данных о влиянии Мексикора на исход острого коронарного синдрома при ИБС.

Цель работы – доказать наличие кардиоцитопроактивных эффектов Мексикора в высоких терапевтических дозах в эксперименте на лабораторных животных и определить характер влияния препарата на функциональную активность миокарда у больных с острым коронарным синдромом.

**Материал и методы**

Эксперименты выполнены на лабораторных кроликах массой 2 – 2,5 кг; препарат вводили в дозах 0,011 и 0,019 г/кг внутривенно за 30 минут до коронароокклюзии. Инфаркт миокарда (ИМ) воспроизводится на наркотизированных животных путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка левого предсердия с последующей регистрацией ЭКГ во II стандартном отведении в течение 20 минут.

Размеры зон ишемии и некроза определяли при помощи дифференциального индикаторного метода.

Таблица 2

**Показатели систолической и диастолической функции левого желудочка больных ОКСбСТ на фоне лечения Мексикором (M±m)**

Показатели	Группы: основная (n=20); контрольная (n=20)	Срок наблюдения, сут		
		1	5	10
%EF	Контроль	56,4±1,3	55,1±1,4	58,8±1,3
	Основная	52,1±1,2	54,9±1,2	57,8±1,2*
УИ ЛЖ л/мин м <sup>2</sup>	Контроль	53,8±2,1	58,6±2,3	59,7±2,2
	Основная	51,7±2,0	55,4±2,5	56,1±2,3
АТ <sub>Е</sub> , мсек	Контроль	92,3±4,2	94,3±4,4	108,7±5,2*
	Основная	84,2±3,6	101,3±5,3*	113,3±6,2*
АТ <sub>А</sub> , мсек	Контроль	95,3±6,0	98,4±6,3	96,7±6,1
	Основная	82,7±4,3	86,7±4,8	95,3±5,5
DT <sub>Е</sub> , мсек	Контроль	186,7±7,2	166,1±5,9	152,7±5,4*
	Основная	152,7±4,7	180,4±6,7	139,3±7,8*
DT <sub>А</sub> , мсек	Контроль	96,7±6,1	88,7±5,7	88,7±5,0
	Основная	86,4±4,9	112,7±5,9*	110,2±5,6*
V <sub>Е</sub> , см/сек	Контроль	62,5±4,9	64,8±5,0	71,3±4,2*
	Мексикор	61,4±4,3	74,1±4,9*	80,0±4,0*
V <sub>А</sub> , см/сек	Контроль	68,3±4,0	63,3±3,1	63,3±3,2
	Основная	69,1±5,1	60,4±2,6*	61,1±2,1
IVCT, мсек	Контроль	81,3±4,0	74,7±3,8	76,7±4,1
	Основная	74,0±3,5	82,4±4,1	80,7±3,8
IVRT, мсек	Контроль	120,7±5,9	127,3±6,0	123,3±4,6
	Основная	122,7±4,8	103,3±4,1*	102,4±3,3*

**Примечание:** \* – p<0,05 (в сравнении с показателем до лечения в / сут).

Таблица 3

**Показатели систолической и диастолической функции левого желудочка больных ОКСбСТ на фоне лечения Мексикором ( $M \pm m$ )**

Показатели	Группа	Срок наблюдения, сут		
		1	5	10
%EF	Контроль	56,4±1,3	55,1±1,4	58,8±1,3
	Основная	52,1±1,2	54,9±1,2	57,8±1,2*
УИ ЛЖ л/мин м <sup>2</sup>	Контроль	53,8±2,1	58,6±2,3	59,7±2,2
	Основная	51,7±2,0	55,4±2,5	56,1±2,3
АТ <sub>Е</sub> , мсек	Контроль	92,3±4,2	94,3±4,4	108,7±5,2*
	Основная	84,2±3,6	101,3±5,3*	113,3±6,2*
АТ <sub>А</sub> , мсек	Контроль	95,3±6,0	98,4±6,3	96,7±6,1
	Основная	82,7±4,3	86,7±4,8	95,3±5,5
DT <sub>Е</sub> , мсек	Контроль	186,7±7,2	166,1±5,9	152,7±5,4*
	Основная	152,7±4,7	180,4±6,7	139,3±7,8*
DT <sub>А</sub> , мсек	Контроль	96,7±6,1	88,7±5,7	88,7±5,0
	Основная	86,4±4,9	112,7±5,9*	110,2±5,6*
V <sub>Е</sub> , см/сек	Контроль	62,5±4,9	64,8±5,0	71,3±4,2*
	Мексикор	61,4±4,3	74,1±4,9*	80,0±4,0*
V <sub>А</sub> , см/сек	Контроль	68,3±4,0	63,3±3,1	63,3±3,2
	Основная	69,1±5,1	60,4±2,6*	61,1±2,1
IVCT, мсек	Контроль	81,3±4,0	74,7±3,8	76,7±4,1
	Основная	74,0±3,5	82,4±4,1	80,7±3,8
IVRT, мсек	Контроль	120,7±5,9	127,3±6,0	123,3±4,6
	Основная	122,7±4,8	103,3±4,1*	102,4±3,3*

*Примечание:* основная группа – n<sub>1</sub>=20; контрольная группа – n<sub>2</sub>=20; \* – p<0,05 (в сравнении с показателем до лечения в 1 сут.).

Через 30 минут после коронарной окклюзии животное забивали. Извлеченное сердце перфузировали 0,025% раствором синьки Эванса под давлением 135 см водного ст. до темно-синего окрашивания его интактных отделов. Поперечные срезы миокарда производили через каждые 0,8 см, начиная с уровня 0,8 см ниже места наложенной лигатуры. Срезы фотографировали. Затем срезы миокарда помещали в емкость, содержащую фосфатный буфер (рН 7,4) и 1 мг/мл трифенилтетразолиябромида. Соотношение масс участков ткани и буфера составляло 1:9. Бюксы помещали в термостат, инкубировали при 37 °С для образования красного формазана, после чего повторно фотографировали. Подсчет площадей интактно-го, ишемизированного и некротизированного миокарда производили на уровне 0,8 см ниже места наложения лигатуры.

В качестве критериев оценки кардиопротективного действия препаратов служили: величина зоны некроза, зоны ишемии, отношение зоны некроза к зоне ишемии, содержание жидкости в легочной ткани.

Выбранные в эксперименте дозы препарата с учетом межвидового расчета доз [12,13,14] по Хабриеву Р.У., соответствовали 0,8 и 0,14 г/сут для человека.

Клиническая часть исследования включала 128 больных ИБС с ОКС, которым не была показана тромболитическая терапия, разделенных на рандомизированные группы. Первая группа включала 40

мужчин в возрасте 52,3±3,6 лет с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбСТ) с отсутствием повышения уровня креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ) и отрицательной реакцией на тропонин Т в крови; II группу составили 88 больных ОКС с подъемом ST (ОКС ST) в возрасте 53, 4±1,2 г, имеющих в крови превышающий верхнюю границу нормы более чем в 2 раза уровень КФК МВ, позитивный тест на тропонин Т (более 0,03 мг/мл). При анализе ЭКГ среди больных ОКС ST выделялись лица, имеющие глубокий Q.

Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы – основную и контрольную (соответственно, по 20 человек для I гр. и по 44 человека для II гр.) Все группы больных получали традиционное лечение – аспирин, гепарин, бета-адреноблокаторы (метопролол 100-150 мг/сут), при необходимости – пролонгированные нитраты, наркотические анальгетики (морфин) для купирования болевого синдрома. Терапия больных основных подгрупп включала Мексикор – 400 мг – дважды в сутки в течение 10 дней парентерально- внутривенно и внутримышечно, затем внутрь в виде капсул в течение последующих 14 дней.

У больных ОКС оценивали диастолическую функцию левого желудочка с помощью импульсно-волновой доплерэхокардиографии [15] на аппарате “Toshiba” и “Sonos-500” на 1-е, 5-е, 10-е сут наблюдения у больных с нестабильной стенокардией (НС); на 1-е, 7-е, 14-е и 24-е сут – у больных острым ИМ (у которых ОКС ST реализовался развитием инфаркта)

Таблица 4

Исходное содержание КФК МВ, тропонина Т, NT-проBNP у больных ОКС (M±m)

Параметры	ОКС ST Q	ОКС ST	ОКС6ST
КФК МВ мг/мл	158,4±2,8	61,1±2,0	25,1±1,3
Тропонин Т мг/мл	1,1±0,04	0,68±0,026*	0,03±0,01
NT-проBNP мг/мл	1045±42,7	492±20,3*	289±13,2

с расчетом времени ускорения ( $AT_E, AT_A$ ), замедления ( $DT_E, DT_A$ ) и средней скорости ( $V_E, V_A$ ) трансмитрального потока, времени изоволевического сокращения и расслабления левого желудочка (IVCT, IVRT) [16].

Полученные результаты обработаны статистически с использованием разностного метода Стьюдента, критериев  $\chi^2$  и критерия Фишера.

### Результаты

Наложение лигатуры на нисходящую ветвь левой коронарной артерии у кроликов в группе контрольных животных приводило к развитию некроза миокарда, размер которого составил  $72,02 \pm 3,94\%$  от зоны ишемии. Применение препарата в указанных дозах приводило к статистически значимому снижению площади участка некроза в зоне ишемии по отношению к группе контрольных животных (табл.1). В частности, в дозе  $0,014$  г/кг и  $0,024$  определялся четкий дозозависимый эффект Мексикора: различия ( $p < 0,05$ ) с контролем величины зоны некроза на срезах миокарда составляли более  $34\%$  и  $22\%$  от площади некроза, соответственно. Более наглядны противоишемические эффекты Мексикора при сравнении значения отношения некроз/ишемия: различия с контролем составляют более  $17$  и  $31$  в абсолютных числах, соответственно. Менее выраженные различия в величине зоны ишемии в основных группах и в контроле обусловлены динамическим переходом зоны ишемии в зону с нормальным метаболизмом и сокращением зоны некроза за счет ее перехода в зону ишемии. При этом зависимость доза-эффект не вызывает сомнения.

Эффекты более высоких доз Мексикора, по всей видимости, заключается не только в сохранении

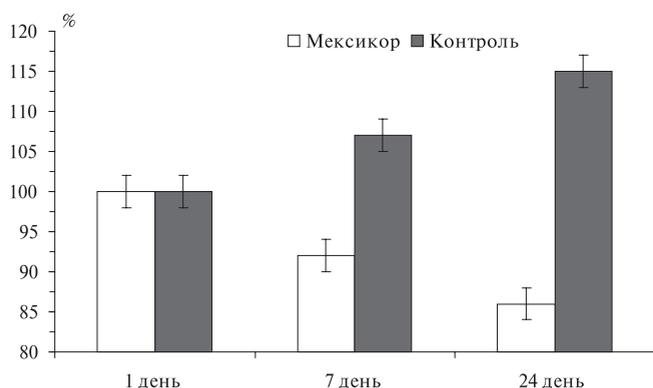


Рис. 1. Изменение содержания NT-проBNP в крови больных ОКС ST Q на фоне терапии Мексикором.

большого объема жизнеспособного миокарда в ближайшее время после коронароокклюзии, но и в увеличении времени до появления в нем необратимых изменений, что позволяет ишемизированному миокарду сохранить жизнеспособность до открытия коллатералей [17,18,19].

У больных ОКС обеих групп доплерэхокардиографические параметры трансмитрального потока соответствовали 1 типу диастолической дисфункции левого желудочка и характеризовались замедлением скорости падения давления в левом желудочке, снижением скорости нарастания пика E, удлинением IVRT, компенсаторным усилением систолы предсердий (увеличением амплитуды пика A) и укорочением IVCT (табл. 2,3).

У больных ОКС6ST (табл.2) Мексикор к 10 сут терапии ускорял нормализацию некоторых параметров трансмитрального потока:  $AT_E$  к 5 сут возрастало на  $19,9\%$ , к 10 – на  $34,6\%$ , в то время как в контрольной подгруппе этот показатель достоверно возрастал лишь к 10-м сут на  $17,8\%$ . Значение  $DT_A$  в подгруппе сравнения за период наблюдения не изменялось, а у больных, получавших Мексикор, значение  $DT_A$  к 5-м и 10-м сут наблюдения возрастало соответственно на  $30,4\%$  и  $27,5\%$ . Скорость трансмитрального потока E при лечении Мексикором начинала увеличиваться раньше, чем в группе сравнения – с 5-х сут на  $20,7\%$ , к 10-м сут – на  $30,3\%$ , в то время как только при традиционной терапии  $V_E$  возрастала на  $14,1\%$  лишь к 10-м суткам. В отличие от подгруппы сравнения, где значение IVRT не менялось, IVRT при лечении Мексикором уменьшалось к 5-м сут на  $15,6\%$  и сохранялось на достигнутом уровне. Различия между подгруппами достоверны ( $p < 0,05$ ).

У больных ОКС ST время изоволевического расслабления (IVRT) существенно превышало норму в 1-е сут болезни в обеих подгруппах. При лечении Мексикором к 14-м сут наблюдалось его уменьшение (на  $17,0\%$ ), в то время как аналогичное уменьшение значения IVRT (на  $15,2\%$ ) в подгруппе сравнения наблюдалось лишь к 24-м суткам. Анализ динамики изменения параметров трансмитрального потока в обеих подгруппах больных ОКС ST показал достоверную способность Мексикора ускорять их нормализацию, что свидетельствовало о благоприятном воздействии Мексикора на параметры трансмитрального потока и диастолическую функцию миокарда левого желудочка (табл.3) В частности, скорость трансмитрального потока E при лечении Мексикором

к 7 сут увеличивалась на 13% в сравнении с исходным значением, а в контрольной группе — лишь на 5% ( $p < 0,05$ ), к 14 сут величина  $V_E$  в основной группе возросла на 22%, а в контрольной — только на 13% и лишь к 24 сут приближалась к уровню в основной группе. Значение  $V_A$  в основной группе, напротив, снижалось на 24% в сравнении с исходным и сохранялось на достигнутом уровне до 24 сут, в контрольной группе снижение величины  $V_A$  начиналось позднее — лишь с 14 сут и составляло 15% ( $p < 0,05$ ). Соотношение пиков E/A (основной параметр, характеризующий степень диастолической дисфункции левого желудочка) в основной группе начинало возрастать уже к 7 сут лечения и достигало значения 1,15 и 1,22, соответственно, к 14 и 24 сут, в то время как в контрольной группе значение E/A увеличивалось лишь к 14 сут и на протяжении всего периода наблюдения было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в основной — 0,97 и 0,98.

Указанные эффекты Мексикора, вероятно, объясняются улучшением энергетического обмена в зоне ишемии или периинфарктной зоне и восстановлением коллатерального кровотока [20], что приводит к переходу ишемизированного либо гибернирующего миокарда в активное состояние [7,21].

При оценке уровня прогормона мозгового натрия — уретического пептида (NT-proBNP) в крови обследованных больных было установлено, что в группе ОКС ST Q зарегистрирован высокий уровень NT-proBNP, который был выше 900 мг/мл, а у больных ОКС бST он был ниже 300 мг/мл (табл.4). При анализе взаимосвязи между характером изменения уровня биохимических маркеров было установлено, что появлению патологического зубца Q на ЭКГ у больных ОКС ST предшествовало более значимое повышение уровня NT-proBNP, значение которого находилось в тесной корреляционной связи с концентрацией КФК МВ ( $r=0,67$ ,  $p < 0,05$ ) и тропонином Т ( $r=0,59$ ,  $p < 0,05$ ). При этом статистически значимое увеличение NT-proBNP предшествовало повышению остальных исследуемых энзимов. У больных с ОКС ST без Q на ЭКГ уровень

NT-proBNP был достоверно ниже, чем в группе больных с ОКС ST Q, но степень его повышения также находилась в достаточно высокой корреляционной зависимости с изменением КФК МВ ( $r=0,54$ ,  $p < 0,05$ ) и тропонином Т ( $r=0,64$ ,  $p < 0,05$ ) и по времени опережала увеличение последних. У больных ОКС бST (у которых в дальнейшем не зарегистрировано развитие инфаркта миокарда) изменения NT-proBNP были еще менее значимы и сопровождалась отсутствием какой-либо существенной динамики со стороны КФК МВ и тропонина Т.

У больных ОКС ST (Q), получавших Мексикор, в отличие от больных, получавших традиционную терапию (рис.1), уровень NT-proBNP снижался на 7,8% и 14,4%, в то время как в группе сравнения он возрастал на 6,8% и 15% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Учитывая, что уровень NT-proBNP может служить биохимическим маркером выраженности сердечной недостаточности и отражает нарушение сократительной способности миокарда, ведущее к экспрессии системы NT-proBNP в миокарде [22], можно считать, что Мексикор способствует восстановлению сократительной активности миокарда, а динамика содержания NT-proBNP в крови согласуется с изменениями параметров диастолической дисфункции левого желудочка.

Таким образом, в экспериментальных моделях острого инфаркта миокарда на кроликах Мексикор в дозах, превышающих соответствующие терапевтические дозы для человека, оказывает дозозависимое противоишемическое действие, которое выражается в сокращении зоны некроза и величины соотношения объемов зон некроза/ишемии в миокарде. Включение в комплексную терапию ОКС Мексикора позволяет ускорить восстановление диастолической функции миокарда левого желудочка, улучшить его сократительную активность, что приводит к уменьшению продукции NT-proBNP в миокарде. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности Мексикора при остром коронарном синдроме и перспективности дальнейшего изучения возможностей увеличения суточных терапевтических доз препарата.

### Литература

1. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004. - №6. - С.21-25.
2. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината. Хим. фарм. журнал 1990. - №8. - С. 8-11.
3. Калвиньш И. Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova 2002.-№3.-С. 3-15.
4. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial// Eur. Heart. J. 2000.-V.21.- p.1537-1546.
5. Сыркин АЛ, Долецкий АА. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца// Клиническая фармакология и терапия. 2001.- N10(1).- С.1 — 4.
6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука; 2001.
7. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.
8. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Москва: РКНПК МЗ РФ; 2001.
9. Воронина В.А. Отечественный препарат нового поколения МЕКСИДОЛ®: основные эффекты, механизм действия, применение. Москва, — 2005 г.
10. Голиков А.П, Михин В.П., Полумисков В.Ю. и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // Тер. Архив 2004.- №4.-С.60-65.
11. Сернов Л.Д., Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности мексикора// Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2004. — N1. —С. 24-28.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. чл.-корр.

- РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Издательство “Медицина”, 2005. – 832 с.: ил.
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фесенко. Минздрав РФ. ЗАО “ИИА Ремедиум” Москва, 2000. – 398с.
  14. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
  15. Фейгенбаум Х. Эхокардиография М: Видар 1999. 336-384.
  16. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М: Видар 1999, С.128-160.
  17. Клебанов Г.И., Капитанов А.Б., Теселкин Ю.О. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Биол. Мембраны, 1998.- N15.- С. 227-237.
  18. В.П. Михин. Кардиопротектор Мексикор – новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии/ Под ред. В.П. Михина. Москва, 2008, 52с.
  19. Корокин М.В., Пашин Е.Н., Бобраков К.Е. и др. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-окси-пиридина // Научно-практический вестник “Человек и здоровье”, Курск, 2009, №4, с.8-12.
  20. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 202-208.
  21. Михин В.П., Михайлова Т.Ю., Харченко А.В. и др. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора. // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2003. N2. – С. 23-26.
  22. Михин В.П. Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Российский кардиологический журнал. 2009.- N1.- С. 49-56.

#### Abstract

*Anti-ischemic effects of high-dose cardiac cytoprotector Mexicor (0,014 g/kg/d, 0,019 g/kg/d) were examined in rabbits with experimental myocardial infarction. In addition, anti-ischemic activity of Mexicor (0,4 g/d) was assessed in patients with acute coronary syndrome (ACS). It has been demonstrated that Mexicor reduced the size of infarction area and decreased the ratio “necrosis area / ischemia area”, compared to the control animals. In ACS patients, Mexicor facilitated faster recovery of left ventricular diastolic function, and also decreased blood levels of NT-proBNP.*

**Key words:** Myocardial infarction, acute coronary syndrome, Mexicor, clinical settings, experiment.

*Поступила 11/02 – 2011*

© Коллектив авторов, 2009  
E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

[Михин В.П. (\*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, Покровский М.В. – врач-кардиолог, Гуреев В.В. – врач-кардиолог, Чернова О.А.- врач-кардиолог, Алимченко Ю.В. – врач-кардиолог, Богословская Е.Н. – врач-кардиолог].

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ АПФ И ДИУРЕТИКАМИ

Гурфинкель Ю.И.<sup>1\*</sup>, Кудуткина М.И.<sup>1</sup>, Парфенова Л.М.<sup>1</sup>, Орлов В.А.<sup>2</sup>

Центральная клиническая больница № 1 ОАО РЖД<sup>1</sup>, Российская академия последиplomного образования<sup>2</sup>, Москва

### Резюме

*Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой комплексный клинический синдром, который может привести к структурным или функциональным нарушениям сердечной деятельности, что ухудшает насосную функцию желудочка, его способность обеспечить выброс крови на адекватном уровне.*

*Цель исследования — выявить характерные особенности микроциркуляции у пациентов с ХСН, а также оценить влияние терапии, включающей ингибиторы АПФ, диуретики и антиагреганты на параметры микроциркуляции у пациентов с нормальной и низкой фракцией выброса с помощью компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа.*

*В исследование вошло 58 человек. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев, не имеющих сердечно-сосудистой патологии (средний возраст — 52,6±6,6 лет; ФВ — 63,1±4,5%). Тридцать шесть пациентов с ИБС, имеющие в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, артериальную гипертензию и хроническую сердечную недостаточность, а также два пациента с дилатационной кардиомиопатией, были разделены на две группы в зависимости от фракции выброса.*

*В первую группу были отобраны 22 человека (12 мужчин и 10 женщин, средний возраст — 63,2 ± 9,4) с ФВ выше 52%. Вторую группу составили 16 человек (11 мужчин и 5 женщин, средний возраст — 62,9 ± 8,5) с ФВ ниже 52%. Пациенты ежедневно получали эналаприл по 20 мг, ацетилсалициловую кислоту по 125 мг, дважды в неделю — фуросемид по 40 мг. Исследование микроциркуляции проводили до и через две недели после начала лечения. Оценивались размер периваскулярной зоны, скорость капиллярного кровотока, диаметры артериального, переходного и венозного отделов, а также наличие сладж-феномена.*

*Полученные результаты показали возможность широкого использования неинвазивной компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа для точной оценки параметров микроциркуляции у пациентов с ХСН. Исследование микроциркуляции у пациентов с ХСН позволило впервые выявить ряд характерных для этой патологии признаков: 1) увеличение размера периваскулярной зоны у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми; 2) увеличение коэффициента отношения диаметров венозных отделов к артериальным; 3) снижение скорости капиллярного кровотока; 4) наличие выраженного сладж-феномена.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой комплексный клинический синдром, который может привести к структурным или функциональным нарушениям сердечной деятельности, что ухудшает насосную функцию желудочка, его способность обеспечить выброс крови на адекватном уровне. К ХСН могут привести заболевания перикарда, миокарда, эндокарда или крупных сосудов, но подавляющее большинство пациентов страдают от симптомов, связанных с ухудшением функции левого желудочка [1]. Сердечно-сосудистые заболевания на самых ранних стадиях в той или иной степени оказывают влияние на микроциркуляторное русло [2]. Это не удивительно, поскольку на микроциркуляторное русло приходится 99% всех сосудов тела человека. Именно здесь, в конечном счете, реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается трансапикалярный обмен, создающий необходимый для жизни «ткане-

вой гомеостаз» [3]. Работы последних десяти лет указывают на то, что микроциркуляторное звено при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), особенно осложненной инфарктом миокарда, существенно ухудшается [4, 5, 6].

Маколкин В.И. и соавт., используя для оценки показателей периферической микроциркуляции метод лазерной доплеровской флоуметрии, показали, что применение ингибиторов АПФ в комбинации с мочегонными препаратами может улучшить как показатели микроциркуляции, так и течение заболевания [7].

Цель исследования — выявить характерные особенности микроциркуляции у пациентов с ХСН, а также оценить влияние терапии, включающей ингибиторы АПФ, диуретики и антиагреганты на параметры микроциркуляции у пациентов с нормальной и низкой фракцией выброса (ФВ) с помощью компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа.

Таблица 1

## Сравнительные показатели здоровых и пациентов первой и второй групп

Показатель	Здоровые (n=20)	1 группа (n=22)	p	Здоровые (n=20)	2 группа (n=16)	p
САД, мм рт.ст.	120,9±8,1	150,9±10,0	< 0,002	120,9±8,1	139,4±18,2	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	74,6±8,5	92,1±5,5	< 0,0001	74,6±8,5	88,4±6,8	<0,002
ЧСС, уд / мин	68,1±5,8	89,0±5,3	<0,001	68,1±5,8	84,3±7,0	< 0,0001
ПЗ, мкм	98,0±14,2	133,3±18,2	< 0,0001	98,0±14,2	141,3±22,3	< 0,0001
СКК мкм/с	576±164	363,4±158,6	<0,004	576±164	279,4±129,1	<0,0001
сл-фен, усл. ед	0	1,7±0,7	< 0,0001	0	2,0±1,0	< 0,0001
Д арт. отд., мкм	7,6±2,1	8,0±1,7	= 0,6	7,6±2,1	8,4±1,7	= 0,3
Д пер. отд., мкм	14,2±4,8	17,0±3,3	<0,002	14,2±4,8	17,4±3,1	= 0,02
Д вен. отд., мкм	10,3±2,7	12,5±1,8	= 0,006	10,3±2,7	13,1±3,0	= 0,01
К = Д вен. отд/ Д арт. отд	1.35	1.56	p<0.05	1.35	1.56	p<0.05
ФВ, %	63,1±4,5	58,3±4,6	= 0,003	63,1±4,5	42,1±9,3	< 0,0001

**Обозначения:** САД – диастолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПЗ – периваскулярная зона, СКК – скорость капиллярного кровотока, Дао-диаметр артериального отдела, Дпо – диаметр переходного отдела, Дво – диаметр венозного отдела, К = Д вен. отд/ Д арт. отд., ФВ – фракция выброса, ЧСС – частота сердечных сокращений.

## Материал и методы

В исследование были включены 58 человек. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев (10 мужчин, 10 женщин), не имеющих сердечно-сосудистой патологии. Средний возраст составил  $52,6 \pm 6,6$  лет. Группу пациентов с ХСН и ИБС, имеющих в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), составили 36 человек, а также двое пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Функциональный класс стенокардии определялся по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Функциональный класс ХСН определялся согласно классификации NYHA.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от фракции выброса. В первую группу отобраны 22 человека (12 мужчин и 10 женщин, средний возраст –  $63,2 \pm 9,4$ ) с ФВ выше 52%. Длительность заболевания ИБС составила  $10,6 \pm 7,1$  лет. Пациенты с ХСН ФК-1 – 5 человек, ФК-2 – 8, ФК-3 – 8 и ФК-4 – 1 человек.

Вторую группу составили 16 человек (11 мужчин и 5 женщин, средний возраст –  $62,9 \pm 8,5$ ) с ФВ ниже 52%. Длительность заболевания ИБС –  $11,3 \pm 8,6$  лет. В эту группу также включены двое пациентов с ДКМП. Пациенты с ХСН, ФК-2 – 3 человека, ФК-3 – 9 и ФК-4 – 4 человека.

Все пациенты были обследованы в соответствии со стандартами, принятыми в клинике, ежедневно получали ингибитор АПФ (ИАПФ) эналаприл 20 мг в сутки, ацетилсалициловую кислоту по 125 мг и дважды в неделю – фуросемид по 40 мг. В каждой группе исследование микроциркуляции проводили до и через две недели после начала лечения. При проведении компьютерной капилляроскопии оценивалась периваскулярная зона (ПЗ), скорость капилляр-

ного кровотока (СКК), диаметр артериального отдела (ДАО), диаметр переходного отдела (ДПО), диаметр венозного отдела (ДВО), сладж-феномен (СФ). СФ оценивался в условных единицах: 0 – отсутствие, 1 – слабовыраженный, 2 – выраженный, 3 – значительно выраженный. Артериальное давление и ЧСС, помимо ежедневных рутинных замеров, измерялись дополнительно при проведении компьютерной капилляроскопии. В рамках обследования до начала лечения проводилось эхокардиографическое исследование («Acuson» 128XP/10) в М и В- режимах, в том числе и для оценки фракции выброса.

Все больные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Центральной клинической больницы № 1 ОАО «РЖД».

Исследование проводилось в положении сидя после 15-20 минут отдыха в условиях постоянства температуры в помещении (22-24 градуса по Цельсию). Рука испытуемого находилась на уровне сердца. Капиллярный кровоток исследовался в эпонихии 4-го пальца левой руки, для чего палец помещался в специальное мягко фиксирующее устройство. Использование методики компьютерной капилляроскопии подробно описано в предыдущих работах [8,9].

Обработка первичной информации проводилась с помощью разработанного для этих задач программного обеспечения, которое позволяет просматривать записанные изображения капиллярного кровотока, измерять диаметры капилляров: в артериальном (ДАО), переходном (ДПО) и венозном (ДВО) отделах, скорость капиллярного кровотока (СКК), величину периваскулярной зоны (ПЗ) – ее линейный размер от максимальной удаленной точки до наиболее близко стоящей точки

Таблица 2

**Сравнительные показатели систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений у пациентов первой и второй групп**

	САД-1	САД-2	p	ДАД-1	ДАД-2	p	ЧСС-1	ЧСС-2	p
<b>1 группа</b> ФВ= 58,3 ± 4,6 %	150,9 ± 10,0	134,0 ± 5,8	< 0,0001	92,1 ± 5,5	84,4 ± 3,3	< 0,0001	89,0 ± 5,4	80,9 ± 4,7	< 0,0001
<b>2 группа</b> ФВ= 42,1 ± 9,3%.	139,4 ± 18,2	127,5 ± 12,8	=0,43	88,4 ± 6,8	78,6 ± 5,0	< 0,0001	84,3 ± 7,0	79,8 ± 5,9	=0,09

**Обозначения:** САД-1 – систолическое, ДАД-1 – диастолическое артериальное давление; ЧСС-1 – частота сердечных сокращений в мин до начала лечения; САД-2 – систолическое; ДАД-2 – диастолическое артериальное давление; ЧСС-2 – частота сердечных сокращений в мин после лечения.

переходного отдела капилляра. Одновременно с проведением компьютерной капилляроскопии оценивались следующие показатели: артериальное давление – систолическое (САД) и диастолическое (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС).

Оценивалось состояние сократительной способности миокарда с определением уровня конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), фракции выброса по данным Эхо-КГ (данные приведены в табл.3).

Исследование статистической достоверности проводилось с использованием пакета программ SPSS по U-тесту Манна-Уитни. При сравнении результатов исследования по группам достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm m$ .

**Результаты**

Среднее значение ФВ в 1-й группе составило  $58,3 \pm 4,6$  %, во 2-й группе –  $42,1 \pm 9,3$ %; и в контрольной группе –  $63,1 \pm 4,5$  %. При сравнении исходных показателей центральной гемодинамики и микроциркуляции пациентов обеих групп с контрольной получены следующие результаты: САД, ДАД, ЧСС, ФВ с высокой степенью статистической достоверности различались между здоровыми и пациентами (табл. 1). Наибольшее значение ПЗ отмечено у пациентов второй группы:  $141,3 \pm 22,3$  мкм. В этой

группе среднее значение ФВ составило  $42,1 \pm 9,3$ %. У здоровых ПЗ составила  $98,0 \pm 14,2$  мкм, в первой группе –  $133,3 \pm 18,2$  мкм. Сравнение между обеими группами пациентов с контрольной группой показало высокую статистическую значимость различий между ними. В обоих случаях  $p < 0,0001$ .

Скорость капиллярного кровотока оказалась самой высокой у здоровых, составив  $576 \pm 164,2$  мкм/с. В первой группе пациентов она снижалась до  $363,4 \pm 158,6$  мкм/с таковой у здоровых.

Сладж-феномен у здоровых отсутствовал. Самый высокий его показатель отмечен у пациентов второй группы. Существенные различия в диаметрах капилляров между здоровыми и пациентами обнаружены только для переходного и венозного отделов. Коэффициент отношения диаметров венозных отделов к артериальным оказался у здоровых = 1,35, тогда как у пациентов обеих групп этот показатель составил 1,56 ( $p < 0,05$ ).

Как видно из табл. 2, у пациентов первой группы исходное значение САД до начала лечения составило  $150,9 \pm 10,0$  мм рт.ст. Через две недели после начала лечения САД статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) снизилось до  $134,0 \pm 5,8$  мм рт.ст. Та же картина наблюдалась и с ДАД. Спустя две недели ДАД снизилось с  $92,1 \pm 5,5$  до  $84,4 \pm 3,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ), а ЧСС снизилось с  $89,0 \pm 5,4$  в мин. до  $80,9 \pm 4,7$  в мин. ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3

**Сравнительные показатели периваскулярной зоны и скорости капиллярного кровотока у пациентов первой и второй групп**

	ПЗ-1	ПЗ-2	p	СКК-1	СКК-2	p	сл-фен-1	сл-фен-2	p
<b>1 группа</b> ФВ=58,3 ± 4,6 %	133,3 ± 18,2	110,2 ± 12,1	< 0,0002	363,4 ± 158,6	474,5 ± 175,9	=0,06	1,7 ± 0,7	0,8 ± 0,4	0,001
<b>2 группа</b> ФВ=42,1 ± 9,3%.	141,3 ± 22,3	118,6 ± 13,6	< 0,003	279,4 ± 129,1	345,3 ± 135,6	=0,2	1,8 ± 1,2	1,3 ± 0,9	0,2

**Обозначения:** ПЗ-1 и ПЗ-2 – периваскулярная зона до и после лечения (мкм); СКК-1 и СКК-2 – скорость капиллярного кровотока до и после лечения (мкм/с); сл-фен-1 и сл-фен-2 – сладж-феномен до и после лечения (усл. ед.).

Таблица 4

**Классификация NYHA (New-York Heart Association), дополненная значениями периваскулярной зоны в микронах (мкм)**

Значения функционального класса ХСН	Описание симптомов функциональных классов ХСН	ПЗ (мкм)
ФК 1	Одышка при подъеме по лестнице выше третьего этажа. Физическая активность пациента не ограничена.	110 – 125
ФК 2	Легкое снижение физической активности. Признаки сердечной недостаточности при обычной нагрузке. Одышка появляется при быстрой ходьбе или подъеме на один этаж	125 – 140
ФК 3	Физическая активность пациента резко ограничена, признаки сердечной недостаточности появляются уже при обычной ходьбе. В покое признаки сердечной недостаточности исчезают.	140 – 155
ФК 4	Признаки сердечной недостаточности появляются в покое, а при незначительной физической нагрузке резко возрастают	>155

Параметры микроциркуляции у первой группы (табл.3) менялись следующим образом: размер ПЗ составлял  $133,3 \pm 18,2$  мкм. К концу второй недели ПЗ достоверно уменьшилась до  $110,2 \pm 12,1$  мкм ( $p < 0,0002$ ), а СКК на фоне лечения увеличилась с  $363,4 \pm 158,6$  мкм/с до  $474,5 \pm 175,9$  мкм/с ( $p = 0,06$ ). Сладж-феномен до и после лечения менялся статистически достоверно ( $p < 0,0001$ ) от  $1,7 \pm 0,7$  до  $0,8 \pm 0,4$  усл. ед.

У пациентов второй группы на фоне лечения исходный уровень САД снизился со  $139,4 \pm 18,2$  мм рт.ст. до  $127,5 \pm 12,8$  мм рт.ст. ( $p = 0,43$ ). Уровень ДАД до начала лечения составил  $88,4 \pm 6,8$  мм рт. ст., а спустя две недели достоверно снизился до  $78,6 \pm 5,0$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ); ЧСС снизилась с  $84,3 \pm 7,0$  до  $79,8 \pm 5,9$  ( $p < 0,09$ ), однако это снижение было статистически недостоверным.

Параметры микроциркуляции у пациентов второй группы (табл.2) также менялись, однако не столь выражено, как у пациентов первой группы. Так, до начала лечения ПЗ составляла  $141,3 \pm 22,3$  мкм, а через две недели размер ПЗ уменьшился до  $118,6 \pm 13,6$  мкм ( $p = 0,08$ ). Также статистически недостоверно менялась скорость капиллярного кровотока (СКК) – от  $279,4 \pm 129,1$  мкм/сек до  $345,3 \pm 135,6$  мкм/с ( $p = 0,2$ ). Сладж-феномен после лечения уменьшился с  $1,8 \pm 1,2$  до  $1,3 \pm 0,9$  усл. ед., но при этом статистически недостоверно ( $p < 0,2$ ).

**Обсуждение**

Полученные результаты, прежде всего, свидетельствуют о статистически значимых различиях параметров микроциркуляции у пациентов с ХСН и АГ по сравнению со здоровыми людьми. Исследование микроциркуляции у пациентов с ХСН позволило впервые выделить ряд характерных для этой патологии признаков. К ним с уверенностью можно отнести: увеличение размера периваскулярной зоны у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми, превалирование диаметров венозных отделов капилляров над артериальными, снижение скорости капиллярного кровотока у обследованных пациентов по сравнению со здоровыми этой же возрастной

группы, наличие сладж-феномена у пациентов и отсутствие каких-либо нарушений агрегации у здоровых. Таким образом, следует отметить наличие характерных признаков микроциркуляторных нарушений у пациентов с ХСН, что дает важную дополнительную информацию и позволяет внести количественные критерии, характеризующие степень выраженности ХСН.

Если попытаться дополнить классификацию ХСН NYHA значениями наиболее простого в определении морфометрического параметра, определяемого при капилляроскопии ногтевого ложа – периваскулярной зоны (рис.1), т. е. той части матрикса, которая непосредственно примыкает к капилляру и обеспечивается им, то в результате могло бы появиться существенное дополнение, имеющее в основе количественные характеристики тканевого отека в каждом функциональном классе (табл. 4). Если принять за верхнюю границу нормы значение периваскулярной зоны равным 110 мкм, то повышение этого размера до 125 мкм может соответствовать первому ФК; от 125 до 140 мкм – второму ФК; от 140 до 155 мкм – третьему ФК и свыше 155 мкм – четвертому ФК. В рамках пилотного исследования решить проблему количественной оценки параметров микроциркуляции при ХСН задача достаточно сложная, тем не менее, нам представляется, что такое дополнение к наибо-



x 450

Рис. 1. Периваскулярная зона (полуавтоматический способ измерения).

лее распространенной классификации ХСН — верный шаг в нужном направлении.

Как установлено в ряде исследований, у пациентов с ХСН снижение сердечного выброса активирует симпатoadреналовую и ренин-ангитензин-альдостероновую системы, а также выделение вазопрессина. Это приводит к снижению ренального кровотока, задержке натрия и жидкости, следствием чего является развивающийся отечный синдром [10,11]. Выбор фуросемида в нашем исследовании был обусловлен его широкой доступностью, а сравнительно небольшая доза была обусловлена соображениями безопасности. В большом сравнительном исследовании эффективности торасемида и фуросемида у 122 и 115 пациентов с ХСН, соответственно [12], сообщается, что в группе торасемида у 30 из 122 пациентов были отмечены неблагоприятные явления, тогда как в группе фуросемида такие явления были отмечены у 22 человек. Серьезные события, которые привели к смерти, к угрозе для жизни или потребовали продолжительной госпитализации, в группе торасемида составили 24, а в группе фуросемида — 14. Все это указывает на необходимость индивидуального подбора дозы этих препаратов у пациентов с ХСН. Следует отметить, что в нашем исследовании наибольшая эффективность терапии, включавшей фуросемид в дозе 40 мг дважды в неделю, была отмечена только у пациентов первой группы, где показатели микроциркуляции к концу второй недели достигли нормальных значений. У пациентов второй группы таких статистически значимых эффектов получено не было, хотя отмечалось уменьшение отеков, снижение артериального давления и улучшение показателей микроциркуляции.

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что у всех больных под влиянием проводимого лечения отмечено уменьшение размера ПЗ, что, по-видимому, в значительной степени отражает уменьшение тканевого отека. Как показали наши исследования, больные

первой группы лучше реагировали на проводимую терапию. В меньшей степени на проводимую терапию отреагировали больные с низкой ФВ. Из этого следует, что чем ниже ФВ, тем хуже показатели микроциркуляции.

Полученные результаты демонстрируют возможность использования неинвазивной компьютерной капилляроскопии для точной оценки параметров микроциркуляции у пациентов с ХСН, что позволяет использовать этот метод для количественной оценки проводимой терапии и своевременной ее коррекции. С помощью компьютерной капилляроскопии появляется возможность неинвазивного мониторинга показателей капиллярного кровотока в процессе применения препаратов, используемых для лечения ХСН.

Таким образом, исследование микроциркуляции у пациентов с ХСН позволило впервые выделить ряд характерных для этой патологии признаков. К ним с уверенностью можно отнести статистически значимые:

- 1) увеличение размера периваскулярной зоны у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми;
- 2) увеличение коэффициента отношения диаметров венозных отделов к артериальным;
- 3) снижение скорости капиллярного кровотока;
- 4) наличие выраженного сладж-феномена.

Выявленные в ходе исследования характерные признаки микроциркуляторных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью дают важную информацию для диагностики и лечения, позволяют внести количественные критерии, характеризующие степень выраженности ХСН.

*Часть исследования выполнена в рамках контракта № 02.522.11.2017 от 15.08.08 между ООО «Новые энергетические технологии» и Роснаукой. Авторы выражают благодарность М.И.Кузнецову, выполнившему математическую обработку полученных в ходе исследования данных.*

### Литература

1. Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults // Circulation. 2009; 119: e391-e479.
2. Schmid-Schonbein G. W. What is the relevance of the microcirculation in cardiovascular disease? // Microcirculation and cardiovascular disease, London, 2000.
3. Чернух А.М. Алексеев О.В. Физиологическая роль микроциркуляторного русла Расстройства микроциркуляции // Руководство по кардиологии М., Медицина 1982.Том1, с.266-277; с. 401-411.
4. Gavin J.B., Maxwell L., Edgar S. G. Microcirculation and cardiovascular disease. In: Microcirculation and cardiovascular disease. London 2000; 57-75.
5. Luscher T.P., D, Uscio L.V. Microcirculation and endothelium. In: Microcirculation and cardiovascular disease. London 2000; 31-45.
6. Houben A.M., Beljaars J. H., Hofstra L. et al. Microvascular Abnormalities in Chronic Heart Failure: A Cross-Sectional Analysis Microcirculation (2003) 10, 471-478.
7. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. и др. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // Кардиология т.42, 2002, № 7, с. 36-39.
8. Gurfinkel Yu. I., Mikhailov V.M., Kudutkina M.I. Noninvasive estimation of tissue edema in healthy volunteers and patients suffering from heart failure in: Optical Diagnostics of Biological Fluids V, Priezzhev and T. Asakura, eds., Proc. SPIE 4624, pp. 134-138, San Jose, USA, 2004.
9. Гурфинкель Ю.И. и др. Устройство для неинвазивного мониторинга динамических характеристик капилляров и капиллярного кровотока. Патент РФ на изобретение № 2294689 по заявке №. 2005114949/14 от 18 мая 2005. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 2007.03.10. Опубликовано 10.03.2007 в БИ № 7.
10. Cosin J., Díez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study// Eur. J. Heart Failure 2002 4(4):507-513.
11. Vandezheyden M., Bartunek j., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: mollecular aspect//Eur. J. Heart Failure 2004: 6: 261-268.
12. Muller K., Gamba G., Jaquet F. et al. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life//Eur. J. Heart Failure, Dec.1, 2003; 5(6): 793 — 801.

**Abstract**

*Chronic heart failure (CHF) is a complex clinical syndrome, which can result in structural and/or functional cardiac disturbances, decreased ventricular pump function, and inadequate cardiac ejection.*

*This study was aimed at investigating microcirculation features in CHF patients, as well as evaluating the effects of treatment with ACE inhibitors, diuretics, and anti-aggregants on microcirculation parameters (assessed by computerized nailfold capillaroscopy) among patients with normal and low ejection fraction (EF).*

*The study included 58 participants: 20 healthy volunteers without cardiovascular disease (mean age 52,6±6,6 years; mean EF 63,1±4,5%); 36 patients with coronary heart disease (CHD) and myocardial infarction, arterial hypertension, and CHF in anamnesis; and 2 patients with dilated cardiomyopathy. All patients were divided into two groups, by EF values.*

*Group I included 22 individuals (12 men, 10 women; mean age 63,2±9,4 years) with EF >52%. Group II included 16 people (11 men, 5 women; mean age 62,9±8,5 years) with EF <52%. The patients received enalapril (20 mg/d), acetylsalicylic acid (125 mg/d), and furosemide (40 mg twice a week). Microcirculation parameters (perivascular zone area, capillary blood flow velocity, arterial, intermediate, and venous diameters, and "sludge" phenomenon) were assessed at baseline and after 2 weeks of the treatment.*

*The study results demonstrated the potential of non-invasive computerized nailfold capillaroscopy for microcirculation assessment in CHF patients. This method allowed the authors to identify the microcirculation features typical for CHF: 1) increased perivascular zone area, compared to healthy controls; 2) increased ratio "venous diameter / arterial diameter"; 3) reduced capillary blood flow velocity; 4) and "sludge" phenomenon.*

**Key words:** Chronic heart failure, coronary heart disease, computerized nailfold capillaroscopy.

*Поступила 31/03 – 2010*

© Коллектив авторов, 2011  
Тел: (495) 221-41 50  
E-mail: yugurf@yandex.ru

[Гурфинкель Ю.И. (\*контактное лицо) – д.м.н., зав. терапевтическим отделением, Кудуткина М.И. – врач терапевтического отделения, Парфенова Л.М. - врач отделения функциональной диагностики, Орлов В.А. – зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии].

## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ – ВЫБОР БАЗИСНОГО ПРЕПАРАТА

Лебедева М.В.

Кафедра терапии и профболезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова

### Резюме

*Работа предпринята с целью изучения эффективности Аккупро (Хинаприла) в дозе 40 мг/сут в лечении АГ у пациентов с МС в качестве монотерапии и как базового препарата в комбинированной терапии.*

*Через 8 недель монотерапии Аккупро в дозе 40 мг/сут целевого АД достигли 68% пациентов. Нормализация АД коррелировала с положительной динамикой показателей функции эндотелия. Зарегистрирована хорошая переносимость препарата в дозе 40 мг/сут.*

*Аккупро в суточной дозе 40 мг может рекомендоваться как эффективный и безопасный базисный препарат в сочетанной антигипертензивной терапии у больных АГ с метаболическим синдромом.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболический синдром, эндотелин-1, альбуминурия; хинаприл.

Сердечно-сосудистая заболеваемость в РФ остается достаточно высокой – более того, увеличивается частота сердечно-сосудистых катастроф у лиц среднего возраста [1,2], что во многом обусловлено наличием серьезных факторов риска, таких как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе в сочетании со стабильно повышенным артериальным давлением (АД). Артериальная гипертензия (АГ) выявляется в РФ более, чем у 45% лиц в возрасте 45–50 лет, что определяет высокую частоту кардиальных и цереброваскулярных событий, в том числе фатальных, у этой возрастной группы. При АГ на фоне метаболического синдрома (МС) частота смертельных исходов возрастает в 3–5 раз [3,4], поскольку наличие метаболических нарушений и АГ взаимно отягощают течение друг друга. Таким образом, очевидно, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих АГ в сочетании с МС, является достаточно высоким [1, 5].

Среди патофизиологических особенностей такого «дуэта» выделяют, в частности, увеличенную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). По данным ряда авторов, у таких пациентов в более ранние сроки от дебюта АГ регистрируются признаки поражения органов-мишеней, нарушение функции эндотелия [1,6,7]. Среди нормотензивных пациентов, имеющих неполный МС, у 30% отмечают нарушения циркадности суточного ритма АД, особенно отсутствие адекватного ночного снижения АД [5].

Выбор базовой антигипертензивной терапии для указанных пациентов определяется его патофизиологическими особенностями, суммарным риском развития ССО. Несомненно, предпочтительны препараты с органом – протективным влиянием, метаболически нейтральные, контролируемые, в том числе, активность РААС. Среди современных антигипертензивных препаратов такими свойствами обладают ингибиторы АПФ (иАПФ) [6, 7]. В связи с вышеизло-

женным, представляется актуальным оценить эффективность терапии Хинаприлом в дозе 40 мг/сут у больных, страдающих АГ и МС.

Целью исследования являлось изучение эффективности Аккупро (Хинаприла) в дозе 40 мг/сут в лечении АГ у пациентов с МС в качестве монотерапии и как базового препарата в комбинированной терапии.

Задачи:

- определение суточного профиля АД в результате терапии Аккупро в дозе 40 мг/сут;
- изучение динамики эндотелина-1 как одного из маркеров эндотелиальной дисфункции в результате лечения Аккупро;
- изучение динамики микроальбуминурии в результате лечения Аккупро 40 мг/сут;
- определение переносимости препарата Аккупро в дозе 40 мг/сут;
- определение динамики показателей мочевой кислоты, углеводного и липидного обменов в результате проводимой терапии.

### Материал и методы

Обследовано 29 пациентов в возрасте 35–51 года с диагностированными АГ и МС. АГ соответствовала I–II степени, сахарный диабет 2 типа впервые выявленный, компенсированный, легкого течения был диагностирован у 7 больных, у 22 – подтверждена нарушенная толерантность к углеводам (табл.1). У всех пациентов был стратифицирован риск развития сердечно-сосудистых осложнений [1,8], в соответствии с которым они были распределены в группы (табл. 2). На момент начала исследования пациенты не получали постоянную антигипертензивную, а также сахароснижающую терапию. В исследование не включали пациентов с пороками сердца, кардиомиопатиями, ИБС, вторичной АГ, застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями (в том числе: сахарным диабетом 1

**Таблица 1**  
**Характеристика обследованных пациентов**

Степень АГ	n	Возраст, лет	Особенности углеводного обмена
АГ I ст.	22	43.8±2.7	НТГ
АГ II ст.	7	42.1±2.1	СД 2

типа, перенесенными нарушениями мозгового кровообращения).

Проводилось общеклиническое обследование, изучение наследственности (сердечно-сосудистые заболевания). Исследовали показатели креатинина, СКФ, микроальбуминурии, глюкозы, липидного профиля, мочевой кислоты (МК) в крови перед началом лечения, через 8 и 16 недель терапии.

На основании проведенного обследования был рассчитан добавочный риск сердечно-сосудистых осложнений, с учетом которого пациенты были распределены в подгруппы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (табл.2). В соответствии со степенью риска определяли выбор комбинированной антигипертензивной терапии; доза базовой терапии Аккупро составляла 40 мг/сут на протяжении всего времени наблюдения. Для оценки функции эндотелия также определяли показатели эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови методом радиоиммунного анализа перед началом лечения, на 8 и 16 неделях терапии. Нормальными значениями считались те, которые не превышали 4.0 пг/мл. Микроальбуминурию (МАУ) исследовали иммунохимическим методом в динамике. Нормальными значениями считались те, которые не превышали 30.0 мг/сут. Выполнялось суточное мониторирование АД, еженедельно проводились офисные измерения АД. С учетом степени сердечно-сосудистого риска больным была показана комбинированная антигипертензивная терапия [1], для чего присоединяли антагонисты кальциевых каналов (амлодипин 5 мг/сут или верапамил пролонгированного действия 160 – 320 мг/сут) с начала 9-й недели терапии Аккупро. Больным СД 2 с начала лечения был назначен метформин-ретард в суточной дозе 1700 мг. Целевым считалось АД ≤ 125/75 мм рт. ст. Длительность наблюдения составила 16 недель.

**Таблица 2**  
**Сердечно-сосудистый риск у обследованных пациентов**

Степень АГ	n	Высокий риск	Очень высокий риск
АГ I ст.	22 (группа 1)	76%	-
АГ II ст.	7 (группа 2)	-	24%

**Результаты**

В период монотерапии Аккупро в дозе 40 мг/сут, который продолжался 8 недель, зарегистрировали достоверное снижение САД, ДАД у всех пациентов обеих групп с достижением целевых значений в группе 1 у большинства пациентов (68%), субцелевых в группе 2 (табл 3,4). Увеличилось количество пациентов типа *diuretic* для САД и ДАД ( $p < 0.01$ ). За время наблюдения не было отмечено ни одного гипертонического криза. Назначения дополнительных сахароснижающих препаратов не требовалось.

Показатели сывороточных значений ЭТ-1 и альбуминурии, которые в начале исследования были существенно повышены у всех пациентов, но особенно у больных СД 2, достоверно снижались в обеих группах. Достоверное уменьшение их концентраций отмечали уже через 8 недель монотерапии Аккупро в дозе 40 мг/сут (табл. 5, 6).

К концу 16-й недели в результате комбинированной терапии регистрировали достоверное снижение офисных и суточных показателей САД и ДАД с достижением целевых уровней всеми пациентами (табл. 3,4). По-прежнему не было ни одного гипертонического криза. Отмечено дальнейшее снижение показателей ЭД-1 и МАУ с достижением нормальных значений (табл. 5, 6).

Переносимость терапии Аккупро была хорошая, у 2 пациенток, получавших Аккупро, в конце 4-й недели терапии появился сухой непостоянный кашель, что не потребовало отмены препарата. Частота таких явлений как головная боль, периодически появляющееся головокружение недостоверно уменьшились в результате лечения: 16.9% и 13.7% до начала терапии соответственно, 14.5% и 10.3% – через 4 недели лечения (период монотерапии Аккупро), через 16 недель комбинированной антиги-

**Таблица 3**  
**Показатели АД у обследованных пациентов в исходе и через 8 и 16 недель лечения (группа 1)**

Показатели АД	До лечения	Через 8 недель	Через 16 недель лечения
<b>Офисные измерения</b>			
САД, мм рт. ст.	148.11±1.54	127.25±1.11*	113.13±1.01**
ДАД, мм рт. ст.	91.24±1.01	78.67±1.20*	71.3±1.30**
<b>Суточное мониторирование АД</b>			
САД, мм рт. ст.	150.36±1.30	129.13±1.13*	114.12±1.12**
ДАД, мм рт. ст.	87.52±1.03	79.51±1.03*	72.12±1.10**

**Примечание:** \* – достоверность ( $p < 0.01$ ); \*\* – достоверность ( $p < 0.001$ ) по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 4

Показатели АД у обследованных пациентов в исходе и через 8 и 16 недель лечения (группа 2)

Показатели АД	До лечения	Через 8 недель	Через 16 недель лечения
Офисные измерения			
САД, мм рт. ст.	151.21±1.64	135.83±1.22*	117.53±1.13**
ДАД, мм рт. ст.	92.45±1.02	80.93±1.10*	73.42±1.12**
Суточное мониторирование АД			
САД, мм рт. ст.	154.47±1.51	136.13±1.26*	118.12±1.15**
ДАД, мм рт. ст.	94.74±1.05	79.89±1.05*	74.65±1.02**

Примечание: \* – достоверность (p<0.01); \*\* – достоверность (p<0.001) по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 5

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови у больных АГ

Группы наблюдения	До лечения, пг/мл	8 недель лечения, пг/мл	16 недель лечения, пг/мл
1	7.82±0.81	5.21±0.51*	3.15±0.33**
2	9.24±0.72	6.87±0.19*	3.72±0.24**

Примечание: \* – достоверность (p<0.01); \*\* – достоверность (p<0.001) по сравнению с показателями до лечения.

пертензивной терапии они проявлялись в 13.9% и 10.1% (p>0.05).

Динамика общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) крови показала снижение обоих показателей, однако оно не было статистически достоверным (p>0.05). Так, исходные показатели ОХ и ТГ составили 7.72±1.4 ммоль/л и 3.5±0.6 ммоль/л соответственно. В конце наблюдения оба показателя снизились, составив 7.21±1.3 ммоль/л и 3.2±0.5 ммоль/л соответственно.

Уровни калия, мочевой кислоты, определяемые в крови перед началом лечения и через 16 недель, сохранялись в пределах нормы. Не было отмечено тенденции к повышению гликемии ни у одного из пациентов.

**Обсуждение**

Монотерапия Аккупро в дозе 40 мг/сут оказалась эффективна для контроля АД и нормализации функции эндотелия. Так, к концу 8-й недели отмечали достоверное снижение САД и ДАД с достижением субцелевых значений, которое составило 20 и более мм рт. ст, что в соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ является правильной терапевтической тактикой и отражает плавную нормализацию АД [1]. Наличие у пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений обосновывало назначения им комбинированной антигипертензивной терапии. С точки зрения обеспечения адекватной органопротекции были присоединены антагонисты Са каналов.

Терапия, основанная на Аккупро в сочетании с антагонистами Са каналов, была эффективна у обследованных пациентов с АГ и МС, так все пациенты обеих групп достигли целевого АД через 16 недель. Ни один из пациентов не прекратил проводимую антигипертензивную терапию. Нежелательные

явления, такие как головная боль, головокружения не отличались по частоте от таковых перед началом лечения, кашель отмечался у 2 пациентов и не служил причиной отмены терапии.

У всех больных при обследовании были выявлены признаки эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствовало повышение показателя ЭТ-1 и МАУ. Максимальные значения этих маркеров отмечалось у пациентов с более высоким АД, а также с СД 2. В результате монотерапии Аккупро уровень ЭТ-1 достоверно снизился, что свидетельствует о возможности нормализации функции эндотелия у пациентов с АГ, в том числе страдающих МС. Известно, что СД, ожирение – основные причины формирования и прогрессирования АГ с одной стороны, с другой – поражения почек [8,9,10,11]. Соответственно, выбор комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на применении и-АПФ в сочетании с антагонистами Са каналов у лиц, страдающих АГ и СД 2 в рамках МС оправдан, так как в большей степени позволяет контролировать активность РААС, обеспечивает эффективный контроль АД, защиту органов-мишеней. Кроме того, комбинация и- АПФ и антагониста Са, воздействуя на разные звенья патогенеза АГ позволяет минимизировать проявления нежелательных явлений, сопутствующих терапии [15].

Повышение МАУ имело прямую корреляцию как со степенью АГ, так и со степенью выраженности нарушения углеводного обмена. Её максимальные значения регистрировали у пациентов с АГ II степени и СД 2. Можно предположить, что повышение МАУ показывает с одной стороны поражение почек как органа-мишени при АГ в сочетании с СД 2 и МС, с другой, по-видимому, также отражает наличие эндотелиальной дисфункции [14]. Это подтверждается положительной динамикой МАУ в результате лече-

Таблица 6

## Микроальбуминурия в суточной моче у больных АГ

Группы наблюдения	До лечения, мг/сут	8 недель лечения, мг/сут	16 недель лечения, мг/сут
1	58.10±3.78	27.70±1.12*	21.34±1.13**
2	75.61±5.72	34.52±3.37*	27.13±2.21**

*Примечание:* \* – достоверность ( $p < 0.01$ ); \*\* – достоверность ( $p < 0.001$ ) по сравнению с показателями до лечения.

ния Аккупро, в том числе в период монотерапии. Учитывая, что поражения органов-мишеней даже на субклиническом уровне у больных с МС более выражены, комбинированная терапия дала возможность снизить показатель МАУ до нормальных значений в обеих группах.

Дополнительное подтверждение позитивного влияния на состояние эндотелия, сосудистой стенки в целом дает анализ липидного профиля обследованных пациентов, свидетельствующий о тенденции к снижению общего холестерина, триглицеридов. Важно отметить, что на обсуждаемом этапе наблюдения больные не получали другой терапии, направленной на контроль липидного обмена. Соответственно, отмеченная тенденция также свидетельствует в пользу нормализации состояния и функции эндотелия у пациентов с АГ в сочетании с МС.

Отсутствие роста со стороны показателей креатинина, калия крови, гликемии, урикемии в динамике свидетельствует о метаболической нейтральности как монотерапии Аккупро, так и комбинации с антагонистами Са каналов. Аналогичные данные были получены в российском исследовании ЭКО [11,13,14]. Эта особенность Аккупро позволяет рассматривать его как препарат выбора при лечении АГ у лиц, страдающих АГ и МС, не опасаясь развития нежелательных метаболических нарушений, в частности повышения глюкозы, мочевой кислоты крови, что крайне важно, учитывая высокую частоту формирования сахарного диабета у пациентов этого профиля [12].

Актуальность лечения АГ у лиц с МС определяется необходимостью своевременной коррекции модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, возможностью предотвращения поражения органов-мишеней, что в целом позволит снизить добавочный сердечно-сосудистый риск, улуч-

шит качество жизни пациентов [1,8,12]. Выбор в качестве базового антигипертензивного препарата Хинаприла (Аккупро) в дозе 40 мг/сут позволяет эффективно контролировать не только уровень АД, но и улучшает функцию эндотелия, предотвращает, в частности, поражение почек, обусловленное сочетанным воздействием АГ и метаболических факторов.

Защита органов-мишеней, менее тяжелое течение МС за счет метаболической нейтральности проводимой терапии, позволит контролировать степень риска сердечно-сосудистых осложнений. Способность антигипертензивного препарата контролировать эндотелиальную функцию является крайне важной, так как нарушение функции эндотелия в настоящее время рассматривают как этап возможных клинических проявлений атеросклероза у больных АГ с такими факторами риска как компоненты МС, что объясняет высокую частоту кардиocereбральных событий у лиц трудоспособного возраста [1,2,11].

Таким образом, лечение Хинаприлом (Аккупро) в дозе 40 мг/сут в качестве монотерапии и в сочетании с антагонистами Са каналов позволяет эффективно контролировать АГ у больных с МС.

## Выводы

1. Терапия Аккупро 40 мг/сут в сочетании с антагонистами Са каналов эффективно контролирует АД у больных с МС, в том числе с СД 2 типа.
2. Отмечено нормализующее влияние указанной терапии на дисфункцию эндотелия.
3. На фоне терапии Аккупро в дозе 40 мг/сут у лиц с МС нежелательных метаболических явлений выявлено не было.
4. Аккупро в дозе 40 мг/сут хорошо переносится как в монотерапии, так и в комбинации с антагонистами Са каналов.

## Литература

1. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010г.: вопросы комбинированной терапии стр 1290 // РМЖ 2010 г, том 18, № 22
2. Оганов Р.Г., Галкин В.А., Масленникова Г.Я. Артериальная гипертензия – проблема поликлиническая // Тер. арх., 2006, № 1, С.6-9.
3. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показателей ожидаемой продолжительности жизни населения России: Автореф. дис. ...д-ра мед.наук. М.; 1999.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 3. С. 32-37.
5. Бритов А.Н. Оценка сердечно-сосудистого риска при ведении больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 3. С. 9-17.
6. Schlaifer JD, Wargovich TJ, O'Neill B et al. Effects of Quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. TREND Investigators. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction // Am J Cardiol. 1997;80 (12):1594-1597.

7. Parra-Carrillo Jose Z, Olvera S, Verdjeo J et al. Multicentric study of quinapril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in the treatment of mild to moderate essential hypertension // Curr. Ther. Res. 1992; 51: 185–95.
8. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Тер. Арх. 2004; 6: 39–46.
9. Сагинова Е.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Поражение почек при ожирении // Тер. арх. 2007; 6: 88–94.
10. Н.А. Мухин, В.В. Фомин, С.В. Моисеев и др. Микроальбуминурия — интегральный маркер кардиоренальных взаимоотношений при артериальной гипертензии // Consilium Medicum 2007. Том 9. № 5 С. 13–18.
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. и др. Эффективность квинаприла у больных с множественными факторами сердечно-сосудистого риска (результаты Российского, многоцентрового, рандомизированного исследования “ЭКО”) // Кардиоваскул. тер. и профилактика. 2004; 3: 4–10.
12. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Горностаев В.В. и др. Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом // Тер. Арх. 2005. №8, С.70–75.
13. Арутюнов Г.П., Кобалава Ж.Д., Карпов Ю.А. и др. Двойное открытое параллельное исследование по изучению влияния Квинаприла в сравнении с Лизиноприлом на дисфункцию эндотелия у курящих пациентов, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании со стенокардией и имеющих микроальбуминурию. // Сердце. Том 6. № 4 С. 213–218.
14. Endermann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction // J.Am. Soc.Nephrol.2004;15:1983–1992.
15. Messerli F.T. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy // Am J Hypertens 2001;14:978–9.

#### Abstract

*The aim of the study was to assess the effectiveness of Accupro (Quinapril; 40 mg/d), as monotherapy and basis medication of combined therapy, in the treatment of arterial hypertension (AH) among patients with metabolic syndrome (MS).*

*After 8 weeks of Accupro monotherapy (40 mg/d), target levels of blood pressure (BP) were achieved in 68% of the patients. BP normalization correlated with endothelial function improvement. Accupro therapy (40 mg/d) was also well tolerated.*

*Accupro (40 mg/d) could be recommended as an effective and safe basis medication for combined antihypertensive therapy in patients with AH and MS.*

**Key words:** Arterial hypertension, metabolic syndrome, endothelin-1, albuminuria, quinapril.

Поступила 10/02 – 2011

## КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АКАРБОЗЫ

Решетняк М.В.\*, Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю.

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

### Резюме

*Цель исследования* – изучить влияние «пробной» (6 дней) и более продолжительной (8 недель) терапии акарбозой на концентрацию мочевой кислоты в плазме крови у пациентов с метаболическим синдромом.

*Материал и методы.* Исследованы 33 мужчины с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена, которым проводилась 6-дневная «пробная» терапия акарбозой. Исходно и на 7-й день выполнялся сахаротолерантный тест с определением концентрации в венозной плазме мочевой кислоты и фруктозы натощак, а также глюкозы (натощак, через 60 и 120 мин после нагрузки) и инсулина (натощак и через 120 мин. после нагрузки). Спустя 4 недели 20 пациентам проведено лечение акарбозой в течение 8 недель с постепенным увеличением дозы по стандартной схеме. До и после лечения измерялась концентрация натощак в венозной плазме мочевой кислоты и фруктозы.

*Результаты.* Гиперфруктоземия наблюдалась в 100% процентах случаев ( $n = 17$ ), средняя концентрация фруктозы в плазме составила  $0,82 \pm 0,97$  ммоль/л. Гиперурикемия наблюдалась в 51,5% случаев ( $n = 17$ ). Средняя концентрация МК в плазме составила  $413,2 \pm 86,5$  ммоль/л. В результате 6-дневной «пробной» терапии акарбозой наблюдалось значимое снижение концентрации мочевой кислоты ( $p = 0,0015$ ) и фруктозы ( $p = 0,049$ ), а также постпрандиальных концентраций глюкозы ( $p = 0,03$ ) и инсулина ( $p = 0,013$ ). Применение акарбозы в течение 8 недель способствовало снижению концентрации мочевой кислоты в плазме в среднем на 5,8% ( $p = 0,04$ ), однако значимого влияния на концентрацию фруктозы в плазме натощак обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

**Ключевые слова:** гиперурикемия, фруктоза, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, акарбоза.

Сердечно-сосудистая заболеваемость приобрела характер эпидемии, причиной которой является множество факторов риска. Основные из них в последнее время объединены понятием «метаболический синдром»: гипертензия, абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, нарушения углеводного обмена, общей патофизиологической основой которых является инсулинорезистентность.

При метаболическом синдроме часто встречается также повышение концентрации в плазме мочевой кислоты. Гиперурикемия создает значительный риск развития подагры и/или уратного нефролитиаза и, кроме того, является фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [1-3], а в результате – смерти от них [4-7]. Наблюдается прямая зависимость между концентрацией мочевой кислоты и концентрацией триглицеридов в плазме крови [8, 9], степенью выраженности инсулинорезистентности, гиперинсулинемии [10,11] и артериальным давлением [12,13]. Поэтому ряд ученых предлагает рассматривать гиперурикемию как компонент метаболического синдрома.

Имеются экспериментальные, клинические и эпидемиологические данные о благоприятном влиянии снижения повышенных концентраций мочевой кислоты в плазме крови на дальнейшее течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гиперурикемией [14-16]. Однако

выбор средств для коррекции гиперурикемии ограничен. Значимый эффект оказывают лишь строгое соблюдение низкопуриновой диеты и прием аллопуринола, блокирующего образование мочевой кислоты, хотя его применение в ряде случаев невозможно в связи с развитием серьезных побочных эффектов. В этой ситуации для коррекции гиперурикемии у пациентов с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями полезно использовать лекарственные средства, среди побочных свойств которых имеется способность снижать концентрацию мочевой кислоты в плазме.

В силу ряда причин, речь о которых пойдет в обсуждении, мы предположили, что таким препаратом может оказаться акарбоза, традиционно используемая для лечения нарушений углеводного обмена. Механизм действия препарата заключается в обратимой блокаде кишечных  $\alpha$ -глюкозидаз – ферментов, участвующих в расщеплении  $\alpha$ -гликозидной связи ди- олиго- и полисахаридов, что приводит к снижению скорости высвобождения простых углеводов и уменьшению их всасывания в кишечнике.

Цель исследования – изучить влияние на концентрацию мочевой кислоты в плазме у пациентов с метаболическим синдромом «пробной» (6 дней) терапии акарбозой и, при наличии положительных результатов, более продолжительной (8 недель) терапии этим препаратом.

Таблица

**Влияние 6-дневной терапии акарбозой на концентрацию в плазме глюкозы, инсулина, фруктозы и мочевой кислоты**

Показатель	До лечения, (M ± σ) <sup>1</sup>	После лечения, (M ± σ) <sup>1</sup>	Значение критерия <sup>2</sup>	Уровень значимости, p <sup>3</sup>	
Глюкоза (ммоль/л)	натощак	6,33 ± 1,66	6,46 ± 1,52	Z = 0,86	0,39
	через 60 мин. <sup>4</sup>	10,69 ± 2,95	10,02 ± 2,09	Z = 1,66	0,097
	через 120 мин. <sup>4</sup>	7,94 ± 3,79	7,37 ± 3,04	Z = 2,17	0,03
Инсулин (мМЕ/мл)	натощак	10,39 ± 8,23	12,22 ± 10,75	Z = 0,81	0,42
	через 120 мин. <sup>4</sup>	59,93 ± 44,12	45,18 ± 36,6	Z = 2,49	0,013
Индекс НОМА-IR	3,09 ± 2,74	3,57 ± 3,89	Z = 0,43	0,67	
Фруктоза (ммоль/л) натощак	0,82 ± 0,97	0,23 ± 0,40	Z = 1,96	0,049	
Мочевая кислота (ммоль/л) натощак	0,41 ± 0,09	0,38 ± 0,08	t = 3,47	0,0015	

*Примечания:* <sup>1</sup> среднее арифметическое ± стандартное отклонение; <sup>2</sup> Z – критерий Вилкоксона; t – парный критерий Стьюдента; <sup>3</sup> различия достоверны при p < 0,05; <sup>4</sup> после пероральной нагрузки сахарозой 150 г.

### Материал и методы

В исследование были включены 33 мужчины с метаболическим синдромом, проявлявшимся нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом 2 типа (по результатам стандартного перорального глюкозотолерантного теста). Диагноз метаболического синдрома устанавливался согласно критериям диагностики метаболического синдрома, предложенным Международной федерацией диабета (IDF, 2005) [17].

В исследование не были включены больные с хронической почечной недостаточностью, нарушениями функции печени или проходимости желчевыводящих путей, декомпенсированной сердечной недостаточностью и выраженной дыхательной недостаточностью, а также с симптомами кишечной диспепсии.

Возраст пациентов находился в пределах от 43 до 76 лет, в среднем составил 59,2 ± 7,9 лет. Окружность талии согласно критериям отбора превышала 94 см и, в среднем, составила 109 ± 12 см. В 91% случаев (n = 30) наблюдалось превышение нормальных показателей массы тела (индекс Кетле ≥ 25), в том числе у 63,6% (n = 21) имелось ожирение (индекс Кетле ≥ 30). Для большинства пациентов (91%, n = 30) было характерно наличие атерогенной дислипидемии (индекс атерогенности > 3,1); гипетриглицеридемия (концентрация триглицеридов > 1,7 ммоль/л) наблюдалась в 52% (n = 17), снижение концентрации ХС-ЛПВП – в 66,7% (n = 22), повышение концентрации ХС-ЛПНП – в 84,8% случаев (n = 28).

Всем пациентам в течение 6 дней была назначена акарбоза (глюкобай) по схеме: 150 мг/сут. – 1 день, 300 мг/сут. – 2-6 день (“пробная” терапия). На 7-й день – 100 мг однократно за 5-10 минут до нагрузки сахарозой (150 г сахарозы, растворен-

ной в 300 мл воды). Исходно исследовалась суточная экскреция мочевой кислоты. Исходно и на 7-й день проводился сахарозотолерантный тест (нагрузка – 150 г сахарозы в 300 мл воды перорально), в ходе которого измерялись концентрации в венозной плазме мочевой кислоты и фруктозы натощак, а также глюкозы (натощак, через 60 и 120 мин. после нагрузки) и инсулина (натощак и через 120 мин. после нагрузки).

Спустя 4 недели 20 пациентам (без специального отбора) была назначена терапия акарбозой на 8 недель с постепенным увеличением дозы по следующим схемам:

- при наличии нарушения толерантности к глюкозе или гипергликемии натощак: 1 нед. – 50 мг/сут., 2 нед. – 100 мг/сут., 3-8 нед. – 150 мг/сут;
- при наличии сахарного диабета 2 типа: 1 нед. – 50 мг/сут., 2 нед. – 100 мг/сут., 3-4 нед. – 150 мг/сут.; 5 нед. – 200 мг/сут., 6 нед. – 250 мг/сут., 7-8 нед. – 300 мг/сут;
- исходно и через 8 нед. приема акарбозы измерена концентрация натощак в плазме мочевой кислоты и фруктозы.

Для статистической оценки выявленных различий (до и после применения акарбозы) использовались следующие критерии: парный критерий Стьюдента – для оценки концентрации мочевой кислоты (распределение в выборке соответствует нормальному); непараметрический критерий Уилкоксона – для оценки концентрации в плазме глюкозы, инсулина, фруктозы и динамики индекса НОМА-IR. Данные представлены в виде M ± σ.

### Результаты

Гиперфруктоземия (повышение концентрации фруктозы в плазме крови натощак свыше 0,03 ммоль/л [18]) наблюдалась в 100% процентах слу-

чаев ( $n = 17$ ), средняя концентрация фруктозы в плазме составила ( $0,82 \pm 0,97$ ) ммоль/л. Средняя концентрация мочевой кислоты в плазме составила ( $413,2 \pm 86,5$ ) ммоль/л. Гиперурикемия наблюдалась в 51,5% случаев ( $n = 17$ ). У 41,2% пациентов с гиперурикемией ( $n = 7$ ) повышение концентрации мочевой кислоты в плазме сопровождалось изменением скорости ее экскреции с мочой: у 5 пациентов (29,4%) наблюдалось увеличение экскреции мочевой кислоты, у 2 пациентов – уменьшение (11,8%). Средняя скорость экскреции мочевой кислоты составила ( $5,38 \pm 1,47$ ) ммоль/сут. Клинически явная подагра на фоне имеющейся гиперурикемии наблюдалась у 3 пациентов. Для исследуемых больных не характерна гиперинсулинемия натощак – выявлялась лишь в 9,1% случаев ( $n = 3$ ).

В результате 6-дневной “пробной” терапии акарбозой наблюдалось значимое снижение концентрации в плазме натощак мочевой кислоты и фруктозы, а также постпрандиальных концентраций в плазме глюкозы и инсулина. Значения концентраций в плазме крови глюкозы, инсулина, фруктозы и мочевой кислоты исходно и на 7-й день после лечения акарбозой представлены в табл.

Более длительное применение акарбозы (8 недель) также способствовало снижению концентрации мочевой кислоты в плазме в среднем на 5,8% [до лечения – ( $0,40 \pm 0,09$ ) ммоль/л, после лечения – ( $0,38 \pm 0,08$ ) ммоль/л;  $t = 2,2$ ;  $p = 0,04$ ]. Однако значимого влияния на концентрацию фруктозы в плазме натощак обнаружено не было [до лечения – ( $0,68 \pm 1,01$ ) ммоль/л, после лечения – ( $0,48 \pm 0,48$ ) ммоль/л;  $p > 0,05$ ].

### Обсуждение

В последние годы появились сведения о том, что возможной причиной развития метаболического синдрома и гиперурикемии может быть избыточное употребление фруктозы в пищу [19–22]. Действительно, в последние десятилетия параллельно с ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома увеличилось употребление в пищу фруктозы [23]. Это связано с внедрением в 70-е годы XX века в пищевую промышленность нового подсластителя – кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы, который обладает рядом преимуществ по сравнению с другими сахарозаменителями: дешевое производство, более сладкий вкус, большая растворимость при низких температурах и наибольший срок годности. Эти сиропы добавляют в преобладающее большинство таких продуктов питания, как безалкогольные напитки, кондитерские изделия, консервированные фрукты

и др. При этом употребление обычного столового сахара (сахарозы), который на 50% состоит из фруктозы, не уменьшилось. Все это, в итоге, привело к значительному увеличению абсолютного количества фруктозы, употребляемой на душу населения.

У всех обследованных пациентов наблюдается гиперфруктоземия натощак, что, по данным литературы, встречается не так часто: фруктоза очень быстро метаболизируется и, как правило, не накапливается в крови. Поэтому повышение концентрации фруктозы в плазме натощак у этих пациентов может косвенно указывать на явно избыточное употребление ими фруктозы с пищей, что вполне вероятно. Между тем, употребление фруктозы считается полезным, особенно для больных с нарушениями углеводного обмена, так как она незначительно влияет на концентрацию глюкозы в крови и может усваиваться клетками без участия инсулина. Однако избыточное употребление фруктозы может способствовать прогрессированию сахарного диабета и его осложнений, развитию ожирения, гипертензии, гипертриглицеридемии, неалкогольной жировой болезни печени, а также развитию гиперурикемии [24]. Зачастую пациенты с нарушениями углеводного обмена бесконтрольно употребляют продукты, содержащие фруктозу, и даже вовсе не ограничивают употребление углеводов в пищу, полагая при этом, что замены глюкозы на фруктозу будет достаточно для контроля гликемии.

Увеличенное поступление фруктозы с пищей приводит к повышению активности фруктокиназы – фермента, катализирующего превращение фруктозы во фруктозо-1-фосфат при участии аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Это ведет к быстрому накоплению фруктозо-1-фосфата в печени, истощению «запасов» АТФ и неорганического фосфора и накоплению аденозинмонофосфата (АМФ). Низкий уровень неорганического фосфора стимулирует активность АМФ-деаминазы, что вызывает усиленный распад АМФ до мочевой кислоты, повышение ее концентрации в плазме и развитие гиперурикемии. Наблюдавшееся в настоящем исследовании достоверное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови как на фоне кратковременной (6 дней), так и на фоне более продолжительной (8 недель) терапии акарбозой ( $p = 0,0015$  и  $0,04$ , соответственно) обусловлено, вероятно, способностью этого препарата снижать скорость гидролиза сахарозы в кишечнике, что приводит к замедлению всасывания фруктозы – одного из продуктов ее гидролиза. В результате, количество поступающей в организм из пищи фруктозы уменьшается, о чем свидетельствует достоверное снижение ее кон-

центрации в плазме на фоне 6-дневной терапии акарбозой ( $p = 0,049$ ). Это приводит к уменьшению образования мочевой кислоты и снижению ее концентрации в плазме крови.

Также на фоне кратковременной (6 дней) терапии акарбозой наблюдается значимое уменьшение постпрандиальных концентраций глюкозы ( $p = 0,03$ ) и инсулина ( $p = 0,14$ ), что обусловлено замедленным поступлением глюкозы в кишечник из-за снижения скорости гидролиза сахарозы под действием препарата. В результате, меньшее количество глюкозы всасывается в кровь, соответственно, в ответ на это секретируется меньшее количество инсулина.

В итоге, на фоне терапии акарбозой количество поступающей в организм из пищи фруктозы сокращается, соответственно уменьшается образование мочевой кислоты и снижается ее концентрация в плазме крови. С учетом особенностей

действия препарата (обратимый характер ингибирования ферментов, влияние на пищевые субстраты) вероятно наличие зависимости эффекта препарата от его дозы и длительности терапии. По-видимому, более длительное применение акарбозы будет способствовать дальнейшему снижению концентрации мочевой кислоты в плазме крови и истощению ее пула в организме, улучшению гликемических показателей и уменьшению выраженности инсулинорезистентности и метаболического синдрома, что может послужить поводом для дальнейших исследований.

#### Выводы

У мужчин с метаболическим синдромом в сочетании с нарушениями углеводного обмена возможно применение акарбозы не только как гипогликемического препарата, но также и в качестве препарата с умеренным гипоурикемическим эффектом.

#### Литература

- Bos M. J., Koudstaal P. J., Hofman A. et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke. The Rotterdam study//Stroke 2006; 37 (6): 1503–1507.
- Kim S. Y., Guevara J. P., Kim K.M. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009; 61 (7): 885–892.
- Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. Circ. Heart Fail. 2009; 2 (6): 556–562.
- Chen J. H., Chuang S. Y., Chen H. J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. Arthritis Rheum. 2009; 61 (2): 225–232.
- Culleton B. F., Larson M. G., Kannel W. B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. Ann. Intern. Med. 1999; 131 (1): 7–13.
- Fang J., Alderman M. H. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES (Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992). JAMA 2000; 283 (18): 2404–2410.
- Anker S. D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107 (15): 1991–1997.
- Emmerson B. Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout. Ann. Rheum. Dis. 1998; 57 (9): 509–510.
- Wannamethee G. S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Curr. Hypertens. Rep. 2001; 3 (3): 190–196.
- Lee J., Sparrow D., Vokonas P. S. et al. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. Am. J. Epidemiol. 1995; 142 (3): 288–294.
- Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. Metabolism 2000; 49 (10): 1247–1254.
- Krishnan E., Kwoh C. K., Schumacher H. R., Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. Hypertension 2007; 49 (2): 298–303.
- Mellen P. B., Bleyer A. J., Erlinger T. P. et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension 2006; 48 (6): 1037–1042.
- Shelmadine B., Bowden R. G., Wilson R. L. et al. The effects of lowering uric acid levels using allopurinol on markers of metabolic syndrome in end-stage renal disease patients: a pilot study. Anadolu Kardiyol Derg. 2009; 9 (5): 385–389.
- Dawson J., Walters M. Uric acid and xanthine oxidase: future therapeutic targets in the prevention of cardiovascular disease? Br. J. Clin. Pharmacol. 2006; 62 (6): 633–644.
- Dawson J., Quinn T., Walters M. Uric acid reduction: a new paradigm in the management of cardiovascular risk? Curr. Med. Chem. 2007; 14 (17): 1879–1886.
- Zimmet P., Magliano D., Matsuzawa Y. et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J. Atheroscler. Thromb. 2005; 12 (6): 295–300.
- Хмелевский Ю. В., Усатенко О. К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. Киев: Здоров'я; 1987.
- Nakagawa T., Hu H., Zharikov S. et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2006; 290: F625–F631.
- Johnson R. J., Perez-Pozo S. E., Sautin Y. Y. et al. Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes? Endocr. Rev. 2009; 30 (1): 96–116.
- Nakagawa T., Tuttle K. R., Short R. A., Johnson R. J. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2005; 1 (2): 80–86.
- Perez-Pozo S. E., Schold J., Nakagawa T. et al. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. Int. J. Obes. (Lond.) 2010; 34 (3): 454–461.
- Johnson R. J., Segal M. S., Sautin Y. et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 86 (4): 899–906.
- Gaby A. R. Adverse Effects of Dietary Fructose. Altern. Med. Rev. 2005; 10 (4): 294–306.

**Abstract**

*The study was aimed at the investigation of “test” (6 days) and longer-term (8 weeks) acarbose treatment effects on plasma uric acid (UA) concentration in patients with metabolic syndrome (MS).*

*Material and methods. In total, 33 men with MS and carbohydrate metabolism disturbances were administered 6-day “test” acarbose therapy. At baseline and 7 days later, saccharose tolerance test was performed, with the measurement of venous plasma levels of fasting UA, fasting fructose, glucose (fasting, 60 and 120 minutes after saccharose load), and insulin (fasting and 120 minutes after the load).*

*4 weeks later, 20 patients were administered 8-week acarbose therapy, with standard gradual dose increase. At baseline and after the treatment, venous plasma concentrations of UA and fructose were measured.*

*Results. Hyperfructosemia was observed in 100% of the patients, with mean plasma fructose concentration of  $0,82 \pm 0,97$  mmol/l. Hyperuricemia was observed in 51,5% ( $n=17$ ), with mean plasma UA concentration of  $413,2 \pm 86,5$  mmol/l. Six-week acarbose therapy resulted in a significant decrease of UA levels ( $p=0,0015$ ) and fructose levels ( $p=0,049$ ), as well as in postprandial levels of glucose ( $p=0,03$ ) and insulin ( $p=0,013$ ). Eight-week acarbose therapy was associated with mean decrease of plasma UA concentration by 5,8% ( $p=0,04$ ), but no significant changes in fasting plasma levels of fructose ( $p>0,05$ ).*

**Key words:** Hyperuricemia, fructose, metabolic syndrome, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, acarbose.

*Поступила 11/02 – 2011*

© Коллектив авторов, 2011  
Тел: (812) 294-50-45  
E-mail: reshetnyak.m@mail.ru

[Решетняк М.В. (\*контактное лицо) – аспирант очной формы обучения, Хирманов В.Н. – профессор, д.м.н., зав. клиническим отделом сердечно-сосудистой патологии, Зыбина Н.Н. – профессор, д.б.н. начальник сектора клинической лабораторной диагностики, Фролова М.Ю. – к.б.н., зав. научно-исследовательской лабораторией клинической биохимии].

## ДЕСКРИПТИВНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

### ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС)

Бойцов С.А.<sup>1</sup>, Никулина Н.Н.<sup>2\*</sup>, Якушин С.С.<sup>2</sup>, Акинина С.А.<sup>3</sup>, Фурменко Г.И.<sup>4</sup>

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России<sup>1</sup>, Москва; Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздравсоцразвития России<sup>2</sup>, Рязань; Окружная клиническая больница<sup>3</sup>, Ханты-Мансийск; Воронежская государственная медицинская академия<sup>4</sup>, Воронеж

#### Резюме

Работа предпринята с целью уточнения распространенности внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных ИБС, а также качества диагностики и статистического учета ВСС в медицинских учреждениях (МУ).

В популяции численностью 285 736 человек (из них 76,4% – лица  $\geq 18$  лет, 46,0% мужчин) проведен сравнительный анализ частоты зарегистрированных в МУ случаев ВСС у больных ИБС и частоты выявленных по алгоритму исследования случаев. Уточненная по алгоритму исследования частота ВСС у больных ИБС составила 156 на 100 000 мужского населения и 72 – на 100 000 женского населения, что в 2,3 и 2,8 раза соответственно выше зарегистрированного в МУ уровня ( $p < 0,001$ ). В МУ не выявляется и/или не регистрируется 55,6% случаев ВСС на фоне ИБС у мужчин и 66,5% – у женщин. Определены две основные причины статистических «потерь» ВСС: недостаточно активно проведенный диагностический поиск при установлении причины смерти (45,4%) и ошибки оформления медицинской документации (55,6%).

В МУ не выявляется каждый второй случай ВСС у больных ИБС мужского пола и 2/3 – у больных ИБС женского пола, что приводит к недооценке частоты ВСС в популяции.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, внезапная сердечная смерть, документальное исследование.

Высокая медицинская и социальная значимость явления внезапной смерти обусловлена не только его внезапностью, но, прежде всего, массовостью. В экономически развитых странах ежедневно внезапно умирает около 2500 человек, причем, только в 2-5% случаев смерть наступает в медицинских учреждениях. В России, по расчетным данным, частота внезапной смерти соответствует уровню 450-600 тысяч ежегодно, в мире – около 3 млн. ежегодно при возможности выживания не более 1,0%. Вероятность успешной реанимации даже в экономически развитых странах не превышает 5%, поскольку большинство подобных событий происходит во сне или без свидетелей, следовательно, оказать помощь в пределах 6-8 минут не представляется возможным [8,10,11].

Основной нозологической причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) является ИБС (в 80-85%), причем более половины случаев ВСС связаны с острым нарушением коронарного кровообращения. При этом, непосредственным механизмом остановки системного кровообращения являются нарушения ритма сердца: желудочковые тахикардии (до 90%), электромеханическая диссоциация и брадикардии [8,10].

Высокая распространенность ИБС в Российской Федерации предопределяет необходимость объективного мониторинга частоты ВСС в популяции [2]. Однако, особенности развития ВСС – внезапность, отсутствие, в большинстве случаев, медицинского работника на момент смерти – обуславливают сложность изучения данной проблемы [3,10]. В связи с этим, целью настоящего исследования было уточнение распространенности ВСС у больных ИБС, а также качества диагностики и статистического учета ВСС в практическом здравоохранении.

#### Материалы и методы

В трех городах – Воронеже, Рязани и Ханты-Мансийске – проведено поперечное (одномоментное) исследование контингента населения, сформированного методом случайной выборки из административных районов этих городов. Общая численность изучаемой популяции составила 285 736 человек. Из них 76,4% – лица  $\geq 18$  лет, 46,0% – мужское население всех возрастов, 16 430 мужчин  $\geq 60$  лет (12,5% мужской популяции), 32 402 женщины  $\geq 60$  лет (21,0% женской популяции). Анализируемые случаи регистрировались в течение 6 месяцев (г. Воронеж),

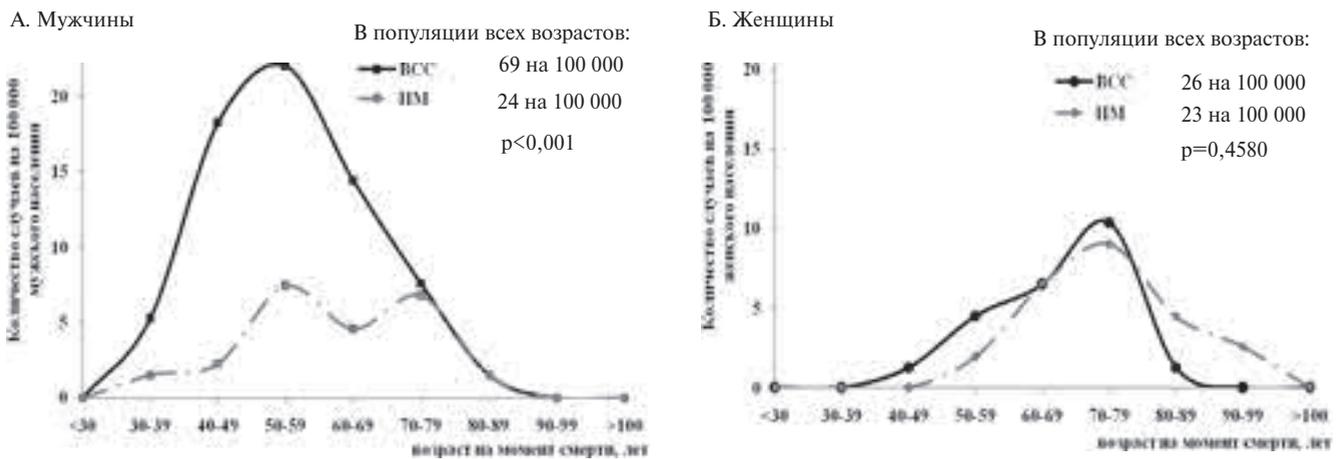


Рис. 1. Сопоставление зарегистрированной в медицинских учреждениях частоты ВСС и фатального ИМ у больных с ИБС.

12 месяцев (г. Рязань) и 13 месяцев (г. Ханты-Мансийск) с последующим расчетом частоты ВСС на 100 000 населения в год отдельно по каждому полу.

На основании зарегистрированных в медицинских свидетельствах о смерти случаев ВСС у пациентов, страдающих ИБС, был определен показатель зарегистрированной в практическом здравоохранении распространенности ВСС у больных ИБС (в расчете на 100 000 населения). В последующем этот показатель сопоставлялся с частотой инфаркта миокарда (ИМ), зарегистрированного в медицинских свидетельствах о смерти в качестве причины смерти, а также уточненным показателем распространенности ВСС у больных ИБС (в расчете на 100 000 населения).

Для уточнения частоты ВСС, наступившей на фоне ИБС, в наблюдаемой популяции рабочей группой исследования анализировался каждый случай смерти независимо от зарегистрированного в медицинском свидетельстве о смерти заболевания. С этой целью собиралась подробная информация о клинической картине в последние дни, часы жизни и непосредственно перед смертью (по заранее разработанному алгоритму проводился опрос родственников, свидетелей смерти, сотрудников скорой меди-

цинской помощи (СМП), анализировались документы СМП), уточнялся анамнез (по амбулаторным картам, историям болезни, также проводилось интервьюирование лечащих врачей и родственников), запрашивались и повторно анализировались, с учетом уточненной клинической информации, протоколы патологоанатомического исследования или судебно-медицинской экспертизы. На основании полученных данных для каждого случая смерти коллегиально, с привлечением опытных врачей – клиницистов, специалистов по функциональной диагностике и патологоанатомов, выносилось заключение о наличии/отсутствии критериев ВСС.

К ВСС относили случаи «естественной смерти вследствие сердечной патологии, которой предшествовала внезапная потеря сознания в течение одного часа после манифестации острых симптомов; при этом время и вид смерти являлись неожиданными» (European Society of Cardiology, 2001) [11]. Кроме того, эти критерии были дополнены определением ВСС, используемым в эпидемиологических исследованиях: «непредвиденная смерть в течение 12 часов от момента, когда пациента последний раз видели живым и в удовлетворительном состоянии здоровья» [12].

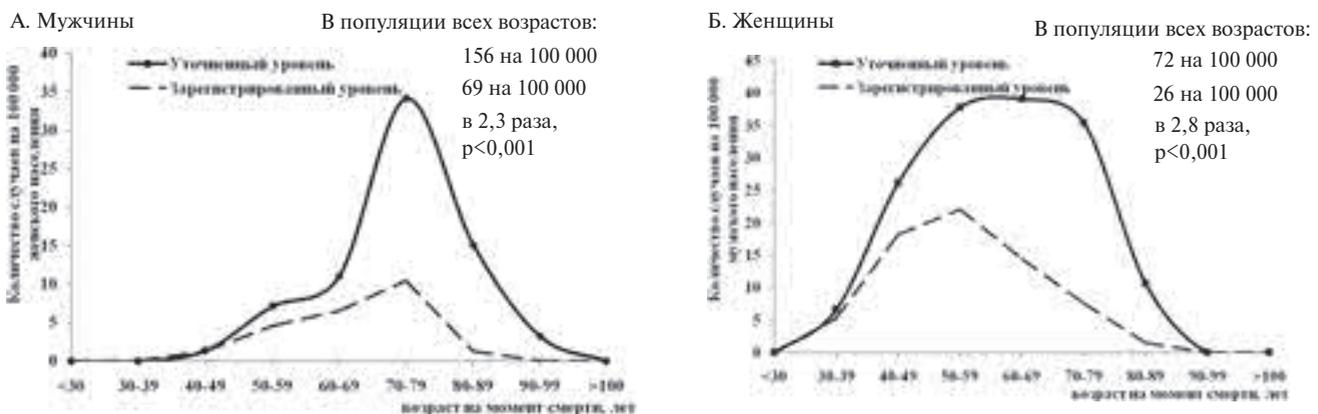


Рис. 2. Сопоставление уточненной по алгоритму исследования и зарегистрированной в медицинских учреждениях частоты ВСС у больных с ИБС.

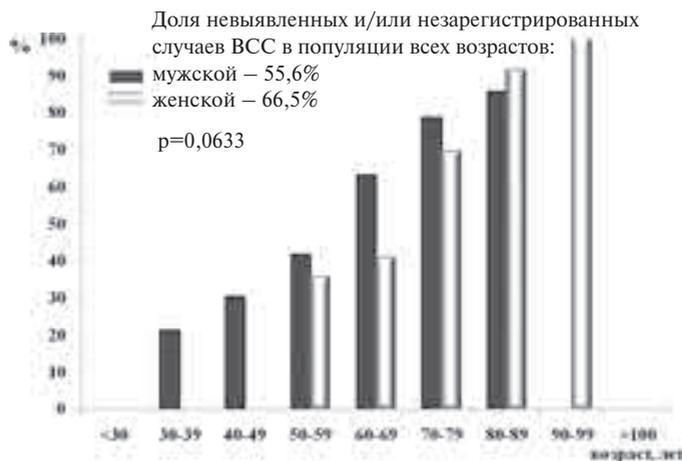


Рис. 3. Изменение доли невыявленных и/или незарегистрированных в медицинских учреждениях случаев ВСС с увеличением возраста пациента на момент смерти.

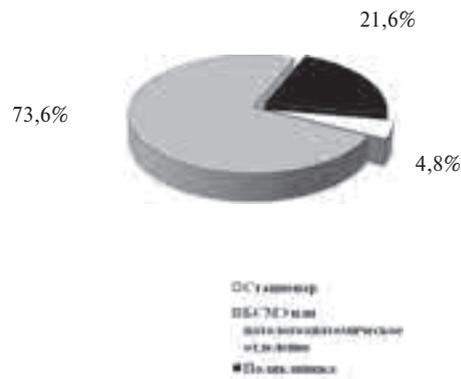


Рис. 4. Медицинские учреждения, в которых было выдано медицинское свидетельство о смерти в случаях ВСС у больных ИБС.

Подобное расширение критериев привело к включению в анализ дополнительно 14,1% случаев ВСС.

В расчет анализируемых показателей распространенности ВСС (зарегистрированного в практическом здравоохранении и уточненного по результатам исследования) включались только случаи ВСС у пациентов, страдающих ИБС, независимо от нозологической формы ИБС. При этом, ИБС могла быть впервые выявлена только посмертно. Показатель выявляемости ВСС определялся как процентное соотношение зарегистрированной в практическом здравоохранении частоты ВСС к уточненной по протоколу исследования частоте ВСС.

Статистическая обработка результатов выполнялась в программах Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 6.0. При проведении сравнительного анализа использовались t-критерий Стьюдента, критерии  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность и критерия Фишера. Был принят уровень статистической значимости  $p < 0,05$ . Поскольку изучалась естественная популяция, клинически важной, требующей описания в настоящей статье закономерностью считалось не только статистически значимое ( $p < 0,05$ ) различие между отдельными категориями лиц в изучаемой популяции, но и отсутствие таковой ( $p \geq 0,05$ ).

### Результаты

Согласно диагнозам, зарегистрированным в медицинских свидетельствах о смерти, частота ВСС на фоне ИБС составила в мужской популяции – 69 случаев на 100 000 мужского населения в год, в женской – 26 на 100 000 женского населения в год (соотношение 2,7:1,  $p < 0,001$ ).

С учетом зарегистрированной частоты фатального ИМ (24 случая на 100 000 в мужской популяции и 23 на 100 000 – в женской,  $p > 0,05$ ), было определено соотношение ВСС и ИМ как основных острых причин смерти у пациентов с ИБС, которое составило

2,9:1 у мужчин и 1,1:1 – у женщин. Таким образом, в женской популяции ВСС в качестве причины смерти у больных с ИБС регистрируется приблизительно с такой же частотой, что и ИМ, тогда как в мужской популяции ВСС выносятся в медицинское свидетельство о смерти почти в 3 раза чаще ИМ. Более того, в случае смерти мужчин 30-39 лет ВСС диагностируется в 3,5 раза чаще ( $p = 0,0137$ ), чем фатальный ИМ, в у 40-49-летних мужчин – в 7,8 раза чаще  $p < 0,001$  (рис. 1А). Однако, начиная с 60-летнего возраста, ВСС у мужчин регистрируется в качестве причины смерти все реже. В результате, у умерших мужчин  $\geq 70$  лет частота диагностированной ВСС и фатального ИМ становится сопоставимой. В женской популяции возрастной максимум зарегистрированной частоты ВСС смещен на два десятилетия позже по сравнению с мужской популяцией: у женщин пик ВСС приходится на 70-79 лет, тогда как у мужчин – на 50-59 лет (рис. 1А и 1Б). После этого максимума частота зарегистрированных случаев ВСС в женской популяции снижается достаточно резко (рис. 1Б). В результате, среди женщин  $\geq 80$  лет в качестве причины смерти ИМ был диагностирован в 4,4 раза чаще ( $p = 0,0351$ ), чем ВСС.

Уточненная по алгоритму исследования частота ВСС у пациентов с ИБС составила 156 случаев на 100 000 мужского населения (что в 2,3 раза превышает зарегистрированный в медицинских учреждениях уровень,  $p < 0,001$ ) и 72 случая – на 100 000 женского населения (что в 2,8 раза превышает зарегистрированный в медицинских учреждениях уровень,  $p < 0,001$ ). В результате, соотношение частоты ВСС на фоне ИБС между женской и мужской популяциями, по уточненным данным, снизилось до 2,2:1 ( $p < 0,001$ ).

Выявление незарегистрированных случаев ВСС привело не только к увеличению показателя распространенности ВСС в популяции в целом, но и изме-

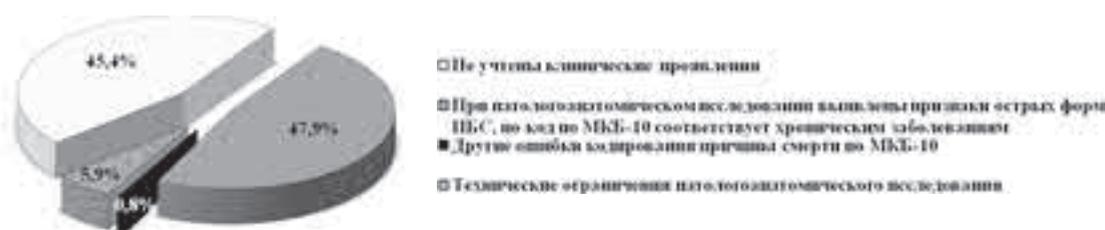


Рис. 5. Причины, по которым ВСС не была выявлена и/или зарегистрирована в медицинских учреждениях.

нило представление о вероятности развития ВСС у больных с ИБС того или иного возраста (рис. 2А и 2Б). Согласно уточненным данным, ВСС на фоне ИБС в мужской популяции впервые регистрируется в возрасте 30-39 лет, с увеличением возраста мужчин частота ВСС достаточно быстро (к 50-59 годам) достигает максимума. Эти закономерности, в целом, соответствуют возрастной динамике ВСС у больных ИБС, зарегистрированной в медицинских учреждениях (рис. 2А). Однако, во-первых, частота ВСС у мужчин 50-59 лет, по уточненным данным, оказалась в 1,7 раза выше зарегистрированного в медицинских учреждениях уровня в той же возрастной группе. Во-вторых, после этого максимума (в 50-59 лет) не наблюдается последующего (в 60-69 и 70-79 лет) снижения частоты ВСС, как следовало бы ожидать, согласно зарегистрированной в медицинских учреждениях распространенности ВСС у больных ИБС. Частота ВСС в возрастных группах 60-69 и 70-79-лет у мужчин, страдающих ИБС, оказалась не ниже, чем у 50-59-летних, но удельный вес неучтенных случаев ВСС в названных возрастных группах увеличивается.

У женщин максимальное число незарегистрированных в практическом здравоохранении случаев ВСС на фоне ИБС приходится на возраст 70-79 лет (рис. 2Б). Другими словами, в той возрастной категории, где больше всего случаев ВСС регистрируется, больше всего и «теряется». В результате, возрастная кривая статистически *уточненной частоты* ВСС у женщин, страдающих ИБС, «вытянулась» по амплитуде по сравнению с *зарегистрированным в медицинских учреждениях* уровнем (в возрастной группе 70-79 лет – в 3,4 раза,  $p < 0,001$ ), при этом существенно не изменив своих закономерностей.

Таким образом, наибольшая частота (на 100 000 населения) незарегистрированных и/или невыявленных в практическом здравоохранении случаев ВСС на фоне ИБС у мужчин приходится на возрастную категорию 60-79 лет и значительно меньшая – на 50-59 лет, а у женщин наибольшая частота – на 70-79 лет и меньшая на 80-89 лет (см. площадь между графиками на рис. 2А и 2Б). Если же рассчитать удельный вес невыявленных и/или незарегистрированных случаев от числа уточненных, то окажется, что доля случаев ВСС на фоне ИБС, которые

не выявляются и/или не регистрируются, растет параллельно возрасту (рис.3). При этом в мужской популяции, в целом, статистически «теряется» 55,6% случаев ВСС на фоне ИБС, а в женской – 66,5%.

Основными медицинскими учреждениями, в которых случаи ВСС у больных ИБС были зарегистрированы в медицинских свидетельствах о смерти, т. е. верно учтены статистически, являются бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ) и патологоанатомические отделения (84,5%). Эти учреждения регистрировали ВСС, наступившую как в стационарах, так и вне их. В остальных 15,5% ВСС была диагностирована врачом стационара на основании клинических данных без выполнения аутопсии. В медицинских учреждениях амбулаторно-поликлинического звена без выполнения аутопсии не было зарегистрировано ни одного случая ВСС у пациентов с ИБС.

При повторном анализе медицинских учреждений, выдавших медицинское свидетельство о смерти, были включены все уточненные по протоколу исследования случаи ВСС у больных ИБС, т. е. статистически неучтенные в практическом здравоохранении. Оказалось, что медицинское свидетельство о смерти выдавалось не только в БСМЭ, патологоанатомических отделениях и стационарах, как было описано ранее, но и в 21,6% случаев – в медицинских учреждениях амбулаторно-поликлинического звена без проведения вскрытия (в этих случаях была констатирована не ВСС, а иная причина последней), (рис. 4).

По каким же причинам случаи ВСС у больных ИБС своевременно не регистрировались в медицинских учреждениях практического здравоохранения? Первая группа причин связана с ошибками диагностики, которые обусловили 45,4% всех неучтенных случаев ВСС у больных ИБС (рис. 5). Сюда следует отнести недостаточный объем собранной врачом информации о клинической картине накануне смерти и в последние часы – минуты жизни пациента, игнорирование факта внезапного, непредвиденного (на фоне относительно удовлетворительного, стабильного состояния) летального исхода. Также была установлена недостаточная преемственность между медицинскими работниками различных учреждений в передаче этой информации (от врача СМП к врачу поликлиники и/или патологоанатому) или полное

ее отсутствие. В результате чего факт внезапной, непредвиденной смерти оставался зарегистрирован только в документах СМП.

В 5,9% статистически неучтенных случаев ВСС у больных ИБС внезапная смерть были зарегистрирована в посмертном клиническом диагнозе, либо описана в посмертном эпикризе. Для уточнения ее этиологии тело умершего направляли на патологоанатомическое исследование. Однако результаты аутопсии не выявили признаков какой-либо острой патологии. В итоге, в патологоанатомическом диагнозе и в медицинском свидетельстве о смерти было указано хроническое заболевание, в том числе хронические формы ИБС. Таким образом, случай внезапной, скоропостижной смерти был потерян.

Наконец, в 48,5% статистически неучтенных случаев внезапная смерть у больного ИБС была выявлена и подтверждена, в том числе и результатами аутопсии, однако ошибки терминологии, формулировки диагноза, оформления медицинского свидетельства о смерти и выбора шифра для зарегистрированной причины смерти привели к тому, что статистически учтено было другое, как правило, хроническое заболевание (рис. 5).

#### Обсуждение

В настоящее время признано, что ВСС является одним из ведущих факторов, которые приводят к снижению продолжительности жизни населения экономически развитых стран [8-11]. Это обуславливает необходимость получения объективной информации о ее распространенности и качестве диагностики.

Проведенный анализ показал, что в практическом здравоохранении не выявляется и не регистрируется 55,6% случаев ВСС у больных ИБС мужского пола и 66,5% – у больных женского пола. При этом, столь существенный недоучет ВСС приводит не только к недооценке значимости ВСС в популяции в целом, но и к искажению представления о вероятности ее развития в той или иной категории пациентов. Так, было установлено, что в большей степени вероятность ВСС недооценивается у пациентов женского пола с ИБС, независимо от возраста, и в старших возрастных группах – независимо от пола. Показано, что после 59 лет частота ВСС у мужчин, страдающих ИБС, не снижается, как этого следовало бы ожидать согласно зарегистрированным в медицинских учреждениях причинам смерти, а сохраняется на высоком уровне в течение последующих двух десятилетий жизни. В женской популяции возрастной пик уточненной частоты ВСС на фоне ИБС совпал с зарегистрированным в медицинских учреждениях максимумом и пришелся на 70-79 лет, но вероятность ВСС в этой возрастной группе женщин в практическом здравоохранении недооценивается в 3,4 раза.

Причин для столь низкого уровня выявляемости ВСС в практическом здравоохранении, на наш взгляд, может быть несколько. Прежде всего, это объективные сложности диагностики ВСС. Около 72-80% подобных событий происходит дома, порядка 40% – без свидетелей или во сне, что затрудняет сбор объективной клинической информации [8,10]. Однако, проведенный анализ позволил установить и влияние субъективных причин, снижающих уровень диагностики и регистрации причин смертности населения. В частности, почти в каждом втором случае (45,4%) ВСС не была выявлена по причине низкого качества сбора клинической информации, недоучета факта внезапной, скоропостижной смерти и недостаточной преемственностью в передаче этой информации между СМП, поликлиникой и БСМЭ или патологоанатомическим отделением.

Кроме того, практические врачи испытывают трудности при формулировке диагноза и заполнении медицинского свидетельства о смерти в случаях ВСС. Так, ВСС нередко ошибочно рассматривается как осложнение или проявление других, чаще хронических, заболеваний, в том числе хронических форм ИБС. В результате, статистически учитываются те нозологические единицы, которые вынесены в рубрику «основное заболевание» заключительного диагноза, например, хронические формы ИБС, а факт ВСС теряется. Если причину смерти устанавливает патологоанатом, вместо термина ВСС нередко употребляется «острая коронарная недостаточность». Поскольку он не соответствует самостоятельному заболеванию, его выносят в рубрику «осложнения основного заболевания», либо как проявление какой-либо хронической формы ИБС. И в том, и в другом случае ВСС как причина смерти статистически не учитывается, что является ошибкой.

Возможной причиной вышеперечисленных сложностей с формулировкой диагноза может быть то, что шифр ВСС в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) – I46.1, тогда как ИБС соответствуют шифры I20.0-I25.9 [5-6]. Однако, этот вопрос разъяснен в Методическом пособии МЗ РФ «Использование МКБ-10 в практике отечественной медицины» (2002): ВСС больного ИБС должна шифроваться как I24.8 «Другие формы острой ИБС» [7]. Для остальных случаев ВСС необходимо использовать шифр I46.1 [5-6]. Данный подход подчеркивает связь ВСС не только с ИБС в целом, но, в первую очередь, с острой коронарной патологией. По данным Lopshire J.C. et al., 60-80% случаев ВСС связаны с ИБС, Кактурский Л.В. приводит еще более высокий показатель – 80-90% [3,9]. Сформировавшийся ИМ при ВСС – находка нечастая (всего 2-3% случаев), однако, если учитывать ишемические стадии ИМ, то частота ИМ возрастает до 1/3 и более от всех

случаев ВСС [3]. При использовании реакции на фосфоорилазу ишемия миокарда определяется у 60% внезапно умерших больных с ИБС [1,3]. Капустин А.В. и др. при тщательном исследовании всего объема миокарда умерших от ВСС с помощью фазово-контрастной микроскопии нашли в той или иной степени выраженные некрозы сердечных мышечных волокон у *всех* умерших [4].

#### Заключение

Уточненная по результатам проведенного анализа частота ВСС у больных ИБС превышает зарегистрированный в медицинских учреждениях уро-

вень в 2,3 раза в мужской популяции и в 2,8 раза – в женской. В практическом здравоохранении не выявляется каждый второй случай ВСС у больных ИБС мужского пола, и 2/3 – у больных ИБС женского пола, что приводит к недооценке вероятности развития ВСС в популяции, особенно у лиц женского пола, независимо от возраста, и в старших возрастных группах – независимо от пола. Определены две основные причины недоучета ВСС у больных ИБС: недостаточный диагностический поиск при установлении причины смерти (45,4%) и ошибки оформления медицинской документации (55,6%).

#### Литература

1. Вихерт А.М. и др. Гистология миокарда в случаях внезапной смерти // Внезапная смерть: матер. 2-го совм. сов.-амер. симп. – М.: Медицина, 1982. – С. 130-150.
2. Заболеваемость населения России в 2006 году: статистические материалы. Часть II. – М.: Росстат, 2007. – 172 с.
3. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология). – М.: Медицина для всех, 2000. – 127 с.
4. Капустин А.В. и др. Морфологические и биохимические изменения миокарда при внезапной смерти от ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1977. – Т. 17, № 8. – С. 118-122.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Т.1 (Часть 1). – Женева: ВОЗ, 1995. – 698 с.
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. Т.1 (Часть 2). – Женева: ВОЗ, 1995. – 633 с.
7. Методическое пособие МЗ РФ “Использование МКБ-10 в практике отечественной медицины”. – М., 2002.
8. Ревишвили А.Ш. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти // Вестник аритмологии. – 2007. – Том 47. – С. 42-47.
9. Lopshire J.C., Zipes D.P. Sudden cardiac death. Better understanding of risk, mechanisms, and treatment // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1134-1136.
10. Myerburg R.J. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P.369-381.
11. Priori S.G. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. – 2001. – Vol. 22. – P. 1374-1450.
12. Tan H.L. et al. Sudden unexplained death. Heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 207-213.

#### Abstract

*The study was aimed at assessing the incidence of sudden cardiac death (SCD) in patients with coronary heart disease (CHD) and evaluating the quality of SCD diagnostics and statistical registration in medical institutions (MI).*

*In the population of 285736 patients with CHD (76,4% aged 18 years or older; 46% men), the incidence of SCD cases registered in MIs was compared to the study algorithm-based incidence of SCD. The latter was as high as 156 per 100 000 in men and 72 per 100 000 in women, which was 2,3 and 2,8 times higher, respectively, than the MI-registered levels ( $p<0,001$ ). MI-based diagnostics and/or registration missed 55,6% and 66,5% of the SCD cases in men and women with CHD, respectively. The two main explanations were inadequate diagnostic search at death cause identification (45,4%) and mistakes made at completing medical documents (55,6%).*

*Therefore, every second SCD case in men with CHD and two-thirds of SCD cases in women with CHD are not identified by MIs, which results in under-estimation of SCD incidence.*

**Key words:** Coronary heart disease, sudden cardiac death, documentation-based study.

Поступила 10/02 – 2011

© Коллектив авторов, 2011  
Тел/факс: (4912) 97-50-93

[Бойцов С.А. – профессор, первый заместитель генерального директора – заместитель директора по науке, Никулина Н.Н. (\*контактное лицо) – доцент кафедры госпитальной терапии, Якушин С.С. – профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, член президиума ВНОК, Акинина С.А. – к.м.н., главный кардиолог г. Ханты-Мансийск, Фурменко Г.И. – главный кардиолог Воронежской области, доцент кафедры госпитальной терапии].

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### РОЛЬ PAPP-A В РАЗВИТИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Шевченко О.П., Слесарева Ю.С.\* , Шевченко А.О.

Российский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии факультета усовершенствования врачей, Москва

Острый коронарный синдром (ОКС), основным патогенетическим фактором которого является атеросклероз, включает острый инфаркт миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, нестабильную стенокардию (НС), внезапную сердечную смерть. ОКС продолжает оставаться самым тяжелым проявлением и главной причиной смертности при ишемической болезни сердца (ИБС). У большинства больных развитие острого коронарного синдрома обусловлено нарушением целостности фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и образованием тромба в просвете коронарной артерии. Коронарный атеросклероз несет в себе потенциальный риск развития жизнеугрожающих состояний, которые наблюдаются без каких-либо предвестников надвигающейся катастрофы, непредсказуемо и неожиданно [1,2]. Сосудистое воспаление является основным патогенетическим фактором, способствующим прогрессированию атеросклеротического процесса, от стадии формирования атеросклеротической бляшки до развития деструктивных изменений и образования тромба в просвете коронарной артерии [3]. При активации воспаления усиливается протеолитическая активность макрофагов с участием металлопротеиназ, что приводит к уменьшению толщины и прочности фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, отделяющей кровь от высокотромбогенных субстанций липидного ядра. [1,2] Степень активности воспаления при атеросклерозе рассматривается как наиболее важная характеристика процессов, способствующих развитию деструктивных изменений в атеросклеротической бляшке [3]. В связи с этим выявление факторов, отражающих степень активности воспаления, непосредственно связано с поиском предикторов острого коронарного синдрома. В арсенале у клиницистов нет объективных диагностических методов, указывающих на вероятность развития серьезных изменений в коронарных артериях, поэтому изучение лабораторных маркеров может иметь важное практическое значение.

В последние годы большой интерес вызывает выявление в крови биохимических веществ, концентрация которых отражает активность различных процессов, происходящих в атеросклеротических бляшках. Среди них изучаются маркеры, характеризующие

активность сосудистого воспаления (С-реактивный белок, СРБ; молекулы сосудистой и внутриклеточной адгезии, sVCAM-1, sICAM-1; интерлейкин-6, ИЛ-6; фибриноген), маркеры неоангиогенеза (плацентарный фактор роста, PLGF) и эндогенной деструкции (ассоциированный с беременностью протеин плазмы А, pregnancy-associated plasma protein А, PAPP-A). Наиболее изученным маркером воспаления является С-реактивный белок, определение которого рекомендовано в клинической практике. Другие маркеры воспаления, такие как ИЛ-6, sVCAM-1, фибриноген находятся на стадии клинических исследований. На сегодняшний день наиболее перспективным маркером повреждения атеросклеротической бляшки является PAPP-A.

#### История открытия PAPP-A у больных ИБС

Первоначально PAPP-A был обнаружен в плазме крови беременных женщин [28], у которых он продуцируется синцитиотрофобластом плаценты. PAPP-A является основным биомаркером при скрининговом выявлении синдрома Дауна у плода в первом триместре беременности [36].

В последующем было показано, что PAPP-A циркулирует в крови небеременных женщин и мужчин в меньшей концентрации и продуцируется различными клетками: фибробластами, эндотелиоцитами и гладкомышечными клетками [10,23,34].

В 2001 году Bayes-Genis et al. выявили PAPP-A в крови у больных ИБС, а также при патоморфологических исследованиях лиц, умерших внезапно, обнаружили повышенную экспрессию PAPP-A в поврежденных, эрозированных атеросклеротических бляшках в коронарных артериях [5]. В нестабильной атеросклеротической бляшке PAPP-A продуцируется активированными клетками и обнаруживается во внеклеточном матриксе [2,7,10]. Была обнаружена корреляция между уровнем экспрессии PAPP-A в атеросклеротической бляшке и уровнем его в крови.

Cosin-Sales et al.[14] наблюдали значительно более высокие уровни PAPP-A у мужчин по сравнению с женщинами, у больных артериальной гипертензией, по сравнению с нормотониками, у больных ИБС пожилого возраста по сравнению с лицами молодого возраста. Khosravi et al.[23] также установили, что уровни PAPP-A у здоровых мужчин были

выше, чем у женщин, однако причины этой разницы остались неясными. Не было обнаружено корреляции между уровнями РАРР-А и факторами риска ИБС. Выявлена слабая корреляция между уровнем РАРР-А и гиперхолестеринемией [7]. Ceska et al. [9], проводя исследование на небольшой группе пациентов, обнаружили, что терапия аторвастатином снижает уровни РАРР-А в крови, однако эти изменения не достигли уровня статистической значимости.

В моноцитах периферической крови человека экспрессия м-РНК РАРР-А может быть стимулирована С-реактивным белком (СРБ), фактором некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и провоспалительными цитокинами, что приводит к повышению уровня РАРР-А в плазме крови больных ОКС. Уровень экспрессии м-РНК РАРР-А повышался в моноцитах через 2 часа и достигал максимума через 24 часа после стимуляции СРБ. После стимуляции ФНО $\alpha$  уровень экспрессии м-РНК РАРР-А быстро повышался, достигал максимума в течение 2 часов и оставался высоким в течение 24 часов. Эффекты СРБ и ФНО $\alpha$  были дозо-зависимыми [27].

#### Химическая структура РАРР-А

РАРР-А – цинксодержащая матриксная металлопротеиназа, представляет собой гликопротеин М $_r$  500 кДа. РАРР-А циркулирует в крови в виде гетеро-тетрамерного комплекса, состоящего из двух субъединиц, ковалентно связанных с предшественником большого основного эозинофильного протеина (pro-MBP) [13,34].

Высказано предположение, что функция proMBP заключается в эндогенном блокировании протеолитической активности РАРР-А. Lund et al. [32] показали, что отношение РАРР-А/proMBP может быть индикатором протеолитической активности РАРР-А. Выявлена корреляционная связь между отношением РАРР-А/proMBP, тяжестью атеросклероза коронарных артерий и наличием нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии у больных со стабильной стенокардией. При этом отношение РАРР-А/proMBP может рассматриваться как маркер легкоранимой и осложненной атеросклеротической бляшки [11,22].

Результаты исследования, проведенного Qin et al. показали, что между белками, обнаруживаемыми в крови у беременных и у больных ИБС, отсутствует полное сходство [34]. Wittfooth V. et al. показали, что при остром коронарном синдроме РАРР-А циркулирует в крови в виде гомодимера, не связанного с proMBP, и эта форма специфична для ОКС [40]. Qin et al. [34] также выявили повышенный уровень некомплексированного РАРР-А в нестабильной атеросклеротической бляшке и плазме крови больных ИБС.

Необходимо отметить, что антитела к комплексированной форме РАРР-А способны взаимодействовать

с некомплексированной формой РАРР-А. В настоящее время чувствительные лабораторные методы, основанные на применении специфических антител, позволяют измерить уровень РАРР-А, однако они калиброваны против вещества, в основе которого лежит комплексированная форма РАРР-А [40].

#### РАРР-А как представитель семейства металлопротеиназ. Биологические функции РАРР-А

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу протеолитических ферментов, вырабатываемых клетками, участвующими в воспалительных процессах, прежде всего макрофагами, и в совокупности способных разрушать практически все белковые компоненты межклеточного матрикса. На основании структурной и субстратной специфичности и доменной структуры ММП объединяются в пять семейств: коллагеназы, стромелизины, желатиназы, мембранные металлопротеиназы и группу неклассифицированных ММП [28,38]. Повышенная экспрессия ММП на поверхности эндотелиальных клеток происходит в ответ на активацию воспалительного процесса в тканях и циркуляцию лейкоцитов, а также воздействие цитокинов и других стимулов. Экспрессия ММП на поверхности эндотелиальной клетки вызывает адгезию моноцитов, которая происходит на ранней стадии образования атеросклеротической бляшки [3,26,28]. ММП играют важную роль в разрушении атеросклеротической бляшки и развитии ОКС. ММП обнаружены в покрышке атеросклеротической бляшки, содержащей большое количество клеток воспаления, при этом максимальная активность ММП обнаруживается в наиболее уязвимой области атеросклеротической бляшки – плечевой области покрышки [37]. В отличие от известных 26 представителей семейства ММП, РАРР-А представляет собой особую форму металлопротеиназ, обладающую рядом уникальных свойств, которые не сводятся только к разрушению белков соединительной ткани [3]. Несмотря на то, что РАРР-А относят к семейству металлопротеиназ, не до конца ясно, каким образом она участвует в разрушении фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, в отличие от матриксных металлопротеиназ макрофагов и фибробластов [10].

Установлено, что РАРР-А разрывает связи между инсулиноподобным фактором роста (ИФР-1) и связывающим его белком, благодаря чему повышается биодоступность ИФР-1. Отщепившиеся в результате этой реакции белки IGFRBPs-4 и IGFRBPs-5 обладают высокой афинностью к ИФР-1, связываясь с последним и таким образом регулируя его биодоступность [8].

Синтез РАРР-А повышается в тканях в ответ на повреждение, и его биологическое действие опосредовано через ИФР-1, который способствует восста-

новлению поврежденных тканей благодаря повышению чувствительности клеток к инсулину, стимуляции неоангиогенеза, вазодилатации и цитопротективному действию. По-видимому, PAPP-A играет роль местного регулятора активности ИФР-1 и может участвовать в местной пролиферативной реакции. Даже незначительные повреждения в тканях, такие как преходящая ишемия, приводят к активации этого механизма защиты, благодаря чему, по всей вероятности, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями PAPP-A может выступать в роли высокочувствительного биохимического маркера изменений миокарда, возникающих при его ишемии и повреждении [3,6,8].

ИФР-1 обладает проатерогенным действием, стимулируя клеточную пролиферацию и дифференциацию, способствуя прогрессированию как коронарного атеросклероза, так и рестеноза коронарных артерий после ангиопластики со стентированием. Свободная фракция циркулирующего и местно синтезируемого ИФР-1 индуцирует миграцию гладкомышечных клеток сосуда и является важным фактором для хемотаксиса иммунокомпетентных клеток, активации макрофагов и освобождения провоспалительных цитокинов внутри атеросклеротической бляшки, а также повышения захвата макрофагами холестерина липопротеинов низкой плотности. [6] Известно, что провоспалительные цитокины играют роль в развитии повреждения атеросклеротической бляшки. PAPP-A секретируется активированными макрофагами, которые участвуют в местном воспалительном процессе в коронарной и сонной артериях, и таким образом способствуют развитию атеросклеротического поражения и повреждению атеросклеротической бляшки [7,37]. Указанные механизмы объясняют вклад ИФР-1 и PAPP-A в развитие повреждения атеросклеротической бляшки.

Удалось установить положительную корреляционную связь между уровнями PAPP-A и ИФР-1 в плазме крови [5,28,31,35]. Bayes-Genis et al.[5] обнаружили увеличение уровней PAPP-A и ИФР-1 у больных острым коронарным синдромом (ОКС). Остается неясным вопрос, является ли повышение уровней PAPP-A в крови у больных ИБС следствием или причиной развития острого коронарного синдрома.

Однако есть данные, согласно которым ИФР-1, напротив, обеспечивает защиту от развития атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Протективная функция ИФР-1 включает повышение чувствительности к инсулину, улучшение эндотелиальной функции и микроциркуляции. Повышение уровней PAPP-A может быть отражением реакции поврежденного сосуда и не является патогенетическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Последнее предположение может объяснять причину возникающего парадокса,

согласно которому повышенная концентрация PAPP-A и сниженная концентрация ИФР-1 являются маркерами атеросклеротического поражения коронарных артерий.

#### **Клинические исследования PAPP-A при остром коронарном синдроме**

Bayes-Genis et al. выявили более высокие уровни PAPP-A при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и нестабильной стенокардии (НС), по сравнению с лицами без клинических признаков ИБС (20,6 мМЕ/л, 14,9 мМЕ/л и 7,4 мМЕ/л соответственно) [5]. Уровень PAPP-A в плазме крови у больных ОКС был значительно выше, чем у больных стабильной стенокардией [31]. Повышенный уровень PAPP-A определялся более чем у 90% пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, и был выше, чем у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардией. При этом уровень данного маркера определялся в течение 6 часов после возникновения симптомов заболевания или в течение 2 часов после проведения чрескожной коронароангиопластики [20,21,39]. Представленные данные позволили рассматривать PAPP-A как потенциальный маркер ОКС. Cosin-Sales et al. показали, что повышенные уровни PAPP-A связаны с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек, а также продемонстрировали повышенные уровни PAPP-A и pro-MBP у пациентов со стабильной стенокардией при множественном поражении коронарных артерий [13,14].

В литературе представлены противоречивые данные о корреляционной связи между уровнями PAPP-A, КФК МВ и тропонинов. Iversen et al. показали, что у больных ОКС диагностическая чувствительность PAPP-A (93%), определяемого в течение двух часов после возникновения симптомов заболевания, выше, чем КФК МВ (60%) или тропонина Т (61%) [20]. Уровень PAPP-A повышен у больных ОКС даже при нормальных уровнях маркеров повреждения миокарда – тропонинов. Прогностическое значение PAPP-A не зависит от уровня тропонина I [22]. При этом PAPP-A выступает в качестве дополнительного маркера ишемии и воспаления [10].

В противоречие со сказанным выше вступает исследование, показавшее, что уровни PAPP-A коррелируют с уровнями тропонина Т и КФК МВ у больных с острым инфарктом миокарда, свидетельствуя о связи между выраженностью повреждения миокарда и уровнем PAPP-A [23]. В то же время ряд исследований выявили отсутствие корреляционной связи между уровнем PAPP-A и уровнями КФК МВ и тропонина I и значительно более частое повышение PAPP-A по сравнению с тропонином I в первые часы после развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST или приступа нестабильной стено-

кардии [20]. Однако, по данным других исследователей, у больных инфарктом миокарда заметное увеличение уровней PAPP-A может определяться только спустя 30 часов от начала болевого приступа [14]. Так, Dominguez-Rodriguez et al. не выявили достоверных различий в содержании PAPP-A у 80 больных в первые часы после развития острого инфаркта миокарда ( $6.3 \pm 2.8$  часов) и у 80 практически здоровых лиц ( $12.4 \pm 0.7$  vs.  $12.9 \pm 0.2$  мМЕ/л;  $p = 0.54$ ), на основании чего было сделано предположение, что PAPP-A не является ранним маркером острого инфаркта миокарда. Отсутствие повышения уровней PAPP-A в первые часы после развития острого инфаркта миокарда можно объяснить тем, что некроз кардиомиоцитов не является стимулом, запускающим синтез этого маркера, а также тем, что повышение уровня PAPP-A при остром инфаркте миокарда происходит медленнее, по всей видимости, за счет действия каких-то неизвестных вторичных механизмов [16].

Интерес к этому биохимическому маркеру существенно увеличился, когда обнаружили, что повышение уровня PAPP-A предшествует развитию у больного острого коронарного синдрома. Уровень PAPP-A может указывать на разрыв атеросклеротической бляшки раньше маркеров, которые используются для диагностики инфаркта миокарда. Определение уровня PAPP-A как маркера нестабильности бляшки предоставляет возможность выявить пациентов с высоким риском развития ОКС еще до развития клинических симптомов. Было продемонстрировано, что у пациентов с ОКС уровень PAPP-A в плазме крови позволял выявить пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Повышенный уровень PAPP-A в плазме крови отражает нестабильность атеросклеротических бляшек: PAPP-A может быть предиктором повреждения, потенциальным биомаркером нестабильности атеросклеротической бляшки, а следовательно, специфическим маркером ОКС, в том числе после трансплантации сердца [4,12,28]. Более того, нестабильные атеросклеротические бляшки определяются не только у пациентов с острым коронарным синдромом, но и у пациентов со стабильной стенокардией [19]. Однако выявление нестабильных атеросклеротических бляшек связано со значительными трудностями. Поэтому обнаружение биохимического маркера нестабильности атеросклеротической бляшки для выявления пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском развития ОКС или для выявления пациентов с ОКС и высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имеет важное клиническое значение.

Обнаруживается положительная связь между уровнем PAPP-A в плазме крови и степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий

у больных ОКС. Показано, что высокий уровень PAPP-A после чрезкожной коронарной ангиопластики, вероятно, связан с риском развития жизнеугрожающих состояний и смерти, а также развитием рестенозов коронарных артерий в течение последующих 6 месяцев [29]. В пользу этого положения свидетельствуют также данные, согласно которым у больных с рестенозами после чрезкожной коронарной ангиопластики, обнаруживался значительно более высокий уровень PAPP-A, чем у пациентов без рестенозов [30,39]. Уровень PAPP-A коррелировал с уменьшением диаметра сосуда, подвергнувшегося рестенозу. Количество и степень рестенозирования, а также риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий были значительно ниже у пациентов с концентрацией в крови PAPP-A ниже 12,5 мМЕ/л [13,29,30].

Повышение уровня PAPP-A является предиктором неблагоприятного прогноза у больных ОКС, в том числе у пациентов, перенесших трансплантацию сердца [3,4,22], и предиктором развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий при пересадке почки, а также является независимым фактором риска нарушения функции почек, такого как острое ишемическое повреждение почек, в посттрансплантационном периоде [24,25]. Ряд авторов показали, что даже после развития ОКС, повышенный уровень PAPP-A является предиктором неблагоприятного прогноза заболевания [12,28].

В исследовании Terkelsen et al. на лабораторных животных (мышах) было выявлено, что введение гепарина при остром инфаркте миокарда (ОИМ) приводит к повышению концентрации PAPP-A в крови, вероятно, за счет экспрессии PAPP-A эндотелиоцитами, и снижению при этом клиренса PAPP-A из кровотока [39].

#### **Клинические исследования PAPP-A при стабильной стенокардии**

Коронароангиографическое исследование у больных стабильной стенокардией показало, что уровни PAPP-A выше в крови у больных с многососудистым поражением и с так называемыми осложненными стенозами в коронарных артериях, а также значительной депрессией сегмента ST по данным ЭКГ [13,14,19]. Cosin-Sales et al. обнаружили повышенные уровни PAPP-A в крови у пациентов со стабильной стенокардией при множественном поражении коронарных артерий. На основании полученных данных было сделано предположение, что PAPP-A может играть роль индикатора наличия гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях у больных стабильной стенокардией [13,14].

Уровни концентрации PAPP-A в крови у больных стабильной стенокардией положительно коррелировали с показателями общей смертности [11]. Elesber

et al. [17] установили, что прогностическое значение PAPP-A не зависело от наличия традиционных факторов риска коронарного атеросклероза, величины фракции изгнания, а также наличия верифицированной ИБС. Более того, прогностическая связь между уровнями PAPP-A, развитием смерти или повторным ОКС была значительна даже после коррекции существующих факторов риска атеросклероза у больных стабильной стенокардией. Данные этого исследования позволяют рассматривать PAPP-A как независимый и информативный маркер риска повреждения атеросклеротической бляшки [3,22]. Пациенты с повышенными уровнями PAPP-A были значительно старше и гораздо чаще имели повышенное артериальное давление, по сравнению с пациентами с более низкими уровнями PAPP-A. Однако после коррекции традиционных факторов риска ИБС, PAPP-A был признан как независимый фактор риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Выявление повышенного уровня PAPP-A у больных стабильной стенокардией позволяет выявить лиц со средним и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [17].

#### **Клинические исследования PAPP-A при атеросклеротическом поражении сонных артерий**

У лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, с гиперхолестеринемией, повышенный уровень PAPP-A оказался предиктором выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях с помощью ультразвукового исследования. Beaudoux et al. продемонстрировали, что у пациентов с бессимптомной дислипидемией наличие повышенного уровня PAPP-A в плазме крови связано с большей частотой выявления гиперэхогенных и изоэхогенных поврежденных атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Таким образом, PAPP-A можно рассматривать как маркер эхогенных атеросклеротических поражений сонных артерий [7].

Уровень экспрессии PAPP-A значительно выше в поврежденных атеросклеротических бляшках сонных артерий, где определяется большое количество клеток воспаления. Было установлено, что основным источником PAPP-A в атеросклеротической бляшке являются моноциты/макрофаги, расположенные в ее покрышке и плечевой области. Выявлено, что в стабильных атеросклеротических бляшках сонных артерий определяется небольшое количество клеток воспаления, при этом только в небольшом количестве моноцитов/макрофагов обнаруживается экспрессия PAPP-A. В плазме крови пациентов, имеющих нестабильную атеросклеротическую бляшку в сонной артерии, уровень PAPP-A выше, по сравнению с пациентами со стабильными атеросклеротическими бляшками. Клиническая значимость определе-

ния повышенного уровня PAPP-A заключается в возможности немедленного выявления нестабильной атеросклеротической бляшки, а также группы пациентов с высоким риском развития острых цереброваскулярных событий [37]. Повышенный уровень PAPP-A в плазме крови у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий является также предиктором высокого сердечно-сосудистого риска и возникновения атеротромботических событий в целом [7,18].

Были проведены ряд клинических исследований (NASCET, ECST, ACAS), в которых тяжесть стеноза сонной артерии рассматривали как основной фактор риска развития цереброваскулярных событий. Результаты исследований показали, что тяжелый стеноз сонной артерии не связан с высоким риском развития инсультов. Авторы пришли к выводу, что степень стеноза – не единственный фактор, на который следует ориентироваться при выявлении пациентов с высоким риском развития острых цереброваскулярных событий. Выявление других факторов риска развития острых цереброваскулярных событий при атеросклеротическом поражении сонных артерий, таких как маркеры воспаления и повреждения, имеют также большое значение [18,37].

Были проведены гистопатологические исследования атеросклеротических бляшек, полученных в результате оперативных вмешательств на сонных артериях у пациентов с клинической симптоматикой гипоперфузии головного мозга и без нее с целью выявления механизмов, лежащих в основе дестабилизации атеросклеротической бляшки. Было показано, что разрушение или изъязвление атеросклеротической бляшки в сонной артерии гораздо чаще наблюдается у пациентов с клиническими проявлениями гипоперфузии головного мозга, в отличие от пациентов, не имеющих таких симптомов. У пациентов с невыраженной клинической картиной гипоперфузии головного мозга обнаруживался гемодинамически незначимый тромбоз сонной артерии, а в атеросклеротических бляшках сонных артерий определялись кровоизлияния [37].

При обследовании пациентов с клинической симптоматикой гипоперфузии головного мозга были выявлены поврежденные атеросклеротические бляшки в просвете сонных артерий. При этом было выявлено высокое содержание PAPP-A в атеросклеротических бляшках и сниженный клиренс PAPP-A в крови, в сравнении с контрольной группой. Имела место вариабельность в уровнях экспрессии этого маркера в различных атеросклеротических бляшках. На основании этих данных было высказано предположение о различной инфильтрации атеросклеротической бляшки воспалительными клетками и разной биологической активности последних. Определение уровня PAPP-A в плазме крови как маркера повре-

ждения атеросклеротической бляшки в сонной артерии может выявить пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных, а также сердечно-сосудистых событий среди всех пациентов со стенозом сонной артерии. Определение уровня PAPP-A имеет высокую практическую значимость, так как позволит выявлять атеросклеротические бляшки с высоким риском дестабилизации, что повысит качество ведения больных с ишемическим инсультом [7,18,37].

Уровень PAPP-A в плазме крови повышен при интракраниальных кровоизлияниях и при сочетании ИБС с ишемическим инсультом. Таким образом, повышение уровня PAPP-A может рассматриваться как маркер высокого риска развития осложнений атеросклеротического процесса различной локализации [18]. Уровень PAPP-A в крови выше у пациентов с атеросклерозом периферических артерий, который является показателем системного атеросклероза [33].

### Литература

1. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. Русск. мед. журн. 2000;8:359-360.
2. О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев. Ишемическая болезнь сердца. Реафарм, Москва, 2005.
3. Шевченко А.О. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки // Клиническая лабораторная диагностика-2006. -№6- С.23-50
4. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (PAPP-A) при васкулопатии трансплантированного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2008. — №5. — С. 23-28.
5. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes // N Engl J Med. 2001;345. — P.1022-1029
6. A. Bayes-Genis, C.A. Conover and R.S. Schwartz, The insulin-like growth factor axis. A review of atherosclerosis and restenosis // Circ Res; 2000, 86 — P. 125–130.
7. Beaudoux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Chapman MJ. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk // Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23. — P.7–10.
8. Bunn R.C., Fowlkes J.L. Insulin-like growth factor binding protein proteolysis // Trends Endocrinol Metab;2003; 14. — P.176-181.
9. Ceska R, Stulc T, Zima T, et al. PAPP-A, a novel marker of unstable plaque, is not influenced by hypolipidemic treatment in contrast to // Atherosclerosis 2003;166. — P.195–196.
10. Cheryl A. Conover, Sean C. Harrington, and Laurie K. Bale Differential Regulation of Pregnancy Associated Plasma Protein-A in Human Coronary Artery Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells Growth Horm // IGF Res.;2008; 18(3). — P.213–220.
11. Consuegra-Sanchez L, Petrovic I, Cosin-Sales J, et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (pro-MBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris // Clin Chim Acta. 2008; 391(1-2). — P.18-23.
12. Consuegra-Sanchez L, Fredericks S, Kaski JC. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and cardiovascular risk // Atherosclerosis; 2008, 12; P 123-126.
13. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris// Circulation 2004;109. — P.1724-1728.
14. Cosin-Sales J, Kaski JC, Christiansen M et al. Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris // Eur Heart J. — 2005. — 26(20). — P.2093-2098.
15. Crea F, Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend or foe? // Eur Heart J, 2005;26. — P.2076-2076.
16. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, M. Garcia-Gonzalez, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction // Clin Biochem; 2004; 10; P102-106.
17. Elesber AA, Conover CA, Denktas AE, et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina // Eur Heart J. 2006;27(14). — P.1678-84.
18. Fialová L, Pilecková N, Bauer J, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A in patients with cerebrovascular diseases--a pilot study // Prague Med Rep. 2006;107(1). — P.37-45.
19. Hong MK, Mintz GS, Lee CW. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients // Circulation; 2004;110. — P.928-933.
20. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, et al. Pregnancy associated plasma protein A, a novel, quick, and sensitive marker in ST-elevation myocardial infarction // Am J Cardiol. 2008; 15;101(10). — P.1389-94.
21. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, et al. Pregnancy associated plasma protein A, a potential marker for vulnerable plaque in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // Clin Biochem. 2009;42(9). — P.828-834.
22. Kavsak PA, Wang X, Henderson M, et al. PAPP-A as a marker of increased long-term risk in patients with chest pain // Clin Biochem. 2009;42(10-11). — P.1012-1018.
23. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, et al. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease // Clin Biochem 2002;35. — P. 531–538.
24. Lauzurica R, Pastor C, Bayés B, et al. Pretransplant inflammation: a risk factor for delayed graft function? // JNephrol; 2008; 21; P. 221-228.
25. Lauzurica R, Pastor C, Bayés B, et al. Pretransplant pregnancy-associated plasma protein-a as a predictor of chronic allograft nephropathy and posttransplant cardiovascular events // Transplantation. 2005; 27;80(10). — P.1441-1446.
26. Lee RT, Schoen FJ, Loree HM, et al. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis: implications for plaque rupture // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996.-16.- P.1070–1073.
27. Li WP, Gu FS, Jia SQ. Effects of C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha on mRNA expression of pregnancy-associated plasma protein-A in monocytes// Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2006.-34(12).- P.1117-21.

### Заключение

Дестабилизация атеросклеротической бляшки зависит от баланса между факторами, усиливающими прочность бляшки, и факторами, способствующими ее повреждению. Результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют, что содержание PAPP-A в поврежденных атеросклеротических бляшках в несколько раз выше, чем в стабильных. Предполагается, что PAPP-A может быть использован в качестве чувствительного маркера повреждения атеросклеротической бляшки, еще до развития клинических симптомов. Определение уровня PAPP-A может использоваться также для стратификации риска и оценки прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС. Вопрос о возможности и целесообразности внедрения его в клиническую практику может быть решен после проведения дальнейших проспективных исследований и получении данных о непосредственном участии PAPP-A в патогенезе атеросклероза.

28. Li X, Liu Q, Zhou T, et al. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque // *Med Hypotheses*. 2008;70(3). – P.597-599.
29. Li XP, Zhou SH, Tang JJ, et al. Changes of plasma CD40L and PAPP-A in patients with acute coronary syndrome after the PCI operation // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007;32(6). – P.1098-1101.
30. Li XP, Zhou SH, Tang JJ, et al. Association between plasma pregnancy-associated plasma protein a and restenosis after percutaneous coronary angioplasty // *Circ J*. 2008;72(5). – P.729-733.
31. Liu ZY, Zhang JY, Sun TW, et al. Levels of pregnancy-associated plasma protein A in patients with coronary artery disease // *Clin Invest Med*. 2008;31(2). – P.85-89.
32. Lund J, Qin QP, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation // *Circulation*. 2003;108. – P.1924–1926.
33. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, et al. Increased pregnancy-associated plasma protein-A as a marker for peripheral atherosclerosis: results from the Linz Peripheral Arterial Disease Study // *Clin Chem*. 2006 Jun;52(6):1096-103. Epub 2006 Apr 13. Links Comment in: *Clin Chem*. 2006;52(6). – P. 913-4.
34. Qin QP, Kokkala S, Lund J, et al. Molecular distinction of circulating pregnancy-associated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy // *Clin Chem* 2005;51. – P.75-83.
35. Qin QP, Wittfooth S, Pettersson K. Measurement and clinical significance of circulating PAPP-A in ACS patients // *Clin Chim Acta*. 2007; 1; 380(1-2). – P.59-67.
36. Rossen M, Iversen K, Teisner A, et al. Optimisation of sandwich ELISA based on monoclonal antibodies for the specific measurement of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) in acute coronary syndrome // *Clin Biochem*. -2007.-40(7).-P.478-484.
37. Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E et al. Pregnancy-associated plasma protein-a is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques: a link between inflammation and cerebrovascular events // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – 6;47(11). – P.2201-2211.
38. Shah PK, Galis ZS. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain // *Circulation*. 2001;104. – P.1878–1880.
39. Terkelsen CJ, Oxvig C, Norgaard BL, et al. Temporal course of pregnancy-associated plasma protein-A in angioplasty-treated ST-elevation myocardial infarction patients and potential significance of concomitant heparin administration // *Am J Cardiol*. 2009; 1;103(1). – P. 29-35.
40. Wittfooth S, Qin QP, Lund J, et al. Immunofluorometric point-of-care assays for the detection of acute coronary syndrome-related noncomplexed pregnancy-associated plasma protein A // *Clin Chem*. 2006;52(9). –P. 1794-801.

Поступила 08/12 – 2010

© Коллектив авторов, 2011  
Тел: (495) 452-33-06  
E-mail: cardiolog82@list.ru

[Шевченко О.П. – д.м.н., профессор, Слесарева Ю.С. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры кардиологии, Шевченко А.О. – д.м.н., профессор].

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ – ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Морозова Т.Е.\*, Андрущишина Т.Б.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова, Москва

### Резюме

*Больные артериальной гипертензией, страдающие сахарным диабетом, относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Рассматриваются современные возможности фармакотерапии больных АГ, страдающих сахарным диабетом. Приводятся данные доказательной базы по применению различных классов антигипертензивных лекарственных средств у больных данной группы для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, профилактика сердечно-сосудистых осложнений, бета-адреноблокаторы.

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно растет как в развитых, так и в развивающихся странах, причем в первую очередь за счет диабета 2 типа, на долю которого приходится до 90% всех случаев болезни. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, более 180 миллионов человек во всем мире страдает сахарным диабетом, а к 2025 году существует вероятность увеличения этих цифр вдвое. Большинство больных СД умирают или становятся инвалидами вследствие сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Наличие различных вариантов нарушений углеводного обмена, таких как метаболический синдром (МС) и СД, увеличивает относительный риск сердечно-сосудистой смертности, которая существенно возрастает при сочетании МС и СД (рис.1) [9,11,20].

Ведущей причиной смерти больных СД 2 типа являются макрососудистые осложнения, в основе развития которых лежит атеросклеротическое поражение основных артериальных бассейнов, приводящее к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и её осложнений, цереброваскулярной болезни и поражению артерий нижних конечностей. Характерными для больных СД являются также микрососудистые осложнения (ретинопатия, нефропатия) вследствие специфического для СД поражения сосудов микроциркуляторного русла, связанного с утолщением базальных мембран капилляров.

Важнейшими факторами, оказывающими влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа являются уровень АД, состояние углеводного и липидного обмена [7,14,19,20]. Результаты крупного клинического исследования UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) позволили выделить наиболее значимые факторы риска и расположить их в порядке убывания значимости – это повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛНП); повышение артериального давления (АД); курение; низкий уровень холестерина липопротеинов

теинов высокой плотности (ХЛВП); повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) [24].

Основные цели лечения больных СД заключаются в снижении сердечно-сосудистой смертности и риска развития макро- и микрососудистых осложнений. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных СД должна быть направлена на весь комплекс факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, включая изменение образа жизни (отказ от курения, регулярные физические упражнения, контроль веса, соблюдение рекомендаций по диете), контроль гликемии с минимальным риском гипогликемии (уровень гликозилированного гемоглобина  $\leq 6,5\%$ , уровень глюкозы плазмы натощак менее 6,0 ммоль/л (108 мг/дл), постпрандиальный уровень глюкозы плазмы менее 7,5 ммоль/л (135 мг/дл)), контроль артериального давления и уровня липидов крови [1,16,21].

В связи с этим особую актуальность приобретают вопросы рационального выбора лекарственных средств, позволяющих не только улучшить клиническое состояние пациентов, но и снизить сердечно-сосудистый риск.

**Особенности АГ у больных СД.** Риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 2 раза у больных СД, имеющих АГ, по сравнению с больными СД, имеющими нормальный уровень АД. У больных СД 1 типа развитие АГ непосредственно связано с прогрессированием нефропатии. При СД 2 типа развитие АГ в 80% случаев предшествует развитию заболевания. Наиболее часто у этих больных выявляется «эссенциальная» гипертония, которая является проявлением синдрома периферической инсулинорезистентности.

Повышенное АД ассоциируется с 2–3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 типа по сравнению с лицами без диабета [7,14,19]. Об этом свиде-

тельствуют результаты исследования *MRFIT* (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [20]. По данным другого исследования сообщается, что от 35 до 75% сердечнососудистых и почечных осложнений у больных СД могут быть связаны с АГ [9]. Все это привело к тому, что больные СД, даже без клинических проявлений атеросклероза, по риску развития сердечно-сосудистых осложнений приравниваются к больным с установленным диагнозом ИБС [19].

Течение АГ у больных СД 2 типа имеет ряд отличительных признаков. У этих больных чаще выявляется увеличение пульсового давления, что ассоциируется с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Для них более характерна гипертония в ночное время. Отсутствие снижения АД ночью является феноменом, ассоциирующимся с более частым поражением органов-мишеней, в частности сердца и почек. Больные СД более склонны к ортостатической гипотонии, что осложняет проведение адекватного контроля уровня АД. У них чаще регистрируется неадекватный прирост АД во время физической нагрузки, нарушения ауторегуляции кровяного давления. Указанные отличия, в частности, во многом определяют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД с АГ [7,14].

Поскольку наличие АГ увеличивает уже исходно повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СД, то у этой категории больных требуется жесткий контроль уровня АД и достижение его целевых значений. В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) для больных СД целевой уровень АД составляет < 130/80 мм рт.ст. [3]. Европейские рекомендации устанавливают более низкие значения АД – менее 125/75 мм рт.ст. для больных с признаками почечной недостаточности или с протеинурией более 1 г/сут [16]. Предполагаемая польза от снижения САД ниже 120 мм рт. ст. у больных СД не подтвердилась. По результатам клинического исследования *ACCORD Blood Pressure Clinical Trial* (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – 4733 больных, длительность наблюдения – 4,7 лет) интенсивный контроль АД (целевое САД менее 120 мм рт.ст.) у больных СД 2 типа не имеет прогностического преимущества по сравнению с уровнем САД менее 140 мм рт.ст. [22].

**Выбор антигипертензивных препаратов** имеет особое значение, поскольку наличие у больного СД накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства. Необходимо учитывать спектр его побочных действий, возможные воздействия на углеводный и липидный обмен, а также наличие сопутствующих

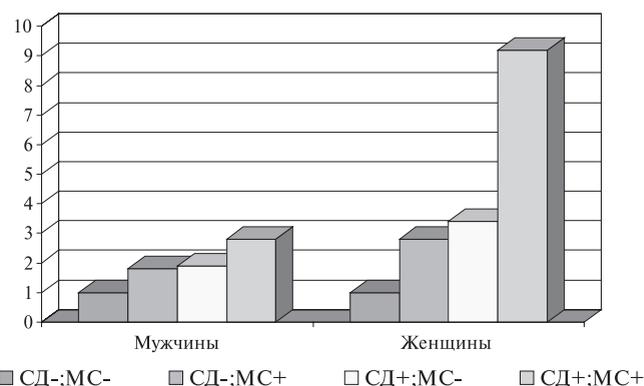


Рис. 1. Относительный риск сердечно-сосудистой смертности у больных с МС и СД [11].

сосудистых осложнений у больного. Поэтому антигипертензивные препараты при лечении больных СД должны отвечать повышенным требованиям, а именно:

- обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов;
- не нарушать углеводный и липидный обмен;
- обладать кардиопротективным и нефропротективным действием;
- не ухудшать течение других (не сосудистых) осложнений СД.

В соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК в настоящее время для лечения больных АГ рекомендуются пять классов антигипертензивных ЛС с доказанным влиянием на степень сердечно-сосудистого риска и не имеющих существенных различий по выраженности антигипертензивного эффекта – это ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК) и тиазидные диуретики (табл.1). Каждый класс имеет свои особенности применения, преимущества и ограничения, связанные с возможностью развития нежелательных реакций [3].

Согласно современным международным рекомендациям, медикаментозная терапия больных СД и АГ должна включать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА) [6,9,13,16,21].

#### **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II.**

Целесообразность применения ИАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл и др.) или АРА (лосартан, валсартан, телмисартан и др.) при у больных СД с АГ не вызывает сомнений. Этому есть как теоретическое, так и практическое обоснование, так как блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) не только обеспечивает контроль уровня АД, но и объясняет целый спектр негемодинамических эффектов, присущих ИАПФ и АРА, в частности, их органопротективные свойства (рис.2) [20].

**Таблица 1**  
**Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2010:**  
**антигипертензивные препараты**

<b>Основные</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).</li> <li>• Блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА).</li> <li>• Антагонисты кальция (АК).</li> <li>• β-адреноблокаторы (БАБ).</li> <li>• Тиазидные диуретики (ТД).</li> </ul>
<b>Дополнительные (в составе комбинированной терапии)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прямые ингибиторы ренина.</li> <li>• α-адреноблокаторы.</li> <li>• Агонисты имидазолиновых рецепторов.</li> </ul>

Доказательства органопротективных свойств и снижения смертности в результате лечения различными ИАПФ и АРА получены в целом ряде международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований, таких как ALLHAT, ANBP2, CAPP, EWPNE, HOPE, SCAT, STOP-2, UKPDS и многие другие (рис. 2) [20].

Противопоказанием для применения ИАПФ у больных СД является двусторонний стеноз почечных артерий. Это осложнение нужно иметь в виду у больных СД 2 типа с генерализованным атеросклерозом.

**Антагонисты кальция** не оказывают неблагоприятного воздействия на углеводный и липидный обмен и широко применяются у больных СД и АГ. Предпочтение следует отдавать АК группы верапамила и дилтиазема, которые обладают способностью уменьшать протеинурию. Можно назначать также дигидропиридиновые АГ пролонгированного действия (амлодипин, фелодипин, исрадипин и др.). Нифедипин короткого действия может оказывать неблагоприятное воздействие на сердце (синдром обкрадывания и аритмогенный эффект) и почки, усиливая протеинурию.

**Препараты центрального действия.** Центральные симпатолитики, вызывают гипотензивный эффект, главным образом, за счет снижения активности симпатической нервной системы. В настоящее время препараты первого (резерпин, метилдопа) и второго



**Рис. 1.** Необходимость применения ИАПФ и АРА II у больных АГ и сахарным диабетом.

(клонидин, гуанфацин) поколений имеют ограниченное применение, что обусловлено развитием побочных реакций, таких как головокружение, сонливость, сухость во рту.

Необходимо обратить внимание, что метилдопа остается препаратом первого ряда для лечения АГ у беременных женщин, поскольку его безопасность для эмбриона и плода доказана многолетними наблюдениями за детьми, матери которых получали препарат во время беременности [3,21].

Третье поколение препаратов центрального действия – селективные агонисты имидазолиновых рецепторов моксонидин (Моксогамма®) в таблетках по 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг и рилменидин в таблетках по 1 мг.

В основе антигипертензивного действия моксонидина и рилменидина лежит специфичность в отношении имидазолиновых рецепторов нейронов, расположенных в вентролатеральных ядрах продолговатого мозга. Снижая активность симпатической нервной системы, агонисты имидазолиновых рецепторов снижают АД и уменьшают ЧСС. Антигипертензивное действие этих препаратов сопровождается также дополнительными эффектами, связанными со стимуляцией имидазолиновых рецепторов в тканях почек, надпочечников, поджелудочной железы, жировой ткани и каротидных клубочков.

Благоприятные фармакологические эффекты моксонидина и рилменидина делают их полезными как при монотерапии, так и в составе комбинированной терапии АГ у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Это обусловлено тем, что в основе действия этих препаратов лежит снижение активности симпатической нервной системы, играющей немаловажную роль в патогенезе АГ, особенно у больных СД 2 типа с выраженной инсулинрезистентностью, поскольку гиперинсулинемия сама по себе сопровождается симпатической активацией. С другой стороны, имеет значение благоприятный метаболический профиль агонистов имидазолиновых рецепторов, их способность положительно влиять на обмен глюкозы и липидов. Важное клиническое значение имеет тот факт, что агонисты имидазолиновых рецепторов оказывают благоприятное влияние на метаболизм углеводов и липидов, ослабляют инсулинорезистентность и улучшают толерантность к глюкозе, а также снижают плазменные уровни триглицеридов и холестерина [4,15,18].

**Моксонидин** в суточной дозе от 0,2 до 0,6 мг и **рилменидин** в суточной дозе 1 мг обладают высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью. Антигипертензивное действие продолжается до 24 час., что позволяет назначать их 1 раз в день. Антигипертензивный эффект усиливается при

сочетании с малыми дозами тиазидных диуретиков и блокаторами РААС [15].

Моксонидин и рилменидин в отличие от клонидина и других агонистов  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов **обладают хорошим спектром переносимости**. Они обладают слабым сродством к  $\alpha_2$  – адренорецепторам, стимуляция которых обуславливает такие побочные реакции, как седативный эффект и появление сухости в рту.

В соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК агонисты имидазолиновых рецепторов рекомендуются как один из компонентов комбинированной терапии для длительного лечения АГ у больных ожирением, сахарным диабетом и метаболическим синдромом [3].

**Тиазидные диуретики** (гидрохлортиазид) обладают спектром нежелательных метаболических эффектов: нарушают толерантность к углеводам, повышают инсулинрезистентность, обладают гиперлипидемическим эффектом. Нарушение толерантности к углеводам появляется через 2-3 года от начала постоянного лечения этими препаратами. При назначении этих препаратов больным СД возможно потребуются коррекция дозы сахароснижающих средств. Кроме того, тиазидные диуретики ухудшают фильтрационную функцию почек, снижая скорость клубочковой фильтрации. Малые дозы гидрохлортиазида (6,25-25 мг) не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен, что позволяет их безопасно комбинировать с другими антигипертензивными лекарственными средствами у больных СД, в том числе и в составе фиксированных комбинаций [15,21].

**Тиазидоподобные** диуретики (индапамид, индапамид ретард) не влияют на углеводный и липидный обмен, что делает безопасным их прием у больных СД. Индапамид в средней терапевтической дозе действует как гипотензивный препарат за счет сосудорасширяющего эффекта и не оказывает диуретического действия. Он при длительной терапии не влияет на углеводный и липидный обмен, не ухудшает функцию почек и даже способен снижать микроальбуминурию, что делает его безопасным для лечения АГ у больных СД.

**Бета-адреноблокаторы (БАБ)**. Высокая эффективность применения данной группы у больных АГ для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний ограничена их неблагоприятным метаболическим действием на углеводный и липидный обмен.

Современные рекомендации по ведению больных АГ ограничивают использование БАБ в качестве препаратов 1-й линии у больных АГ с множественными метаболическими факторами риска, включая абдоминальное ожирение, нарушенную толерантность к глюкозе. Неблагоприятные метаболические эффекты связаны с блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов. В связи с этим больным с СД могут назна-

**Таблица 2**  
**Нефропротекция и влияние на смертность ИАПФ и АРА II у больных АГ и СД**

Исход	ИАПФ (36 исследований)	АРАII (4 исследования)
Терминальная ХПН	-36%	-22%
Удвоение уровня креатинина	-40%	-21%
Прогрессия от микро- до макроальбуминурии	-55%	-51%
Регресс от микро- до нормоальбуминурии	3,4x	1,4x
Смертность	-21%	-1%

Strippoli GF et al, BMJ;2004;828-836

чаться только БАБ, обладающие высокой кардиоселективностью.

Теоретические предпосылки о потенциальных преимуществах кардиоселективных БАБ у больных с метаболическим синдромом, сделанные на основании экспериментальных данных, были подтверждены клиническими исследованиями [10,12]. В частности в крупнейшем исследовании *UKPDS* (U.K. Prospective Diabetes Study Group), включавшем 1148 больных сахарным диабетом, было показано, что у больных СД 2-го типа, страдающих АГ, кардиоселективный БАБ атенолол существенно улучшает прогноз жизни, не уступая в этом отношении ингибитору АПФ – каптоприлу [24].

БАБ представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных препаратов, внутри которой имеются значимые различия в фармакокинетике и фармакодинамике, касающиеся двух основных показателей – кардиоселективности и липофильности.

Общим свойством всех БАБ является конкурентный антагонизм в отношении  $\beta_1$ -адренергических рецепторов. Наряду с блокадой  $\beta_1$ -адренергических рецепторов БАБ могут блокировать и  $\beta_2$ -адренорецепторы. Препараты, применяемые для длительной терапии АГ, удобно разделить на следующие группы в зависимости от  $\beta_1$ -адреноселективности, а также наличия или отсутствия дополнительных вазодилатирующих свойств:

1. БАБ без вазодилатирующих свойств:
  - а) неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.);
  - б)  $\beta_1$ -селективные (атенолол, бетаксол, бисопролол, метопролол и др.).
2. БАБ с вазодилатирующими свойствами:
  - а) неселективные (карведилол, буциндолол, пиндолол, лабетолол и др.);
  - б)  $\beta_1$ -селективные (небиволол, целипролол и др.).

Особое место среди БАБ занимает бисопролол (Бисогамма®), который обладает высокой кардиоселективностью, превосходящей метопролол, что было показано в работе К. Vrixius с соавторами. Если принять способность блокировать  $\beta_1$ -рецепторы у карве-

дилота за 1, то для метопролола этот показатель составит 6, для бисопролола – 21 [5]. Также, будучи амфифильным, то есть растворяющимся как в жирах, так и в воде, бисопролол имеет два пути элиминации – почечную экскрецию и печеночный метаболизм. Это обеспечивает большую безопасность применения у больных с сопутствующими поражениями печени и почек, пожилых больных, а также низкую вероятность лекарственного взаимодействия.

По антигипертензивному эффекту бисопролол не только не уступает другим БАБ, но по ряду показателей превосходит их. Так, в исследовании *BISOMET* было показано, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень систолического АД и частоту сердечных сокращений при физической нагрузке [8]. Эффективность бисопролола по снижению сердечно-сосудистого риска в сочетании с отсутствием негативного воздействия на показатели углеводного обмена доказаны в крупных рандомизированных клинических исследованиях, в числе которых и такие известные как *CIBIS-II* (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), *TIBBS* (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study), *DECREASE-IV* и др. [2,6,17,25].

Важно отметить, что бисопролол обладает хорошим профилем безопасности. Практически все исследователи отмечают хорошую переносимость бисопролола, в т.ч. при сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом. Он практически не влияет на такие показатели, как уровень гликозилированного гемоглобина, уровень глюкозы натощак, не вызывает изменений липидного спектра крови у больных СД и при этом не требуется коррекции доз сахароснижающих средств [6].

Возможность принимать препарат один раз в сутки способствует более высокой приверженности пациентов к лечению. При АГ бисопролол может применяться не только в виде монотерапии, но и в сочетании с другими антигипертензивными препаратами.

**В связи с важностью достижения быстрого и стойкого контроля АД** большинству больных АГ в сочетании с СД для достижения целевого АД требуется **комбинированная терапия** и руководства, основывающиеся на подходах стратификации риска, рассматривают именно комбинированную терапию как вариант фармакологического лечения первой линии. У многих пациентов монотерапия показала свою неэффективность или более позднее достижение контроля

АД, что значительно повышает частоту возникновения инфарктов, инсультов и смертельных исходов.

Учитывая два обстоятельства – высокую тканевую активность ренин-ангиотензиновой системы и высокую солечувствительность больных СД, наиболее эффективной антигипертензивной терапией является комбинация ИАПФ и тиазидоподобного диуретика. Результаты исследования *ADVANCE* показали, что дополнительное назначение комбинации периндоприла и индапамида больным СД 2 типа приводят к снижению общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 18%, сердечно-сосудистых осложнений – на 14%, почечных осложнений – на 21% [23].

Наличие микроальбуминурии у больных СД 1 и 2 типов является показанием для антигипертензивной терапии, вызывающей блокаду РААС независимо от уровня АД, т.е. назначения АРА II или ИАПФ, в том числе в сочетании с тиазидоподобными диуретиками в малых дозах [21].

При недостаточной эффективности монотерапии ИАПФ (или АРА) к терапии следует добавить диуретик с учетом скорости клубочковой фильтрации (КФ):

– при КФ более 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> – тиазидный,

– при КФ менее 30 мл/мин – петлевой.

Комбинированная антигипертензивная терапия больных СД, включающая ИАПФ или АРА и тиазидный/тиазидоподобный диуретик, требует регулярного контроля КФ и уровня калия в сыворотке.

### Заключение

Таким образом, больные АГ, страдающие СД, относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Профилактика развития ССО у этой группы больных требует комплексной фармакотерапии, включающей лекарственные средства, доказавшие свою эффективность в отношении сердечно-сосудистого риска и не ухудшающие течение сахарного диабета. Важное место среди них занимают БАБ, одним из которых является бисопролол (Бисогамма®) – высокоселективный препарат, имеющий уникальные гидро-липофильные свойства, длительный период полувыведения и связанный с этим удобный однократный режим дозирования. Благоприятный профиль безопасности и отсутствие негативных метаболических воздействий позволяют использовать его в лечении больных АГ в сочетании с сахарным диабетом для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

### Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (2-е издание) Москва 2006 г.
2. Мычка В.Б., Сергиенко В.Б., Горностаев В.В. и др. Влияние терапии бисопрололом на перфузию головного мозга у больных с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. Прил. к Consilium Medicum 2003 т. 09; №5.
3. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ). Системные гипертензии 2006(8); 2.
5. Brixius K. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium // British Journal of Pharmacology 2001;133: 1330–1338
6. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet 1999; 353: 9-13.
7. Cooper M. The prevalence of hypertension in patients with diabetes. In: Hypertension and diabetes (Ed. Mogensen CE). Lippincott Williams & Wilkins, London, 2003, 3–9.
8. Haasis R, Bethge H Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // Eur Heart J 1987; 8: 103–113.
9. Haffner M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // N. Engl. J. Med., 1999, 339, 229–234.
10. Heinemann I., Heise T., Ampudia J. et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity // Europ. Heart J. 1995; 25: 595–600.
11. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K et al. San Antonio Heart Study National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study // Circulation. 2004 Sep 7;110(10):1251-7.
12. Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G. et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics // J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8: Suppl 11: S96–9.
13. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. May 23, 2009;338: b1665.
14. Parving H–H. Hypertension and diabetes: the scope of the problem // Blood pressure 2001; 10 (Suppl 2): 25–31.
15. Pater C, Bhatnagar D, Berrou J. P. et al. A novel approach to treatment of hypertension in diabetic patients – a multicenter, double-blind, randomized study comparing the efficacy of combination therapy of Eprosartan versus Ramipril with low-dose Hydrochlorothiazide and Moxonidine on blood pressure levels in patients with hypertension and associated diabetes mellitus type 2 – rationale and design [ISRCTN55725285] // Curr Control Trials Cardiovasc Med. 2004; 5(1): 9.
16. Rydén Lars, Standl E. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. Eur Heart J 2007 Suppl 9 (suppl C): 30–74
17. Schouten O., Poldermans D., Visser L. et al. Fluvastatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study // Am Heart J. 2004; Dec; 148: 6: 1047–52.
18. Sharma A M, Wagner T and Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study // J Human Hypertension 2004; 18: 669–675.
19. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease // An Update Hypertension 2001; 37: 1053–1059.
20. Stamler J., Vaccaro O., Neaton JD, et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Diabetes Care 1993; 16: 434–444.
21. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. American Diabetes Association // Diabetes Care 2009; Vol.32, Suppl1, S13-60.
22. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1575-85
23. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes // N Engl J Med. June 12, 2008;358:2560-72.
24. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39 // Br Med J 1998; 317: 713-720.
25. Von Arnim T Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine // J Am Coll Cardiol 1995;25:231-8

### Abstract

*The patients with arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) are at high risk of cardiovascular events. The modern pharmacotherapy potential in patients with AH and DM is reviewed. The evidence base for various antihypertensive classes in cardiovascular event prevention among these patients is analysed.*

**Key words:** Arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular event prevention, beta-adrenoblockers.

Поступила 15/02 – 2011

© Коллектив авторов, 2011  
Тел: (499) 248-77-06

[Морозова Т.Е. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор, зав.кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Андрущишина Т.Б. – к.м.н., доцент, кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии].

## ОЦЕНКА КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕРКАНИДИПИНОМ

*J Tisairé-Sánchez<sup>1</sup>, J Romá<sup>2</sup>, I Camacho-Azcargorta<sup>3</sup>, J Bueno-Gómez<sup>1</sup>, J Mora-Maciá<sup>4</sup>, Angel Navarro<sup>5</sup>*  
 Fundación para la Investigación de la Hipertensión Arterial<sup>1</sup>, Сапаросса; Fundació per l'Estudi de la Hipertensió Arterial als Hospitals Comarcals de Catalunya<sup>2</sup>, Барселона; Servicio de Cardiología, Clínica San José<sup>3</sup>, Валенсия; Unidad de Hipertensión Arterial<sup>4</sup>, Барселона; Recordati España<sup>5</sup>, Мадрид, Испания

### Резюме

*Целью данного многоцентрового проспективного, открытого сравнительного исследования была оценка когнитивной функции у пациентов с гипертензией, получающих среднюю по продолжительности терапию лерканидипином.*

*Страдающим гипертензией пациентам в возрасте 40 лет и старше назначался лерканидипин (10 мг/сут) после 7-10-дневного периода отмыывания. Продолжительность исследования составила 6 месяцев. Уровни артериального давления (АД) измерялись через каждые 4 недели, в соответствии с Шестым докладом Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления (6<sup>th</sup> Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC 6<sup>th</sup> report). При неадекватном контроле АД дополнительно назначался доксазозин, с последующим титрованием дозы. Исходно и через 6 месяцев терапии оценивалась когнитивная функция по валидизированной испанской версии вопросника MMSE (Mini-Mental State Examination) и теста TMT (Trail Making Test).*

*По результатам анализа данных 467 пациентов, средние уровни АД снизились со 154,4/95,3 мм рт. ст. исходно до 134,8/80,7 мм рт. ст. через 6 месяцев лечения. В конце исследования 98% больных получали лерканидипин, 20% – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и 6% – доксазозин. Адекватный контроль АД был достигнут у 68% участников. Показатели MMSE улучшились с 32,35 (2,59) (среднее значение – стандартное отклонение) до 33,25 (2,36) ( $p < 0,0001$ ). У пациентов с хорошим контролем АД показатели MMSE были достоверно выше, чем у больных с неадекватным контролем давления ( $p < 0,05$ ). Эти различия отмечались, начиная с первого месяца терапии.*

*Заключение. Прием антагониста кальция третьего поколения – лерканидипина – в течение 6 месяцев сопровождался улучшением когнитивной функции, особенно у пациентов с хорошим контролем АД. Полученные данные позволяют предположить, что улучшение когнитивной функции может быть обусловлено снижением АД.*

**Ключевые слова:** гипертензия, когнитивная функция, лерканидипин.

Повышенное артериальное давление является одним из ведущих факторов риска развития инсульта и коронарной болезни сердца. Поскольку распространенность гипертензии увеличивается с возрастом, в странах Запада следует ожидать дальнейшего нарастания частоты случаев острых цереброваскулярных осложнений и коронарной болезни сердца. В то же время, появляются все новые доказательства связи гипертензии с деменцией [50] и когнитивными расстройствами [28]. Было доказано, что гипертензия может предшествовать сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [20]. В ряде исследований, опровергнувших полученные ранее данные, была продемонстрирована возможность антигипертензивной терапии замедлять либо предотвращать развитие деменции [21]. Остается открытым вопрос о том, влияет ли характер антигипертензивной терапии на степень улучшения когнитивной функции. Согласно недавно опубликованным результатам исследования SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [34], не наблюдалось каких-либо различий между терапией, включавшей блокаторы рецепторов к ангио-

тензину II, и приемом антигипертензивных препаратов иных классов. На сегодняшний день отсутствуют опубликованные данные исследований, которые бы непосредственно изучали состояние когнитивной функции при лечении антагонистами кальция третьего поколения.

Лерканидипин является вазоселективным дигидропиридиновым антагонистом кальция, который вызывает системную вазодилатацию путем блокады поступления ионов кальция через мембранные кальциевые каналы L-типа. Этот препарат характеризуется высокой липофильностью, медленным началом и большей продолжительностью антигипертензивного действия, по сравнению с другими антагонистами кальция. Кроме того, лерканидипин может обладать антиатерогенной активностью, не связанной с его антигипертензивным эффектом. В двух крупных открытых, не сравнительных исследованиях, куда вошли около 16000 пациентов с мягкой и умеренной гипертензией, наблюдалось достоверное снижение уровней систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) через 12 недель лече-

ния лерканидипином в дозе 10-20 мг/сут [4]. Целью нашего исследования являлось изучение когнитивной функции с помощью двух тестов оценки когнитивных расстройств и психомоторной скорости у пациентов с эссенциальной гипертензией, получающих среднюю по продолжительности терапию лерканидипином — антагонистом кальция третьего поколения.

### Материал и методы

Данное многоцентровое проспективное, открытое сравнительное исследование было выполнено с целью оценки влияния антигипертензивной терапии лерканидипином на когнитивную функцию. Все участники исследования принимали лерканидипин. При недостижении адекватного контроля АД на фоне монотерапии лерканидипином, дополнительно назначались ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и доксазозин. Данное исследование, продолжительность которого составила 6 месяцев, было выполнено в условиях первичного звена здравоохранения.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте 40 лет и старше с впервые диагностированной эссенциальной гипертензией (САД  $\geq 140$  мм рт. ст., ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. у лиц без сахарного диабета; САД  $\geq 135$  мм рт. ст., ДАД  $\geq 85$  мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом) либо с необходимостью коррекции ранее назначенной антигипертензивной монотерапии в связи с недостижением целевых значений АД, согласно критериям Шестого доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления [39]. Критериями исключения были следующие признаки: начатый до включения в исследование прием лерканидипина и/или ИАПФ, и/или доксазозина, симптоматическая гипертензия, клинически выраженные заболевания сердца, органические когнитивные расстройства, концентрация креатинина сыворотки  $> 1,7$  мг/дл, венозная недостаточность нижних конечностей, невозможность выполнения теста MMSE (Mini-Mental State Examination; исходные показатели MMSE  $< 27$  для лиц в возрасте  $\leq 60$  лет и  $< 24$  для пациентов в возрасте  $\geq 61$  лет), а также наличие, по мнению врача-исследователя, любых противопоказаний к назначению лерканидипина. Беременные женщины, кормящие матери и не использующие адекватные методы контрацепции женщины детородного возраста также исключались из исследования. От всех участников было получено письменное информированное согласие.

Уровни САД и ДАД измерялись с помощью сфигмоманометра, в положении пациента сидя, с опорой на спинку стула, после 10 минут отдыха. За уровень АД на клиническом визите принималось среднее зна-

чение, рассчитанное на основании двух отдельных измерений врачом-исследователем (третье измерение АД производилось, если результаты первых двух измерений различались на 5 мм рт. ст.). Контроль давления считался адекватным при уровнях САД  $\leq 140$  мм рт. ст. и ДАД  $\leq 90$  мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета, либо при САД  $\leq 135$  мм рт. ст. и ДАД  $\leq 85$  мм рт. ст. у больных с диабетом [39].

Изучаемый препарат выдавался пациентам на первом визите в клинику. Суточная доза лерканидипина составляла 10 мг (одна таблетка); Znidip<sup>®</sup>, Recordati España, San Sebastián de los Reyes, Madrid). Препарат принимался сразу после завтрака, вместе со стаканом воды. У больных, получавших ранее назначенную антигипертензивную терапию, имел место период отмывания продолжительностью 7-10 дней. Все участники обследовались исходно, а также через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели от начала приема лерканидипина. На каждом визите измерялись уровни АД и частоты сердечных сокращений, а также оценивалась приверженность терапии. На любом клиническом визите к лечению мог быть добавлен второй антигипертензивный препарат (ИАПФ) и, при отсутствии контроля АД, третий препарат (доксазозин). При необходимости выполнялось титрование доз ИАПФ и доксазозина. Доза лерканидипина не менялась на протяжении всего исследования (6 месяцев). Начальная доза доксазозина составляла 2 мг/сут (однократно, на ночь), с последующим увеличением дозы до 8-16 мг/сут при отсутствии адекватного контроля АД. Стандартное лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови, определение сывороточной концентрации глюкозы и уровней электролитов, оценку липидного профиля и показателей функциональной активности печени и почек, выполнялось в начале исследования (1-й визит) и через 6 месяцев терапии (7-й визит). Также рассчитывались значения индекса массы тела (ИМТ). Критерием наличия ожирения был ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Когнитивная функция оценивалась исходно (1-й визит) и по окончании исследования (7-й визит), с помощью вопросника MMSE и теста Trail Making Test A (ТМТ-А) [46]. Вопросник MMSE используется в качестве скрининг-метода для выявления когнитивных расстройств [19], а тест ТМТ-А оценивает внимание, концентрацию и психомоторную функцию. Широко применяемый вопросник MMSE является валидизированным методом скрининга для диагностики нарушений когнитивной функции ([29]. Он позволяет быстро оценить пространственную и временную ориентацию, быстроту ответов, краткосрочную вербальную память, способность к счету, речи и логике. В данном исследовании была использована валидизированная испанская версия MMSE [35]. Следует отметить, что для испанской версии MMSE показатели могут варьировать от 0 до 35. При выполнении теста ТМТ-А пациент должен соединить линиями несколько

Таблица 1

**Изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений на протяжении 6-месячного периода исследования**

Визит	Доля пациентов, получающих			САД, мм рт. ст. <sup>a</sup>	ДАД, мм рт. ст. <sup>a</sup>	ЧСС (уд/мин) <sup>a</sup>
	Лерканидипин	ИАПФ	Доксазозин			
Исходно	0	0	0	154,4 (14,4)	95,3 (6,3)	74,7 (9,1)
15 дней	100	0	0	147,4 (12,1)	91,2 (6,3)	75,3 (8,2)
1 месяц	99	14	0	142,2 (10,7)	87,7 (6,5)	75,2 (8,2)
2 месяца	98	19	3	139,4 (9,5)	85,2 (6,3)	74,8 (7,9)
3 месяца	98	20	4	137,9 (9,5)	83,4 (6,1)	74,7 (7,7)
4 месяца	98	20	6	136,5 (8,8)	82,5 (6,3)	74,6 (7,6)
5 месяцев	98	20	6	135,3 (8,1)	81,6 (5,9)	74,1 (7,4)
6 месяцев	98	20	6	134,8 (8,1)	80,7 (5,5)	74,1 (7,2)

**Обозначения:** а Данные представлены в виде «среднее значение (стандартное отклонение)». ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

пронумерованных точек, распределенных на листе бумаги. Результаты оцениваются по затраченному на выполнение теста времени (в секундах) и по количеству допущенных ошибок. Для исключения улучшения показателей при повторном выполнении тестов MMSE и ТМТ-А, на протяжении всего исследования пациентам не сообщались правильные и неправильные ответы, а также не разъяснялись полученные результаты. Оба теста выполнялись специально обученным исследователем.

**Статистический анализ**

Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Непрерывные данные представлены в виде «среднее значение (стандартное отклонение)». Для оценки динамики количественных показателей и межгрупповых различий использовались методы дисперсионного анализа (ANOVA) для повторных и независимых измерений. Анализ категориальных данных выполнялся с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для независимых выборок и критерия МакНамара для парных выборок. Ассоциация между показателями MMSE и возрастом пациентов, а также ИМТ оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Различия считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ . Анализ данных был выполнен с помощью статистического пакета SAS для Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA).

**Результаты**

Из 544 пациентов, давших согласие на участие в исследовании, 77 (14,1%) были исключены по следующим причинам: исходные показатели MMSE ниже, чем требовалось для включения в исследование (n=66); недостаточная приверженность терапии (n=10); и несоответствие уровней АД критериям включения (n=1). Таким образом, в исследование было включено 467 пациентов (67% мужчин) в возрасте

от 42 до 79 лет (средний возраст –  $61,1 \pm 8,3$  лет). Доля лиц в возрасте старше 60 лет составляла 56%.

По окончании исследования 98,8% пациентов находились на лечении лерканидипином, 20% дополнительно принимали ИАПФ, и 1% – дополнительно доксазозин. Монотерапию лерканидипином получали 78% пациентов, в то время как 20% участников принимали лерканидипин в сочетании с ИАПФ или доксазозин.

Средние уровни АД снизились со 154,4/95,3 мм рт. ст. исходно до 134/80,7 мм рт. ст. через 6 месяцев терапии. Уровни САД и ДАД снизились, соответственно, на 11,8% и 15,2%. Данные различия были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ). Динамика уровней АД на протяжении всего исследования представлена в табл.1. Доля пациентов с адекватным контролем АД составила, в целом, 68,3%. Среди участников моложе 60 лет этот показатель достигал 82,7% по сравнению с 54,9% среди больных в возрасте 60 лет и старше. Следует отметить, что исходные уровни АД были достоверно выше в старшей возрастной группе ( $161,3/94,5$  мм рт. ст. против  $145,3/96,2$  мм рт. ст. у больных моложе 60 лет;  $p < 0,01$ ). Кроме того, доля лиц с адекватным контролем АД была достоверно выше у пациентов без ожирения (ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>), нежели у больных с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) (70,3% против 51,1%, соответственно;  $p < 0,01$ ), а также у участников, получавших монотерапию лерканидипином по сравнению с больными, принимавшими лерканидипин в сочетании с ИАПФ и доксазозин (74,7% против 49,2%, соответственно;  $p < 0,01$ ).

Между 1-м и 7-м визитами не было отмечено достоверной динамики частоты сердечных сокращений и различных лабораторных показателей.

Исходные средние значения MMSE составляли  $32,35 \pm 2,59$  с увеличением на последнем визите до  $33,25 \pm 2,36$  ( $p < 0,0001$ ). По сравнению с исходными показателями, на последнем визите также отмечалось статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) уменьшение вре-

Таблица 2

## Показатели MMSE (Mini-Mental State Examination) в зависимости от достижения адекватного контроля артериального давления

Пациенты без адекватного контроля АД		Пациенты с адекватным контролем АД	
Визит, число пациентов	Показатели MMSE, среднее значение (стандартное отклонение)	Визит, число пациентов	Показатели MMSE, среднее значение (стандартное отклонение)
Исходно, n=467	33,25 (2,36)	Исходно, n=467	33,25 (2,36)
15 дней, n=400	33,23 (2,37)	15 дней, n=16	33,69 (1,91)
1 месяц, n=316	33,12 (2,42)	1 месяц, n=97	33,66 (2,13) <sup>a</sup>
2 месяца, n=236	32,81 (2,59)	2 месяца, n=174	33,82 (1,89) <sup>b</sup>
3 месяца, n=187	32,63 (2,67)	3 месяца, n=224	33,74 (1,95) <sup>b</sup>
4 месяца, n=172	32,47 (2,70)	4 месяца, n=238	33,79 (1,92) <sup>b</sup>
5 месяцев, n=140	32,43 (2,60)	5 месяцев, n=239	33,66 (2,12) <sup>b</sup>
6 месяцев, n=131	32,31 (2,54)	6 месяцев, n=281	33,67 (2,15) <sup>b</sup>

Примечание: <sup>a</sup>  $p=0,48$ , <sup>b</sup>  $p<0,0001$  для сравнений с пациентами с адекватным контролем артериального давления (АД).

мени выполнения теста ТМТ-А ( $76,20 \pm 58,77$  против  $64,14 \pm 38,70$  секунд) и количества ошибок ( $2,82 \pm 2,70$  против  $1,79 \pm 1,36$  соответственно). Кроме того, наблюдалась статистически значимая обратная связь между результатами MMSE и возрастом пациента ( $r=-0,529$ ,  $p<0,001$ ); иными словами, чем моложе был пациент, тем выше были показатели MMSE. По окончании исследования значения MMSE у больных моложе 60 лет были достоверно выше, чем у пациентов 60 лет и старше ( $34,43 \pm 1,37$  против  $32,14 \pm 2,55$ , соответственно;  $p<0,0001$ ). Между показателями MMSE и наличием ожирения не наблюдалось статистически значимой корреляции ( $r=-0,056$ ,  $p=0,25$ ). В то же время, не отмечалось достоверных различий между средними значениями MMSE по окончании исследования в зависимости от характера терапии лерканидипином ( $33,3 \pm 2,41$  для монотерапии против  $33,09 \pm 2,22$  для комбинированной терапии лерканидипином, ИАПФ и доксазозином). Согласно результатам дисперсионного анализа ANOVA, показатели MMSE достоверно различались у пациентов с адекватным и неадекватным контролем АД (табл. 2). Так, у больных с адекватным контролем АД значения MMSE по окончании исследования составляли  $33,67 \pm 2,15$  по сравнению с  $32,31 \pm 2,54$  у пациентов без адекватного контроля давления. У пациентов с неадекватным контролем АД показатели MMSE снизились с  $33,25 \pm 2,36$  исходно до  $32,31 \pm 2,54$  к концу исследования.

## Обсуждение

В данном исследовании было продемонстрировано, что лерканидипин эффективно контролировал АД у 68% пациентов с ранее неконтролируемой гипертензией и у больных на начальных этапах медикаментозной антигипертензивной терапии. Лерканидипин обладал отличным профилем безопасности: по окончании исследования 98% участников продолжали принимать этот препарат. Кроме того, был показан благоприятный эффект 6-месяч-

ной терапии лерканидипином на когнитивную функцию, оцененную с помощью MMSE. Улучшение когнитивной функции было максимальным у пациентов с контролируемым АД, что позволяет предположить наличие связи между снижением давления и улучшением когнитивной функции.

В последние три десятилетия было начато множество лечебно-профилактических программ, направленных на улучшение контроля гипертензии. Тем не менее, в условиях реальной клинической практики контроль АД достигается лишь у небольшой части пациентов с гипертензией. Согласно результатам анализа трендов с 1993 г. до настоящего времени, стандартизованная по возрасту частота инсульта несколько увеличилась, темп снижения частоты коронарной болезни сердца замедлился, а частота сердечной недостаточности и прогрессирующей почечной недостаточности возросла. В конце 1990-х гг. показатели строгого контроля АД были ниже 30%, достигая 27% в США (American Heart Association, 1998), 24% – во Франции (Chamontin et al. 1998), 16% – в Канаде [27], 6% – в Великобритании [10] и 16,3% – в Испании [9]. Тем не менее, в последние годы ситуация несколько улучшилась в результате внедрения в клиническую практику новых, более безопасных антигипертензивных препаратов, а также повышения информированности врачей и населения о важности адекватного контроля АД. К сожалению, на сегодняшний день контроль АД остается неадекватным более чем у половины больных с гипертензией.

В нашем исследовании было показано, что 6-месячная терапия дигидропиридиновыми антагонистами кальция третьего поколения (в частности, лерканидипином) позволяет добиться контроля АД у 68,3% пациентов. Эти значения существенно превышают среднюю частоту контроля АД для других режимов антигипертензивной терапии. Следует отметить, что по окончании нашего исследования на монотерапии лерканидипином находились 78% пациентов, среди которых контроль АД был достиг-

нут у 74,7%. Несмотря на общеизвестную проблематичность контроля давления у больных с гипертензией и ожирением, частота контроля АД в этой группе участников нашего исследования составляла 51%. Данные показатели контроля давления можно расценить как относительно высокие, особенно если учесть, что при длительной терапии ожирения снижение веса не достигается в 80% случаев. Кроме того, важно подчеркнуть, что среди больных моложе 60 лет контроль АД был достигнут у 82,7%, в то время как у пациентов 60 лет и старше этот показатель составлял 54,9% (вероятно, в связи с более высокими исходными уровнями САД в старшей возрастной группе участников).

В последнее время появляются все новые доказательства того, что повышенное артериальное давление может способствовать нарушению когнитивной функции и развитию деменции [30,23,25]. Тем не менее, остается открытым вопрос о механизмах, связывающих повышение давления с когнитивными расстройствами и депрессией. По результатам анализа данных 12-15 лет наблюдения за участниками Framingham Study, у лиц с повышением САД и ДАД, которые не получали антигипертензивную терапию, в последующем регистрировались нарушения когнитивной функции [16,15]. При стратификации данных согласно возрасту участников, было показано, что у не страдавших изолированной систолической или диастолической гипертензией лиц старше 75 лет наблюдались лучшие показатели когнитивной функции. При анализе данных 20-летнего наблюдения была продемонстрирована выраженная связь между когнитивной дисфункцией и нелеченной гипертензией по сравнению с группой, получавшей антигипертензивное лечение. Данные 25-летнего наблюдения за участниками Honolulu Study подтвердили связь между повышением систолического АД в среднем возрасте и последующими когнитивными нарушениями [30]. В основе ассоциации между повышением уровней систолического и пульсового давления и расстройствами когнитивной функции может лежать атрофия тканей головного мозга [13] – в частности, его белого вещества. Таким образом, можно предположить, что снижение АД при назначении антигипертензивной терапии будет способствовать предупреждению развития либо клиническому проявлению нарушений когнитивной функции и деменции. Одним из первых крупных исследований, оценивавших влияние антигипертензивной терапии на когнитивную функцию, было исследование SHEP, которое изучало систолическую гипертензию у лиц пожилого возраста. В данном исследовании не было отмечено как положительного, так и отрицательного эффекта приема антигипертензивных лекарственных средств на состояние когнитивной функции [3]. Тем не менее, в выполненном позднее исследовании Syst-Eur, также

изучавшем систолическую гипертензию у пожилых, но отличавшемся по характеру лечения, был продемонстрирован благоприятный эффект антигипертензивной терапии в отношении когнитивной функции [20]. У пожилых лиц, исходно не страдавших деменцией, лечение систолической гипертензии снижало риск развития деменции и болезни Альцгеймера. В исследовании Kungsholmen Study [57] антигипертензивная терапия ассоциировалась со снижением частоты последующего развития деменции. В исследовании Rotterdam Study, в которое вошли более 7000 пожилых пациентов с гипертензией, отмечалось 30%-е снижение риска деменции, особенно сосудистого типа, у получавших антигипертензивную терапию участников [26]. Это снижение, тем не менее, не было статистически достоверным, в отличие от результатов, полученных в исследованиях Syst-Eur и Kungsholmen [20,57]. По-видимому, антигипертензивная терапия связана с уменьшением повреждения белого вещества головного мозга, особенно в подкорковых и паравентрикулярных областях [33,14]. Поражение данных областей может лежать в основе развития когнитивных расстройств, хотя точные механизмы этой связи еще предстоит изучить. Не так давно было показано, что снижение артериального давления ассоциируется с нарушением когнитивной функции, в то время как наличие мягкой гипертензии улучшает когнитивную функцию [4,5].

Причинами расхождения результатов ряда вышеупомянутых исследований в отношении положительного влияния антигипертензивной терапии на когнитивную функцию могут быть различия в дизайне исследований, количестве участников, тестах и методиках оценки когнитивной функции и диагностики деменции, а также то, что в большинстве исследований динамика когнитивной функции была дополнительной конечной точкой. Кроме того, определенную роль могли играть различия в характере антигипертензивного медикаментозного лечения. В целом, возможное влияние характера антигипертензивной терапии на состояние когнитивной функции было оценено, по меньшей мере, в 58 клинических исследованиях. В 13 исследованиях, куда вошли более 8000 пациентов, был изучен эффект диуретиков (преимущественно тиазидных) [51,31,47,6,24,11,40,41]. В большинстве этих исследований диуретики назначались совместно с другими препаратами, в то время как влияние монотерапии диуретиками на когнитивную функцию было оценено лишь в относительно небольшом числе исследований. В целом, полученные результаты позволяют считать, что терапия диуретиками не улучшает, но и не ухудшает когнитивную функцию. По данным 19 исследований бета-блокаторов, включивших 13000 участников, прием бета-блокаторов не сопровождался существенными изменениями

когнитивной функции, несмотря на отдельные сообщения о ее незначительном ухудшении при терапии пропранололом и некотором улучшении под действием бета-1-селективных блокаторов. На сегодняшний день считается, что бета-блокаторы не оказывают благоприятного влияния на когнитивную функцию [36,37,55,43,54]. Эффект ИАПФ изучался в 9 исследованиях, более чем у 9000 пациентов с гипертензией. Было отмечено положительное влияние ИАПФ на когнитивную функцию, особенно в отношении когнитивных расстройств сосудистой этиологии, которое было более благоприятным, чем эффект, полученный при применении диуретиков и бета-блокаторов [1,22].

Влияние антагонистов кальция было оценено в 13 исследованиях, включивших около 10000 больных с гипертензией. Как правило, изучаемыми препаратами были дигидропиридиновые антагонисты кальция; верапамил и дилтиазем назначались в относительно небольшом числе исследований [48,32,38,44,42,7]. Наибольший объем данных в отношении эффектов терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция был получен в исследовании Syst-Eur [20]. В частности, было показано, что антагонисты кальция (нитрендипин) улучшают когнитивную функцию и уменьшают частоту развития сосудистой деменции. В то же время, известно, что нифедипин, по сравнению с ателололом, может несколько нарушать показатели обучаемости и памяти у пожилых пациентов с гипертензией [49]. Улучшение когнитивной функции под действием антагонистов кальция, по всей видимости, не уступает таковому для антигипертензивных препаратов других классов [53,21]. Антагонисты кальция способны предотвращать развитие деменции не только у пациентов с гипертензией, но и у лиц с нормальными уровнями АД [38].

Исследования блокаторов рецепторов к ангиотензину II продемонстрировали улучшение когнитивной функции при терапии лозартаном и валсартаном [17, 18, 56, 52]. Тем не менее, в недавно опубликованном исследовании SCOPE не было отмечено улучшения когнитивной функции при лечении кандесартаном [34]. В исследование SCOPE вошли более 5000 страдавших гипертензией пациентов в возрасте старше 70 лет. Состояние когнитивной функции оценивалось по показателям MMSE. Участники рандомизировались в отношении терапии кандесартаном либо приема плацебо, с возможностью дополнительного открытого назначения других антигипертензивных средств (за исключением блокаторов рецепторов к ангиотензину II) для достижения адекватного контроля АД. Дополнительный прием других антигипертензивных препаратов потребовался у 84% больных в группе контроля. В группе кандесартана лишь 25% пациентов принимали изучаемый препарат в виде моно-

терапии. Это затрудняет интерпретацию результатов исследования, согласно которым терапия кандесартаном не приводила к улучшению либо ухудшению когнитивной функции. В нашем исследовании, в котором 98% участников получали лерканидипин, и лишь 2% дополнительно принимали ИАПФ или доксазозин, было отмечено статистически значимое улучшение когнитивной функции, по результатам MMSE, через 6 месяцев терапии. Клиническая значимость полученных результатов обусловлена не только улучшением когнитивной функции как таковым, но и тем, что этот положительный эффект наблюдался уже спустя 6 месяцев лечения, в то время как развитие деменции у больных с гипертензией занимает несколько лет. Лерканидипин является высоко липофильным дигидропиридиновым антагонистом кальция третьего поколения, обладающим выраженной сосудистой селективностью и гораздо большей продолжительностью действия по сравнению с другими антагонистами кальция. Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина была изучена более чем у 16000 пациентов с гипертензией. Благоприятный профиль переносимости этого препарата был подтвержден в условиях реальной клинической практики. Потенциальное антиатерогенное действие лерканидипина может быть основой улучшения когнитивной функции и профилактики когнитивных нарушений, особенно сосудистого типа. Следует отметить, что результаты нашего исследования позволяют лишь предположить возможную роль снижения АД и антиатерогенного действия лерканидипина в отношении улучшения когнитивной функции. Лерканидипин является препаратом выбора при лечении пациентов с гипертензией и когнитивными нарушениями. Этому препарату может быть отдано предпочтение перед другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция, которые также обладают доказанным положительным влиянием на когнитивную функцию.

Таким образом, в нашем исследовании была продемонстрирована эффективность лерканидипина в отношении достижения контроля АД у 68% пациентов с ранее неконтролируемой гипертензией и у больных на начальных этапах медикаментозной антигипертензивной терапии. Хороший профиль безопасности лерканидипина подтверждался тем, что по окончании исследования 98% участников продолжали терапию этим препаратом. Через 6 месяцев лечения лерканидипином отмечалось улучшение когнитивной функции, оценивавшейся по показателям MMSE. Этот благоприятный эффект был более выраженным у пациентов с адекватным контролем АД, что свидетельствует о возможной связи между снижением АД и улучшением когнитивной функции.

Литература

1. Ameiling EH, de Korte DH, Man in't Veld A. 1991. Impact of diagnosis and treatment of hypertension on quality of life: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study of beaxolol // *J Cardiovasc Pharmacol*, 18:752–60.
2. American Heart Association. 1999. Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas: American Heart Association. p 1–9.
3. Applegate WB, Pressels S, Wittes J, et al. 1994. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables: results from the systolic hypertension in the Elderly Program // *Arch Intern Med*, 154:2154–60.
4. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. 2003. Lercanidipine. A review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs*, 63:2449–72.
5. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al for the Investigators of ELYPSE Study. 2002. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice // *The ELYPSE Study. Blood Press*, 11:95–100.
6. Bird AS, Blizzard RA, Mann HT. 1990. Treating hypertension in the older person: an evaluation of the association of blood pressure level and its reduction with cognitive performance // *J Hypertens*, 8:147–52.
7. Bulpitt CJ, Connor M, Schulte M, Fletcher AE. 2000. Bisoprolol and nifedipine retard in elderly hypertensive patients: effects on quality of life // *J Hum Hypertens*, 14:205–12.
8. Chamontin B, Poggi L, Lang T, et al. 1998. Prevalence, treatment, and control of hypertension in the French population: data from a survey on high blood pressure in general practice, 1994 // *Am J Hypertens*, 11:759–62.
9. Coca Payeras A. 1998. Control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 1998. *Hipertensión*, 15:298–307.
10. Colhoun B, Pohhi L, Lang T, et al. 1998. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994 // *J Hypertens*, 16:747–52.
11. Cushman WC, Khatiri I, Materson BJ, et al. 1991. Treatment of hypertension in elderly. Response of isolated systolic hypertension to various doses of hydrochlorothiazide: results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents // *Arch Intern Med*, 151:1954–60.
12. de Leeuw F-E, de Groot JC, Oudkerk M, et al. 2002. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study // *Brain*, 125:765–72.
13. den Heijer T, Skoog I, Oudkerk M, et al. 2003. Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly // *Neurobiol Aging*, 24:307–13.
14. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, et al. 2001. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort // *Neurology*, 56:921–6.
15. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. 1993. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study // *J Clin Epidemiol*, 138:353–64.
16. Farmer ME, Kittner SJ, Abbott RD, et al. 1990. Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham Study // *J Clin Epidemiol*, 43:475–80.
17. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. 2003. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients // *J Hum Hypertens*, 17:781–5.
18. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. 2004. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension // *Eur J Clin Pharmacol*, 59:863–8.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. «Mini-mental-state»: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J Psychiatr Res*, 12:189–98.
20. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. 1998. On behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // *Lancet*, 352:1347–51.
21. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. 2002. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study // *Arch Intern Med*, 162:2046–52.
22. Fridodt-Moeller J, Poulsen DL, Kornerup HJ, et al. 1991. Quality of life, side effects and efficacy of lisinopril compared with metoprolol in patients with mild to moderate essential hypertension // *J Hum Hypertens*, 5:215–21.
23. Glynn RJ, Beckett LA, Bebert LE, et al. 1999. Current and remote blood pressure and cognitive function // *JAMA*, 281:1438–45.
24. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, et al. 1990. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function // *Hypertension*, 15:361–9.
25. Guo Z, Vootanen M, Winblad B, et al. 1999. Low blood pressure and incidence of dementia in a very old sample: dependent on initial cognition // *J Am Geriatr Soc*, 47:723–6.
26. In't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. 2001. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study // *Neurobiol Aging*, 22:407–12.
27. Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, et al. 1997. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens*, 10:1097–102.
28. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. 1998. Hypertension is related to cognitive impairment. A 20-year follow-up of 999 men // *Hypertension*, 31:780–6.
29. Kukull WA, Larson EB, Teri L, et al. 1994. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia // *J Clin Epidemiol*, 47:1061–7.
30. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. 1995. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study // *JAMA*, 274:1846–51.
31. Lasser NL, Nash J, Lasser VI, et al. 1989. Effects of antihypertensive therapy on blood pressure control, cognition and reactivity. A placebo-controlled comparison of prazosin, propranolol and hydrochlorothiazide. *Am J Med*, 23:98–103.
32. Leonetti G, Salvetti A. 1994. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure mood, and cognitive function in elderly hypertensive patients: an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 24: S73–7.
33. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. 1996. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Stroke*, 27:2262–70.
34. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al for the SCOPE Study Group. 2003. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J Hypertens*, 21:875–86.
35. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. 1999. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population // *Med Clin (Barc)*, 112:767–74.
36. Madden DJ, Blumenthal JA, Ekelund LG, et al. 1986. Memory performance by mild hypertensive following beta-adrenergic blockade // *Psychopharmacology*, 89:20–4.
37. Madden DJ, Blumenthal JA, Ekelund LG. 1988. Effects of beta-blockade and exercise on cardiovascular and cognitive functioning // *Hypertension*, 11:470–6.
38. Maxwell CJ, Hogan DB, Elby EM. 1996. Calcium-channel blockers and cognitive function in elderly people: results from the Canadian Study of Health and Aging // *CMAJ*, 61:501–96.
39. National High Blood Pressure Education Program. 1997. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. // *Arch Intern Med*, 157:2413–46.
40. Nikolaus T, Sommer N, Becker C. 2000. Treatment of arterial hypertension with diuretic, beta- and calcium channel blockers in old patients // *Z Gerontol Geriatr*, 33:427–32.
41. Ogihara T, Kuramoto K. 2000. Effect of long-term treatment with antihypertensive drugs on quality of life of elderly patients with hypertension: a double-blind comparative study between a calcium antagonist and a diuretic // *Hypertens Res*, 23:33–7.
42. Ogihara T, Nakagawa M, Ischikawa H, et al. 1992. Effect of manidipine on cognitive function and mood in elderly hypertensive patients // *Blood Press*, 3(Suppl 1):135–9.
43. Palac DM, Cornish R, McDonald W, et al. 1990. Cognitive function in hypertensives treated with atenolol or propranolol // *J Gen Intern Med*, 5:310–18.
44. Palmer A, Fletcher A, Hamilton G, et al. 1990. A comparison of verapamil and nifedipine on quality of life // *Br J Clin Pharmacol*, 30:365–70.

45. Paran E, Anson O, Reuveni H. 2003. Blood pressure and cognitive functioning among independent elderly // *Am J Hypertens*, 16:818–26.
46. Reltan RM. 1959. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage // *Perceptual Motor Skills*, 8:271–6.
47. Schmidt GR, Schuna AA, Goodfriend TL. 1989. Transdermal clonidine compared with hydrochlorothiazide as monotherapy in elderly hypertensive males // *J Clin Pharmacol*, 29:98–103.
48. Scarzella L, Bergamasco B. 1989. Nicardipine in the therapy of arterial hypertension in elderly patients with the psycho-organic syndrome. Report on the results of the clinical study. *Clin Ther*, 130:171–8.
49. Skinner MH, Futterman A, Morrissette D, et al. 1992. Atenolol compared with nifedipine: effect on cognitive function and mood in elderly hypertensive patients // *Ann Intern Med*, 116:615–23.
50. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 1996. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 347:1141–5.
51. Solomon S, Hotchkiss E, Saravay SM, et al. 1983. Impairment of memory function by antihypertensive medication // *Arch Gen Psychiatry*, 40:1109–12.
52. Soma MR, Natali M, Donetti E, et al. 1998. Effect of lercanidipine and its (R)-enantiomer on atherosclerotic lesions induced in hypercholesterolemic rabbits // *Br J Pharmacol*, 125:1471–6.
53. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. 1998. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly // *Arch Intern Med*, 158:1681–91.
54. Steiner SS, Friedhoff AJ, Wilson BL, et al. 1990. Antihypertensive therapy and quality of life: a comparison of atenolol, captopril, enalapril and propranolol // *J Hum Hypertens*, 4:217–25.
55. Steufert S, Depadova A, McGlynn T, et al. 1988. Impact of beta-blockade on complex cognitive functioning // *Am Heart J*, 116:311–15.
56. Tedesco MA, Ratti G, Mannella S, et al. 1999. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients // *Am J Hypertens*, 12:1130–4.
57. Vitanen M, Guo Z, Zhu L, et al. 1998. Influence of diuretics on the occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years or older // *Neurobiol Aging*, 19: S246.

### Abstract

*The aim of this longitudinal, open-label, comparative, multi-centre study was to assess cognitive function in hypertensive patients receiving mid-term treatment with lercanidipine.*

*Hypertensive patients aged 40 years or older were treated with lercanidipine (10 mg daily) after 7–10 days washout period. The duration of the study was 6 months. Blood pressure (BP) was measured every 4 weeks (JNC 6<sup>th</sup> report). In patients with inadequate BP control, doxazosin was added and up-titrated. At baseline and after 6 months of treatment, cognitive function was evaluated using the Spanish validated version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Trail Making Test (TMT).*

*In the study population of 467 patients, BP decreased from 154,4/95,3 mmHg at baseline to 134,8/80,7 mmHg at 6 months. At the end of the study, 98% of patients were receiving lercanidipine, 20% – an angiotensin-converting enzyme inhibitor, and 6% – doxazosin.*

*Adequate BP control was obtained in 68% of patients. The mean (standard deviation) MMSE scores improved from 32,35 (2,59) to 33,25 (2,36) ( $p < 0,0001$ ). Patients with good BP control scored significantly better than those with inadequate BP control ( $p < 0,05$ ), which was already observed at the first month.*

*Conclusion: The third-generation calcium channel antagonist, lercanidipine, improved cognitive function after 6 months of treatment especially in patients with good BP control, suggesting that improvements in cognitive function may be associated with a decrease in BP.*

**Key words:** Hypertension, cognitive function, lercanidipine.

*Поступила 15/02 – 2011*

## ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ БЕТА-БЛОКАТОРАМИ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЙ СТАТУС. ЭФФЕКТЫ КУРЕНИЯ

*Vyssoulis G. P., Marinakis A.G., Aznaouridis K. A., Karpanou E. A.\*, Arapogianni A. N., Cokkinos D. V.\*, Stefanadis C. I.*  
 First Cardiology Department of Athens University, Hippokration Hospital, Афины, Greece; \*the First Department of Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Centre, Афины, Греция

### Резюме

*Несмотря на общеизвестную важную роль β-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, влияние вазодилатирующих β-блокаторов на функцию эндотелия и протромботический статус остается недостаточно изученным.*

*В данное исследование вошли 550 пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией. На фоне терапии целипрололом (n=171), карведилолом (n=179) либо небивололом (n=200) было достигнуто сопоставимое снижение уровней артериального давления. Исходно и через 6 месяцев от начала терапии измерялись плазменные уровни фибриногена и гомоцистеина, а также сывороточные уровни ингибитора активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1).*

*Три изученных препарата отличались по своему воздействию на уровни гомоцистеина ( $p < 0,00001$ ) и фибриногена ( $p = 0,00003$ ), но не PAI-1 ( $p = NS$ ). Среди курящих пациентов препараты достоверно различались по своему влиянию на уровни всех трех изучаемых параметров ( $p = 0,0002$  для фибриногена;  $p = 0,001$  для PAI-1;  $p = 0,006$  для гомоцистеина). Среди некурящих больных препараты различались лишь по влиянию на уровни гомоцистеина ( $p = 0,00003$ ). По сравнению с некурящими участниками, у курящих наблюдалось более выраженное снижение уровней фибриногена ( $p = 0,002$ ), PAI ( $p = 0,0009$ ) и гомоцистеина ( $p < 0,0001$ ). Снижение уровней этих трех показателей на фоне терапии небивололом было достоверно более выраженным у курящих больных по сравнению с некурящими ( $p = 0,0001$ ,  $p = 0,003$  и  $p = 0,003$  соответственно). При лечении целипрололом и карведилолом различия между курящими и некурящими пациентами достигали статистической значимости лишь в отношении снижения уровня гомоцистеина ( $p = 0,00003$  и  $p = 0,01$  соответственно).*

*У курящих пациентов с гипертензией терапия небивололом приводила к достоверному снижению уровней PAI-1, фибриногена и гомоцистеина. Прием целипролола также сопровождался достоверным, хотя и менее выраженным, снижением этих параметров. Аналогичного благоприятного эффекта при терапии карведилолом отмечено не было. Среди некурящих больных уровни гомоцистеина достоверно снижались при приеме небиволола. Полученные результаты позволяют предположить, что при выборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать статус курения пациента.*

**Ключевые слова:** гипертензия, бета-блокаторы третьего поколения, функция эндотелия, протромботический статус, курение.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска атеросклеротической патологии, в частности, коронарной болезни сердца и инсульта. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе неблагоприятного действия гипертензии на сердечно-сосудистую систему, остаются недостаточно изученными.

Хорошо известна важная роль β-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как коронарная болезнь сердца, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. По последним данным, вазодилатирующие β-блокаторы третьего поколения обладают не только β-блокирующей активностью, но и дополнительными благоприятными сердечно-сосудистыми эффектами [1]. Согласно результатам недавно выполненных исследований, β-блокаторы третьего поколения способствуют нормализации нарушенной функции эндотелия и умень-

шению выраженности окислительного стресса [2, 3]. В частности, было продемонстрировано, что за счет своих уникальных свойств, отсутствующих у других представителей класса β-блокаторов, небиволол увеличивает биодоступность оксида азота (nitric oxide, NO) и улучшает эндотелиальную функцию [4].

В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается характерным признаком артериальной гипертензии и других факторов сердечно-сосудистого риска [5]. Сосудистый эндотелий представляет собой метаболически активный паракринный орган, играющий ключевую роль в регуляции тромбообразования, сосудистого тонуса, адгезии лейкоцитов, функции тромбоцитов и гладких миоцитов сосудов. Нарушение функции эндотелия коронарных и периферических сосудов ассоциируется с повышением частоты сердечно-сосудистых осложнений [6], по-видимому, за счет нарушения баланса между факто-

рами тромбообразования и фибринолиза. Оптимальный контроль артериального давления (АД) у больных с гипертензией не всегда приводит к нормализации эндотелиальной функции. Препараты, сопоставимые по своим гипотензивным эффектам, могут отличаться по влиянию на выраженность эндотелиальной дисфункции, характерной для пациентов с гипертензией [7].

Несмотря на то, что у пациентов с гипертензией артериальные сосуды подвергаются постоянной нагрузке повышенным давлением, большинство осложнений гипертензии имеет тромботический, а не геморрагический характер. В настоящее время активно изучается протромботический и гиперкоагуляционный статус, сопутствующий АГ [8]. Особое внимание уделяется роли ряда биохимических параметров в эндотелиальных механизмах фибринолиза и прогрессировании атеросклеротической патологии.

Эти биохимические показатели включают в себя, прежде всего, фибриноген, ингибитор активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) и гомоцистеин (ГЦ). При АГ наблюдается достоверное повышение уровней этих параметров [9, 10]. Известно, что повышение уровней фибриногена, PAI-1 и ГЦ отмечается при нарушении нормальной функции эндотелия. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе связи между повышением уровней данных параметров и увеличением сердечно-сосудистого риска, остаются недостаточно изученными.

В частности, вплоть до настоящего времени не был исследован прямой эффект антигипертензивной терапии вазодилатирующими  $\beta$ -блокаторами третьего поколения на эндотелиальную функцию, оцениваемую по уровням PAI-1, фибриногена и ГЦ. По нашему мнению, эти препараты способны обладать положительным и, возможно, различающимся действием на уровни PAI-1, фибриногена и ГЦ. Известно, что курение, широко распространенное среди больных с гипертензией, связано с эндотелиальной дисфункцией, протромботическим статусом и повышением сердечно-сосудистого риска [11, 12]. В связи с этим, нами была выполнена дополнительная оценка эффектов терапии вазодилатирующими  $\beta$ -блокаторами третьего поколения в зависимости от статуса курения пациентов.

### Методы

Скрининг был выполнен у 853 пациентов с неосложненной эссенциальной гипертензией, без противопоказаний к назначению  $\beta$ -блокаторов. У всех участников было получено информированное согласие. Для исключения больных с симптоматической гипертензией проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование. Из исследования исключались пациенты с острыми или хроническими воспалительными заболеваниями, эндокринной

патологией, сахарным диабетом, почечной недостаточностью (креатинин  $>1,5$  мг/дл), хронической обструктивной болезнью легких либо иной патологией легких, онкологическими заболеваниями, инсультом, сердечной недостаточностью или коронарной болезнью сердца в анамнезе, синусовой брадикардией ( $<55$  уд/мин) или тахикардией ( $>100$  уд/мин), желудочковыми нарушениями сердечного ритма и проводимости, выраженным ожирением (индекс массы тела, ИМТ  $>36$  кг/м<sup>2</sup>), недостаточной приверженностью терапии и связанными с лечением побочными эффектами. После двухнедельного периода отмывания, уровни АД регистрировались на трех клинических визитах, с недельными интервалами. На каждом визите уровни систолического и диастолического АД измерялись в положении сидя, с помощью ртутного сфигмоманометра. На основании трех измерений, выполненных с минутным интервалом, рассчитывалось среднее значение АД.

Все пациенты, включенные в исследование, отвечали на монотерапию  $\beta$ -блокаторами (уровень диастолического АД  $<90$  мм рт. ст., либо снижение исходного уровня диастолического АД на  $>10$  мм рт. ст.). Для достижения целевых значений АД 30% больных потребовалось удвоение дозы  $\beta$ -блокатора, и 20% пациентов был дополнительно назначен гидрохлортиазид (ГХТ – 12,5 мг/сут). Больные, которым для достижения целевого АД требовалось назначение третьего антигипертензивного препарата, исключались из исследования.

Таким образом, в исследование вошли 550 пациентов (302 мужчины, 248 женщин; средний возраст – 55,0 лет). Доля курящих больных достигала 32,9%. Все участники рандомизировались в отношении 6-месячной антигипертензивной терапии  $\beta$ -блокаторами – целипрололом (200 мг), карведилолом (12,5 мг) либо небивололом (5 мг один раз в сутки).

Демографические и клинические характеристики больных в каждой из групп терапии представлены в табл. 1. Все три группы были сопоставимы ( $p=NS$ ) по возрасту, ИМТ и отношению объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). Доля женщин была сходной в группах карведилола и небиволола, в то время как в группе целипролола женщины составляли большинство пациентов. Доля участников, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, была недостоверно выше в группе целипролола. У остальных пациентов гипертензия была впервые диагностирована на этапе включения в исследование, либо имел место немедикаментозный этап лечения АГ (изменение образа жизни). Распространенность курения и нарушения толерантности к глюкозе (сывороточный уровень глюкозы 126–200 мг/дл через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы) была выше в группе целипролола.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики участников исследования

	Целипролол	Карведилол	Небиволол
n (М/Ж)	171 (81/90)	179 (106/73)	200 (115/85)
Возраст (лет)	55,1±10,2	55,1±12,5	54,6±12,6
Предшествующая лекарственная терапия (%) *	57,3	49,7	51
Систолическое АД (мм рт. ст.)	162,7±9,9	162,8±13,8	163,3±13,1
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	103,4±5,0	102,6±6,8	102,4±6,1
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	27,8±3,8	28,0±4,0	28,1±3,6
Отношение ОТ/ОБ	0,848±0,074	0,855±0,067	0,863±0,059
НТГ (%)	17,5	15,6	15,5
Сахарный диабет (%)	3,5	4,5	6,0
Ожирение (%) †	53,8	58,7	55,5
Увеличение отношения ОТ/ОБ (%) ‡	35,7	29,1	42,5
Курение (%)	39,2	29,6	30,5

**Примечания:** \* прием антигипертензивных препаратов до включения в исследование; † индекс массы тела >27; ‡ увеличение отношения ОТ/ОБ (объем талии / объем бедер) >0,9 у мужчин и >0,8 у женщин. АД – артериальное давление; М/Ж – мужчины / женщины; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

Распространенность ожирения (ИМТ>27) была выше в группе карведилола, несмотря на относительно небольшую долю больных с центральным ожирением. Межгрупповые различия по распространенности ожирения и центрального ожирения не достигали статистической значимости.

Уровни фибриногена, PAI-1 и ГЦ измерялись натощак, исходно и через 6 месяцев от начала терапии. Плазменная концентрация фибриногена определялась нефелометрическим методом (BN II, Dade Behring, Марбург, Германия; минимальный определяемый уровень – 30 мг/дл; коэффициенты внутриклассовой и межклассовой вариации (КВВ, КМВ) – 2,7% и 2,6%, соответственно). Уровни ГЦ плазмы определялись с помощью метода micro-ELISA (AXSYM, Abbott, Осло, Норвегия; минимальный определяемый уровень 0,80 μмоль/л; КВВ – 2,1%, КМВ – 2,2%). Сывороточная активность PAI-1 оценивалась хромогенным методом (BCT, Dade Behring; минимальный определяемый уровень 0,5 МЕ/мл; КВВ <4%, КМВ – 3–6%).

Средние значения и стандартные отклонения показателей, измеренных исходно и по окончании терапии, сравнивались с помощью парного *t*-критерия Стьюдента. Сравнения между группами терапии, а также между курящими и некурящими пациентами выполнялись с использованием методов дисперсионного анализа. Различия считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ . Анализ данных был выполнен с помощью статистического пакета SPSS для Windows (версия 10.0; SPSS, Чикаго, Иллинойс).

**Результаты**

**Ответ АД на терапию**

Исходные уровни АД были сопоставимыми для всех трех групп вмешательства ( $p = NS$ ; табл. 1). Через

6 месяцев терапии степень снижения АД была сходной во всех группах ( $p = NS$ ). Уровни систолического и диастолического АД снизились со  $163 \pm 10 / 103 \pm 5$  до  $127 \pm 9 / 84 \pm 3$  мм рт. ст. в группе целипролола, со  $163 \pm 14 / 103 \pm 7$  до  $127 \pm 9 / 84 \pm 3$  мм рт. ст. в группе карведилола и со  $163 \pm 13 / 102 \pm 6$  до  $126 \pm 9 / 83 \pm 4$  мм рт. ст. в группе небиволола ( $p < 0,001$  для каждой группы).

**Все участники исследования**

Среди всех участников исследования три изучаемых препарата отличались по своему влиянию на уровни ГЦ ( $F = 14,1$ ;  $p < 0,00001$ ) и фибриногена ( $F = 10,75$ ;  $p < 0,00003$ ), но не PAI-1 ( $F = 2,45$ ;  $p = 0,09$ ) (табл. 2). Плазменные уровни ГЦ снизились с 11,93 до 11,71 μмоль/л ( $p = 0,01$ ) в группе целипролола, с 11,39 до 11,26 μмоль/л ( $p = 0,3$ ) – в группе карведилола и с 11,98 до 11,07 μмоль/л ( $p < 0,00001$ ) – в группе небиволола. Уровни фибриногена плазмы изменились с 309 до 299 мг/дл ( $p = 0,001$ ), с 304 до 309 мг/дл ( $p = 0,2$ ) и с 316 до 304 мг/дл ( $p = 0,0002$ ), соответственно. В группах целипролола, карведилола и небиволола уровни PAI-1 изменились, соответственно, с 2,79 до 2,65 МЕ/мл ( $p = 0,003$ ), с 2,71 до 2,73 МЕ/мл ( $p = 0,3$ ) и с 2,94 до 2,79 МЕ/мл ( $p < 0,00001$ ).

**Курящие пациенты**

Среди курящих больных изучаемые препараты различались по своему влиянию на уровни фибриногена ( $p = 0,0002$ ), PAI-1 ( $p = 0,001$ ) и ГЦ ( $p = 0,006$ ) (табл. 2). Максимальное снижение уровней фибриногена (-8,6%) отмечалось в группе небиволола (с 319 до 291 мг/дл;  $p < 0,00001$ ). Терапия целипрололом снижала уровни фибриногена на 4,9% (с 321 до 304 мг/дл;  $p = 0,005$ ), в то время как прием карведилола не оказывал существенного влияния на данный показатель (снижение с 318 до 315 мг/дл;  $p = 0,4$ ). Кроме того, небиволол снижал активность PAI-1 на 9,4% (с 2,94

Таблица 2

Уровни фибриногена (мг/дл), PAI-1 (МЕ/мл) и гомоцистеина (μмоль/л) исходно и по окончании терапии, их изменения (%Δ) на фоне лечения, в зависимости от группы вмешательства и статуса курения

	Целипролол			p	Карведилол			p	Небиволол			p	p (для сравнений между группами)
	Исходно	По окончании терапии	Δ%		Исходно	По окончании терапии	Δ%		Исходно	По окончании терапии	Δ%		
Некурящие пациенты	(n=104)				(n=126)				(n=139)				
Фибриноген	302	295	-1,7±14,6	0,11	298	307	4,9±22,9	0,1	315	309	-0,5±15,6	0,1	0,04
PAI-1	2,54	2,42	-0,8±29,3	0,08	2,64	2,69	3,7±22,1	0,3	2,94	2,83	0,9±33,7	0,006	0,49
ГЦ	11,26	11,32	0,4±8,5	0,3	10,82	10,93	0,9±14,2	0,3	11,57	10,96	-5,7±14,3	0,00004	0,00003
Курящие пациенты	(n=67)				(n=53)				(n=61)				
Фибриноген	321	304	-4,9±9,1	0,005	318	315	2,8±22,3	0,4	319	291	-8,6±11,2	<0,00001	0,0002
PAI-1	3,17	3,00	-5,4±9,4	0,0003	2,86	2,83	0,1±17,7	0,4	2,94	2,68	-9,4±12,9	<0,00001	0,001
ГЦ	12,96	12,30	-6,7±10,9	0,00001	12,74	12,04	-6,4±17,0	0,04	12,92	11,30	-15,2±21,4	<0,00001	0,006
Все пациенты	(n=171)				(n=179)				(n=200)				
Фибриноген	309	299	-3,0±12,8	0,001	304	309	4,3±22,7	0,2	316	304	-3,0±14,9		0,00003
PAI-1	2,79	2,65	-2,6±23,6	0,003	2,71	2,73	2,6±20,9	0,3	2,94	2,79	-2,3±29,3	<0,00001	0,09
ГЦ	11,93	11,71	-2,4±10,1	0,01	11,39	11,26	-1,3±15,4	0,03	11,98	11,07	-8,6±17,3	<0,00001	<0,00001
Сравнение показателей курящих и некурящих пациентов													
Фибриноген				0,09				0,34				0,0001	
PAI-1				0,13				0,21				0,003	
ГЦ				0,00003				0,01				0,003	

Обозначения: ГЦ – гомоцистеин; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) – 1, ингибитор активатора плазминогена-1.

до 2,68 МЕ/мл;  $p < 0,00001$ ). При лечении целипрололом активность PAI-1 снижалась на 5,4% (с 3,17 до 3,00 МЕ/мл;  $p = 0,003$ ), тогда как при терапии карведилолом она существенно не менялась (снижение с 2,86 до 2,83 МЕ/мл;  $p = 0,4$ ). Все три препарата снижали плазменную концентрацию ГЦ у курящих больных: на 15,2% (с 12,92 до 11,30 μмоль/л;  $p < 0,00001$ ) – в группе небиволола, на 6,7% (с 12,96 до 12,30 μмоль/л;  $p = 0,00001$ ) – в группе целипролола и на 6,4% (с 12,74 до 12,04 μмоль/л;  $p = 0,04$ ) – в группе карведилола.

### Некурящие пациенты

У некурящих больных отмечалось различное действие трех изучаемых препаратов на уровни ГЦ ( $F = 10,7$ ;  $p = 0,00003$ ). В группах целипролола и карведилола не наблюдалось существенных изменений плазменной концентрации ГЦ ( $p = 0,3$  для обоих препаратов), в то время как в группе небиволола отмечалось снижение уровней ГЦ на 5,7% (с 11,57 до 10,96 μмоль/л;  $p < 0,00004$ ). Изменения уровней фибриногена и PAI-1 были незначительными ( $p = 0,04$  и  $p = 0,49$ , соответственно).

### Сравнение курящих и некурящих пациентов

Исходные уровни фибриногена, PAI-1 и ГЦ были выше у курящих больных, чем у некурящих участников ( $p < 0,0001$ ; табл. 3). В каждой из групп терапии эти показатели снижались в большей степени среди курящих больных по сравнению с некурящими пациентами ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,0009$  и  $p < 0,00001$ , соответственно). Снижение уровней фибриногена, PAI-1 и ГЦ достигало статистической значимости у курящих ( $p = 0,00008$ ,  $p < 0,00001$  и  $p < 0,00001$ , соответственно). В то же время, среди некурящих больных уровень фибриногена не менялся ( $p = 0,45$ ), а снижение уровней PAI-1 и ГЦ достигало лишь пограничной стати-

стической значимости ( $p = 0,04$  и  $p = 0,03$ , соответственно).

Эффект небиволола в отношении снижения всех трех изучаемых параметров был более выражен у курящих больных, чем у некурящих ( $p = 0,0001$  для фибриногена,  $p = 0,003$  для PAI-1,  $p = 0,003$  для ГЦ). В группах целипролола и карведилола (рис. 1) курящие и некурящие участники отличались лишь по степени снижения уровней ГЦ ( $p = 0,00003$  и  $p = 0,01$ , соответственно) (табл. 2).

### Обсуждение

Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска атеросклероза. Неблагоприятное действие АГ на сердечно-сосудистую систему обусловлено окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и дисбалансом протромботических и фибринолитических факторов. При АГ уменьшается биодоступность эндотелиального NO, что способствует прогрессированию нарушения артериальной эндотелий-зависимой вазодилатации [5]. Окислительный стресс играет важную роль в этом патологическом процессе, поскольку при гипертензии усиливается продукция супероксидного аниона – свободного радикала, нарушающего синтез NO [13]. По последним данным, протромботический статус при АГ может объясняться нарушениями фибринолиза [8].

В нашем исследовании была продемонстрирована ассоциация курения с повышением исходных уровней PAI-1, фибриногена и ГЦ. Кроме того, было показано, что вазодилатирующие β-блокаторы, независимо от степени снижения АД и выраженности β-блокады, оказывали благоприятное действие на эндотелиальную функцию и протромботический статус у больных с гипертензией. Выраженность этого

Таблица 3

Уровни фибриногена, PAI-1 и гомоцистеина исходно и по окончании терапии, их изменения (%Δ) на фоне лечения среди всех участников исследования, в зависимости от статуса курения

	Исходно	По окончании терапии	%Δ	p
<b>Некурящие пациенты (n=369)</b>				
Фибриноген	306	304	1,0±18,4	0,45
PAI-1	2,73	2,67	1,4±28,9	0,04
ГЦ	11,23	11,05	-1,7±13,3	0,03
<b>Курящие пациенты (n=181)</b>				
Фибриноген	319	303	-3,9±15,4	0,0008
PAI-1	3,00	2,84	-5,1±13,9	<0,00001
ГЦ	12,88	11,89	-9,5±17,2	<0,00001
<b>Сравнение показателей для курящих и некурящих пациентов</b>				
Фибриноген	p<0,0001		p=0,002	
PAI-1	p<0,0001		p=0,0009	
ГЦ	p<0,0001		p<0,00001	

**Обозначения:** ГЦ – гомоцистеин; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) – ингибитор активатора плазминогена-1.

благоприятного эффекта зависела от статуса курения пациентов. Наконец, было продемонстрировано, что терапия небивололом приводит к более выраженному снижению уровней PAI-1, фибриногена и ГЦ, по сравнению с приемом целипролола и карведилола. Эти различия между тремя изучаемыми вазодилатирующими β-блокаторами были особенно выражены у курящих пациентов с гипертензией.

Следует подчеркнуть, что, за исключением ранее описанного благоприятного эффекта карведилола у больных с хронической сердечной недостаточностью [14], в настоящее время отсутствуют данные крупных клинических исследований, изучающих влияние лечения вазодилатирующими β-блокаторами на клинические исходы. Таким образом, предположение о том, что эти препараты способны снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений, еще предстоит подтвердить. Кроме того, несмотря на доказанную связь между повышением уровней PAI-1, фибриногена и ГЦ и увеличением сердечно-сосудистого риска [15-17], отсутствуют данные о положительном влиянии снижения этих биохимических параметров.

В нашем исследовании все три вазодилатирующих β-блокатора сопоставимо снижали уровни АД через 6 месяцев терапии. Группы вмешательства, как и подгруппы, выделенные на основании статуса курения, не различались по доле больных, которым для достижения оптимального контроля АД потребовалось дополнительное назначение ГХТ. Длительная терапия низкими дозами ГХТ, по всей вероятности, не оказывает существенного влияния на эндотелиальную функцию у больных с АГ [7]. Известно, что диуретики способны повышать сывороточные уровни PAI-1 [18]. Тем не менее, лишь небольшая доля участников нашего исследования получала ГХТ, и эти больные были равномерно распределены между тремя группами лечения. Таким образом, вероятность того, что полученные результаты объяснялись степе-

ню снижения АД либо дополнительным назначением диуретиков, была минимальной.

Являясь физиологическим ингибитором фибринолиза, PAI-1 замедляет лизис тромба за счет подавления взаимодействия плазминогена и его тканевого активатора. Повышение сывороточной активности PAI-1 рассматривается в качестве маркера эндотелиальной дисфункции и предиктора сердечно-сосудистого риска [15]. Фибриноген является основным компонентом свертывающей системы, а также маркером воспаления. У больных с гипертензией наблюдается повышение плазменной концентрации фибриногена [9]. Поскольку гиперфибриногенемия ассоциируется с наличием и тяжестью поражения органов-мишеней [20], ее принято считать независимым фактором риска атеросклеротической патологии [16]. Ранее было показано, что концентрация ГЦ коррелирует с уровнем систолического АД [10], и что небольшое либо умеренное повышение плазменной концентрации ГЦ сочетается с эндотелиальной дисфункцией и повышением сердечно-сосудистой заболеваемости [17]. Повышение уровней ГЦ также ассоциируется с увеличением продукции активных форм кислорода [21] и уменьшением биодоступности NO. Кроме того, гипергомоцистеинемия приводит к нарушению механизмов фибринолиза [22].

В нашем исследовании исходные уровни фибриногена, PAI-1 и ГЦ были достоверно выше среди курящих больных, по сравнению с некурящими пациентами, во всех трех группах терапии. Полученные нами данные о повышении уровней фибриногена и ГЦ у курильщиков подтверждаются результатами недавно выполненного исследования, в котором отмечалась выраженная, прямая, дозозависимая связь между количеством выкуриваемых ежедневно сигарет и концентрацией фибриногена и ГЦ [23]. В то же время, наши данные о повышении исходной активности PAI-1 у курящих больных



**Рис. 1.** Изменения уровней фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) и гомоцистеина (ГЦ) в группе карведилола, в зависимости от статуса курения.

не были подтверждены другими исследователями. Так, в двух исследованиях, одно из которых имело экспериментальный характер, уровни PAI-1 не зависели от статуса курения [24, 25]. Наши результаты не противоречат результатам данных исследований, поскольку последние были выполнены у лиц без гипертензии и включали небольшое число участников. Неблагоприятный эффект курения в отношении

эндотелиальной функции и протромботического статуса обусловлен не только прямым токсическим действием табачного дыма на эндотелиоциты, но и тем, что содержащиеся в дыме монооксид углерода и никотин усиливают окислительный стресс и продукцию активных форм кислорода, нарушают высвобождение NO, повышают концентрацию ГЦ, способствуют гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов [11].

По всей вероятности, курение — один из ведущих модифицируемых факторов риска атеросклероза — способствует дополнительному повышению уровней фибриногена, PAI-1 и ГЦ у пациентов с гипертензией. Данные ранее выполненных исследований свидетельствуют о том, что у курящих пациентов менее выражены благоприятные эффекты  $\beta$ -блокаторов в отношении контроля АД и снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений при гипертензии [26, 27]. Поскольку как курение, так и повышение уровней фибриногена, PAI-1 и ГЦ связаны с увеличением сердечно-сосудистого риска, всем курящим пациентам с гипертензией должен быть рекомендован отказ от курения.

Полученные нами результаты подтверждают наличие благоприятных сосудистых эффектов у вазодилатирующих  $\beta$ -блокаторов третьего поколения, а также подчеркивают важную патогенетическую роль курения. Следует отметить, что благоприятное действие вазодилатирующих  $\beta$ -блокаторов было выражено в различной степени для небиволола, целипролола и карведилола, несмотря на сопоставимую частоту контроля АД во всех трех группах терапии. Это позволяет предположить, что различия в действии отдельных  $\beta$ -блокаторов обусловлены их молекулярными свойствами, а не  $\beta$ -блокадой как таковой.

Бета-блокаторы третьего поколения представляют собой группу препаратов, которые, как правило, селективно блокируют  $\beta_1$ -адренергические рецепторы. Эта кардиоселективность сочетается с вазодилатирующим действием. Физиологические механизмы, лежащие в основе вазодилатирующей активности  $\beta$ -блокаторов третьего поколения, остаются недостаточно изученными и, по-видимому, различаются для отдельных представителей этого класса препаратов.

Вазодилатирующее действие карведилола, являющегося блокатором  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -рецепторов, преимущественно обусловлено одновременной блокадой  $\alpha_1$ -рецепторов [14]. В основе вазодилатирующего эффекта целипролола могут лежать, во-первых, внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА) и, как следствие, стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов. Во-вторых, эндотелий-зависимая вазодилатация при приеме целипролола обусловлена механизмом «5-HT<sub>1A</sub>-рецептор / NO» [1]. Последний механизм может также частично объяснять вазодилатирующее действие небиволола, но не карведилола.

Небиволол — высокоселективный  $\beta$ -блокатор третьего поколения — представляет собой изомерную рацемическую смесь D и L-энантиомеров. D-энантиомеры вызывают  $\beta$ -блокаду, в то время как L-энантиомеры отвечают за вазодилатирующую активность небиволола. Вазодилатирующие свойства небиволола объясняются не блокадой  $\alpha_1$ -рецепторов, а преимущественно эндотелий-зависимыми эффектами, в частности, механизмом “L-аргинин / NO” [4]. В последние годы появляются все новые доказательства того, что небиволол обладает уникальным фармакологическим профилем, отличаясь по своим свойствам от других представителей этого класса препаратов. Невиволол оказывает благоприятное действие на эндотелий-зависимую вазодилатацию как у лиц с нормальным АД [4], так и у больных с гипертензией [28].

В основе благоприятного эффекта небиволола на эндотелиальную функцию могут лежать несколько механизмов. Известно, что небиволол активирует эндотелиальную инозитол-фосфатазу, что увеличивает активность эндотелиальной NO-синтазы [29]. В настоящее время активно изучается роль 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов как возможных медиаторов эндотелиального действия небиволола [1]. Невиволол также уменьшает продукцию эндотелина и ослабляет его действие [28]. Кроме того, небиволол обладает выраженной антиоксидантной и противовоспалительной активностью [3]. Возможно, что определенную роль играет липофильность небиволола, более выраженная, чем у других вазодилатирующих  $\beta$ -блокаторов [30]. В то же время, последние экспериментальные данные опровергают старую гипотезу о том, что небиволол может являться прямым донором NO [2].

В нашем исследовании три вазодилатирующих  $\beta$ -блокатора отличались по своему действию на уровни PAI-1, фибриногена и ГЦ у курящих пациентов. В частности, степень снижения уровней этих параметров была максимальной у курящих больных в группе небиволола. Среди некурящих пациентов различный эффект  $\beta$ -блокаторов наблюдался лишь в отношении уровня ГЦ (снижение в группе небиволола). У курильщиков снижение уровней PAI-1, фибриногена и ГЦ отмечалось в каждой группе лечения. По сравнению с целипрололом и карведилолом, небиволол

вызывал более выраженное снижение уровней каждого из изучаемых параметров, особенно среди курящих больных.

Дизайн нашего исследования имел ряд ограничений. Во-первых, популяция больных была неоднородной в отношении предшествующего приема антигипертензивных препаратов. Более 50% больных получали антигипертензивную терапию до включения в исследование. Несмотря на то, что никто из участников не принимал антигипертензивные лекарственные средства за 2 недели до первого измерения АД и приблизительно за 1 месяц до определения исходных уровней PAI-1, фибриногена и ГЦ, нельзя исключить вероятность остаточного действия ранее назначенных препаратов. Во-вторых, дизайн исследования не позволял установить, что лежало в основе полученных результатов. Возможно, что наши результаты объяснялись не только множественными отрицательными эффектами курения, приводящими к усилению окислительного стресса, но и характерным для АГ наличием эндотелиальной дисфункции, а также выраженным антиоксидантным действием небиволола. Остается неясной причина отсутствия значимого положительного эффекта у карведилола. Не исключена определенная роль  $\beta_2$  и  $\alpha_1$ -блокирующей активности этого препарата, поскольку только она отличает карведилол от небиволола и целипролола.

Таким образом, повышение суммарного сердечно-сосудистого риска у курящих пациентов с гипертензией подтверждается тем, что их уровни PAI-1, фибриногена и ГЦ были выше, чем у некурящих больных. У курящих терапия небивололом достоверно снижала уровни всех трех параметров. Этот эффект был слабее выражен при приеме целипролола и практически отсутствовал при лечении карведилолом, несмотря на сопоставимое снижение уровней АД во всех группах вмешательства. У некурящих больных снижение уровней ГЦ отмечалось лишь в группе небиволола, в то время как уровни фибриногена и PAI-1 существенно не менялись, независимо от принимаемого  $\beta$ -блокатора. Пациентам с гипертензией следует рекомендовать отказ от курения. При выборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать статус курения.

### Литература

1. Kakoki M, Hirata Y, Hayakawa H et al.: Effects of vasodilatory  $\beta$ -adrenoceptor antagonists on endothelium-derived nitric oxide release in rat kidney // *Hypertension* 1999;33:467–471.
2. Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC et al. Nebivolol: a third-generation  $\beta$ -blocker that augments vascular nitric oxide release // *Circulation* 2000;102: 677–684.
3. Mollnau H, Schulz E, Daiber A et al. Nebivolol prevents vascular NOS III uncoupling in experimental hyperlipidemia and inhibits NADPH oxidase activity in inflammatory cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:615–621.
4. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K et al. Nebivolol: a selective  $\beta_1$ -adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms // *Nitric Oxide* 2002;7:75–82.
5. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *N Engl J Med* 1990;323:22–27.
6. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary artery disease // *Circulation* 2000;101:1899–1906.
7. Muijsan ML, Salvetti M, Monteduro C et al. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension // *Hypertension* 1999;33:575–580.

8. Lip GY, Blann AD. Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow's triad revisited // *Circulation* 2000;101:218–220.
9. Makris TK, Tsoukala C, Krespi P et al. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension // *Thromb Res* 1997; 88:99–107.
10. Kennedy BP, Farag NH, Ziegler MG et al. Relationship of systolic blood pressure with plasma homocysteine: importance of smoking status // *J Hypertens* 2003;21:1307–1312.
11. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers // *Thromb Haemost* 1998;79:549–553.
12. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation* 1997;96:3243–3247.
13. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension. The role of superoxide anion // *Hypertension* 1999;34: 539–545.
14. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF et al. for the COMET Investigators: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // *Lancet* 2003;362:7–13.
15. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor // *Circulation* 1998;98:2241–2247.
16. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen a major coronary risk factor // *J R Coll Gen Pract* 1985;35:565–569.
17. Malinow MR. Hyperhomocysteinemia; a common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis // *Circulation* 1990; 81:2004–2006.
18. Lottermoser K, Hertfelder HJ, Vetter H et al. Fibrinolytic function in diuretic-induced volume depletion // *Am J Hypertens* 2000;13:359–363.
19. Stehouwer CDA. Is measurement of endothelial dysfunction clinically useful? // *Eur J Clin Invest* 1999;29:459–461.
20. Sechi LA, Zingaro L, Catena C et al. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension // *Hypertension* 2000;36:978–985.
21. Olzewski AJ, McCully KS. Homocysteine metabolism and the oxidative modification of proteins and lipids // *Free Radical Biol Med* 1993;14:683–693.
22. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S et al. Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells // *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:182–185.
23. Bazzano LA, He J, Muntner P et al. Relationship between smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States // *Ann Intern Med* 2003;138:891–897.
24. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC et al. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors. An in vitro demonstration // *Circulation* 2002; 106:905–908.
25. Enderle MD, Pfohl M, Kellermann N et al. Endothelial function, variables of fibrinolysis and coagulation in smokers and healthy controls. *Haemostasis* 2000;30:149–158.
26. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results // *Br Med J* 1985;291:97–104.
27. Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results // *Br Med J* 1992;304:405–412.
28. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension // *Circulation* 2001;104: 511–514.
29. Parenti A, Filippi S, Amerini S. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol // *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292: 698–703.
30. McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension // *Drugs* 1999;57:633–651.

#### Abstract

*The significance of  $\beta$ -blockers in the treatment of cardiovascular diseases is well established.*

*The effect of vasodilating  $\beta$ -blockers on endothelial function and prothrombotic state has not been investigated.*

*The study comprised 550 consecutive patients with uncomplicated essential hypertension. They were treated with celiprolol, carvedilol or nebivolol monotherapy (171, 179, and 200 patients, respectively), achieving comparable blood pressure reduction. Plasma levels of fibrinogen and homocysteine and serum levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were obtained before and 6 months after initiation of treatment.*

*The three drugs differentiated in regard to homocysteine ( $p < 0,00001$ ) and fibrinogen level changes ( $p = 0,00003$ ), but not ( $p = NS$ ) in PAI-1 change. In smokers, differentiation was found in all three parameters ( $p = 0,0002$ ,  $p = 0,001$ , and  $p = 0,006$  for fibrinogen, PAI-1, and homocysteine, respectively), but in non-smokers differentiation was found only in homocysteine change ( $p = 0,00003$ ). In smokers, fibrinogen, PAI-1, and homocysteine were reduced more ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,0009$ , and  $p < 0,0001$ , respectively) than in non-smokers in the whole study cohort. The effect of nebivolol was more prominent in smokers than non-smokers in reducing all three parameters ( $p = 0,0001$ ,  $p = 0,003$ , and  $p = 0,003$ , respectively), whereas in celiprolol and carvedilol-treated groups, differentiation between smokers and non-smokers was significant ( $p = 0,00003$  and  $p = 0,01$ , respectively) only in homocysteine level change.*

*In hypertensive smokers, nebivolol resulted in a significant decrease of plasma PAI-1, fibrinogen, and homocysteine. Celiprolol also significantly affected these parameters but to a lesser degree, whereas carvedilol had no significant favourable action. In non-smokers, homocysteine was reduced significantly by nebivolol. We conclude that smoking status should be a determinant of antihypertensive treatment choice.*

**Key words:** Hypertension, third-generation beta-blockers, endothelial function, prothrombotic state, smoking.

Поступила 15/02 – 2011

## ОЦЕНКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА, НОВОГО БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II, С ПОМОЩЬЮ АМБУЛАТОРНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Neutel J. M.<sup>1</sup>, Elliott W. J.<sup>2</sup>, Izzo J. L.<sup>3</sup>, Chen C. L.<sup>4</sup>, Masonson H. N.<sup>4</sup>

Orange County Heart Institute and Research Center, Orange, CA<sup>1</sup>; Department of Preventive Medicine, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, IL<sup>2</sup>; Department of Medicine and Clinical Pharmacology, State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY<sup>3</sup>; Sankyo Pharma Inc., New York, NY<sup>4</sup>

### Резюме

Олмесартан медоксомил является новым блокатором рецепторов к ангиотензину II. В данном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании эффективность и безопасность олмесартана медоксомила изучалась у 334 пациентов с умеренной и тяжелой эссенциальной гипертензией. Пациенты были рандомизированы в отношении приема плацебо, либо приема 5, 20 или 80 мг олмесартана медоксомила 1 раз в сутки, либо приема олмесартана медоксомила в дозе 2,5, 10 или 40 мг 2 раза в сутки. Стандартное измерение артериального давления в положении сидя и амбулаторное мониторирование артериального давления проводилось исходно и через 8 недель лечения. Терапия олмесартаном медоксомилом приводила к достоверному снижению среднесуточного амбулаторного диастолического артериального давления. Величина снижения давления, с поправкой на эффект плацебо, составила 9,6 мм рт. ст., 12,2 мм рт. ст. и 10,6 мм рт. ст. в группах приема 5, 20 и 80 мг препарата 1 раз в сутки, соответственно. В этих группах терапии снижение уровней среднего амбулаторного систолического артериального давления составило, соответственно, 14,5 мм рт. ст., 16,5 мм рт. ст. и 15,4 мм рт. ст. Сходное снижение уровней диастолического и систолического артериального давления наблюдалось при приеме олмесартана медоксомила 2 раза в сутки. Отношение остаточного и пикового уровней диастолического артериального давления при приеме олмесартана медоксомила 1 раз в сутки составляло 57–70%, что подтверждает выраженную на протяжении всех суток антигипертензивную эффективность препарата. Профиль безопасности олмесартана медоксомила был аналогичен таковому для плацебо. Таким образом, была продемонстрирована безопасность и эффективность олмесартана медоксомила, принимаемого 1 раз в сутки, при лечении артериальной гипертензии.

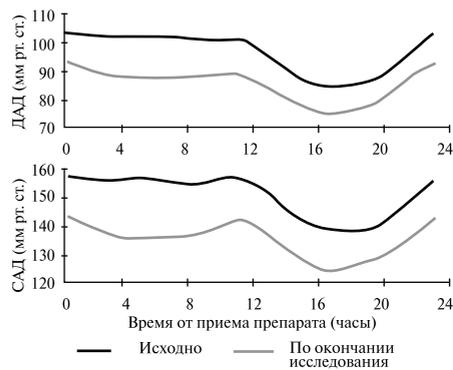
**Ключевые слова:** умеренная и тяжелая эссенциальная гипертензия, олмесартан медоксомил, антигипертензивная эффективность, безопасность, суточное амбулаторное мониторирование артериального давления.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II представляют собой класс антигипертензивных препаратов, которые ингибируют ренин-ангиотензиновую систему путем селективного связывания с рецепторами ангиотензина II 1-го типа (AT<sub>1</sub>) [1]. Олмесартан медоксомил является новым блокатором рецепторов к ангиотензину II, созданным в ходе систематического изучения свойств связывания замещенных имидазол-5-карбоновых кислот с AT<sub>1</sub> [2]. Олмесартан медоксомил представляет собой пролекарство, которое *in vivo* подвергается деэтерификации до активного кислотного метаболита — олмесартана [3]. Последний является высокоселективным блокатором AT<sub>1</sub> рецепторов ангиотензина II [4]. Было показано, что у нормотензивных крыс пероральное введение олмесартана медоксомила дозозависимо уменьшает прессорный ответ на внутривенное введение ангиотензина II [4]. Анализ данных амбулаторного мониторирования артериального давления (АД) у 8 пациентов с гипертензией, у которых было ограничено потребление соли, показал, что однократный пероральный прием олмесартана медоксомила в дозе 10 мг/сут и выше приводит к достоверному снижению среднесуточных уровней АД [5].

Данное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование было направлено на изучение антигипертензивных свойств олмесартана медоксомила в популяции пациентов с умеренной и тяжелой эссенциальной гипертензией. Целью исследования была оценка дозозависимой эффективности, продолжительности действия и безопасности этого нового блокатора рецепторов к ангиотензину II. Во избежание возможных ошибок, связанных с использованием повторных стандартных измерений давления, оценка эффективности терапии производилась с использованием суточного амбулаторного мониторирования АД.

### Материал и методы

В исследование включались амбулаторные пациенты обоего пола, в возрасте 18 лет и старше, с умеренной и тяжелой эссенциальной гипертензией (при стандартном измерении диастолическое АД (ДАД)  $\geq 100$  мм рт. ст. и  $\leq 115$  мм рт. ст.; при амбулаторном мониторировании среднее дневное ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст.). Масса тела участников не должна была отличаться более чем на 30% от идеальной массы тела, определенной на основании роста и телосложения. Все жен-



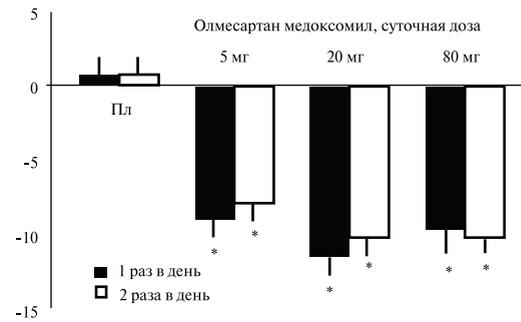
**Рис. 1.** Средние уровни суточного амбулаторного диастолического (ДАД) и систолического артериального давления (САД) исходно и через 8 недель лечения олмесартаном медоксомилом в дозе 20 мг 1 раз в сутки (n=41): результаты анализа Фурье.

щины, включенные в исследование, находились в постменопаузе, перенесли хирургическую стерилизацию, либо использовали адекватные методы контрацепции. У всех пациентов прием ранее назначенных антигипертензивных препаратов отменялся не менее чем за 7 полных дней до начала исследования. Критериями исключения были тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли ограничить участие в исследовании, а также недавно перенесенные инфаркт миокарда, цереброваскулярные осложнения и транзиторная ишемическая атака. Необходимость сопутствующего приема препаратов, прямо либо косвенно влияющих на уровень АД, также считалась основанием для исключения из исследования. Перед включением в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

#### Дизайн исследования

Данное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах было выполнено на базе 36 клинических центров США. Рандомизации в отношении двойной слепой активной терапии предшествовала начальная фаза слепого приема плацебо — в течение 14-21 дня. В последующем отвечавшие критериям включения больные рандомизировались в 7 групп активной терапии (5, 20 или 80 мг олмесартана медоксомила 1 раз в сутки; 2,5, 10 или 40 мг олмесартана медоксомила 2 раза в сутки) либо в группу плацебо. Как олмесартан медоксомилом, так и плацебо, назначались перорально. Первый прием препарата имел место во время завтрака; второй прием осуществлялся приблизительно через 12 часов. Исследуемые в группах приема олмесартана медоксомила 1 раз в сутки получали активный препарат утром и плацебо — вечером.

Согласно протоколу исследования, фаза двойной слепой активной терапии продолжалась 8 недель, во время которых имели место 6 клинических визи-



**Рис. 2.** Среднее изменение уровней амбулаторного диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов, получавших плацебо (Пл) либо олмесартан медоксомилом: метод наименьших квадратов. Показатели представлены в виде  $M \pm m$ . Суточная доза олмесартана медоксомила назначалась в 1 либо в 2 приема; \*достоверные различия ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с плацебо.

тов: исходное обследование (1-й день), визит на 1-й неделе (8-й день), на 2-й неделе (15-й день), на 4-й неделе (29-й день), на 6-й неделе (43-й день) и на 8-й неделе (58-й день). На каждом визите обследование пациентов осуществлялось до приема утренней дозы препарата. Измерялись уровни АД и частоты сердечных сокращений в положении сидя, выполнялся забор образцов для клинических лабораторных исследований, а также оценивались наличие побочных эффектов и приверженность терапии. На каждом визите стандартное измерение АД выполнялось дважды, одним и тем же врачом-исследователем. Если на каком-либо из визитов измеренные в положении сидя средние уровни ДАД и систолического АД (САД) достигали, соответственно,  $\geq 120$  мм рт. ст. и  $\geq 200$  мм рт. ст., пациента исключали из исследования и назначали адекватную антигипертензивную терапию по усмотрению врача-исследователя. Суточное амбулаторное мониторирование АД выполнялось в 1-й и 58-й дни с использованием монитора Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, WA). Автоматическая регистрация суточных уровней АД осуществлялась с помощью программного обеспечения Medicom (Medifacts, Ltd., Rockville, MD).

#### Эффективность и безопасность терапии

Основным показателем эффективности терапии в данном исследовании было изменение среднесуточных уровней ДАД на фоне лечения в группах олмесартана медоксомила (прием препарата 1 раз в сутки) и плацебо. Это изменение рассчитывалось как разница между среднесуточными уровнями ДАД исходно и на 58-й день наблюдения по данным суточного мониторирования АД. К дополнительным показателям эффективности относились изменения суточных уровней ДАД в группах олмесартана медоксомила, принимаемого 2 раза в сутки; изменения суточных уровней САД во всех группах вмешатель-

ства; изменение средних уровней дневного (08:00-19:59) и ночного (20:00-07:59) ДАД и САД во всех группах вмешательства; а также динамика уровней АД, измеренных стандартным методом, в положении сидя, во всех группах вмешательства. Продолжительность и стойкость снижения АД на фоне лечения оценивались с помощью расчета отношения остаточного и пикового (trough-to-peak, Т/Р) уровней ДАД и САД по данным суточного мониторинга давления после 8 недель терапии.

Оценка безопасности терапии включала подробный сбор клинического анамнеза и детальное физикальное обследование во время скрининга, до рандомизации и на 58-й день. При скрининге, а также на 1-й, 29-й и 58-й дни фазы активной терапии выполнялась запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, в положении больного лежа. Во время скрининга выполнялась рентгенография органов грудной клетки тем пациентам, у которых она не проводилась в течение 12 месяцев до начала исследования. Приверженность протоколу исследования оценивалась путем подсчета таблеток.

Забор образцов для гематологического и биохимического анализа крови, а также анализа мочи осуществлялся при скрининге и на каждом визите в фазе активной терапии, не менее чем через 8 часов от последнего приема пищи. На каждом визите регистрировались все побочные эффекты, сообщаемые самими пациентами либо выявленные врачом-исследователем. Регистрация побочных эффектов и оценка их выраженности и возможной связи с приемом изучаемого препарата выполнялись одним и тем же врачом-исследователем. Побочные эффекты считались тяжелыми, если они приводили к утрате работоспособности или выраженному нарушению повседневной активности.

#### Статистический анализ

Статистическому анализу были подвергнуты данные всех пациентов, вошедших в группы рандомизации (intent-to-treat). Дополнительно были сформированы две группы больных для анализа данных амбулаторного мониторинга и стандартного измерения АД. В эти группы вошли все пациенты, которые получили как минимум одну дозу изучаемого препарата, и у которых за время наблюдения выполнялось амбулаторное мониторирование АД и/или стандартное измерение давления. При выбывании пациента из исследования ранее 58-го дня, в анализ данных включались показатели, полученные при предшествующем измерении АД.

Демографические и клинические характеристики участников представлены в виде  $M \pm m$ . Для сравнения исходных показателей между группами вмешательства использовался критерий хи-квадрат либо критерий Фишера для категориальных переменных,



**Рис.3.** Среднее изменение уровней диастолического артериального давления (ДАД), по данным стандартного измерения, у пациентов, получавших плацебо (Пл) либо олмесартан медоксомил: метод наименьших квадратов. Все показатели представлены в виде  $M \pm m$ . Суточная доза олмесартана медоксомила назначалась в 1 либо в 2 приема; \* достоверные различия ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с плацебо.

а также методы дисперсионного анализа для непрерывных переменных. Основной показатель эффективности терапии оценивался с помощью модели дисперсионного анализа, включавшей исходные значения в качестве коварианта. Методом наименьших квадратов рассчитывались средние значения, соответствующие данной модели. Для сравнения последних между группами активной терапии и группой плацебо применялся тест Даннета. Следует отметить, что при последующем обсуждении полученных результатов в отношении среднего снижения исходных уровней АД, речь идет о средних значениях, рассчитанных методом наименьших квадратов. Все использованные статистические критерии были двусторонними; различия считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

Отношение Т/Р рассчитывалось с помощью определения различий в почасовых уровнях АД, измеренных исходно и на последнем визите, с поправкой на эффект плацебо. Эти различия включались в семичленный ряд Фурье. Выразившееся в процентах отношение Т/Р рассчитывалось как соотношение уровней АД через 24 часа после приема препарата и уровней, соответствующих максимальным значениям на кривой давления. Использование анализа Фурье для долгосрочных показателей амбулаторного мониторинга позволяет выявить систематические тренды АД за счет уменьшения краткосрочной вариабельности данных, сглаживания кривой АД и более точной оценки остаточных и пиковых значений давления [6].

#### Результаты

##### Характеристика участников исследования

В целом, скрининг был выполнен у 650 пациентов, на базе 36 клинических центров. В начальную фазу плацебо были включены 535 больных. Из них 145 были исключены на этапе рандомизации, поскольку уровни АД при амбулаторном мониторинге или стандар-

Таблица I

## Демографические и клинические характеристики рандомизированных пациентов

	Плацебо	Олмесартан медоксошил					
		Прием 1 раз в сутки			Прием 2 раза в сутки		
		5 мг	20 мг	80 мг	2,5 мг	10 мг	40 мг
Число пациентов	48	45	45	48	50	48	50
Средний возраст (лет)	53	56	52	52	53	53	56
Мужчины (%)	60	67	69	67	68	60	68
Афро-американцы (%)	10,4	8,9	6,7	10,4	14,0	8,3	8,0
Средняя масса тела (кг)	84,4	83,5	85,8	83,5	86,2	83,9	85,8
Исходный уровень среднесуточного ДАД (мм рт. ст.)	94	96	96	95	94	95	95
Исходный уровень среднесуточного САД (мм рт. ст.)	149	151	149	148	148	148	151

*Примечание:* ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.

тном измерении не соответствовали критериям включения; остальные 56 пациентов не были рандомизированы по иным причинам. Демографические и клинические характеристики 334 рандомизированных пациентов (48 в группе плацебо, 286 в группах олмесартана медоксомила) представлены в табл. 1.

Тридцать шесть (10,8%) больных (8 из группы плацебо, 28 из групп олмесартана медоксомила) прекратили участие в исследовании до завершения 8-недельной фазы двойной слепой терапии. Наиболее частыми причинами досрочного прекращения участия в исследовании были: желание самого пациента (10 больных из групп олмесартана медоксомила), побочные эффекты (8 пациентов: 2 из группы плацебо, 6 из групп олмесартана медоксомила), а также решение врача-исследователя (7 больных: 2 из группы плацебо, 5 из групп олмесартана медоксомила).

#### *Амбулаторное АД и частота сердечных сокращений*

В целом, 317 рандомизированных пациентов (95%) имели зарегистрированные в периоде наблюдения показатели амбулаторного мониторинга АД и, таким образом, составили группу анализа данных амбулаторного мониторинга давления. Рассчитанные с использованием рядов Фурье почасовые значения среднего ДАД и САД исходно и через 8 недель терапии олмесартаном медоксомилом (20 мг 1 раз в сутки) представлены на рис. 1. Лечение олмесартаном медоксомилом приводило к достоверному снижению средних уровней ДАД и САД, сохранявшемуся в течение всех суток. Сходные результаты были отмечены для всех остальных доз изучаемого препарата.

Динамика среднесуточных уровней АД, являющаяся основным показателем эффективности терапии в данном исследовании, показана на рис. 2. Лечение олмесартаном медоксомилом в суточной дозе 5, 20 и 80 мг (1 либо 2 раза в сутки) приводило к достовер-

ному ( $p < 0,0001$ ) снижению средних уровней ДАД по сравнению с приемом плацебо. Снижение среднесуточного уровня ДАД по окончании лечения составляло от 8,7 до 12,2 мм рт. ст. с поправкой на эффект плацебо.

Изменения среднесуточных уровней ДАД и САД, а также уровней дневного и ночного амбулаторного ДАД и САД, с учетом эффекта плацебо, представлены в табл. 2. Лечение олмесартаном медоксомилом, независимо от дозировки и кратности приема препарата, сопровождалось статистически значимым ( $p < 0,0001$ ) снижением всех показателей АД. Снижение среднесуточных уровней САД, с поправкой на эффект плацебо, составляло от 12,4 до 16,5 мм рт. ст. Отмечалась тенденция к более выраженному снижению средних уровней ДАД и САД в дневные часы по сравнению с ночным периодом мониторинга давления. У пациентов, принимавших плацебо, динамика исходных уровней АД была незначительной.

Изменение частоты сердечных сокращений за 24 часа мониторинга было небольшим и статистически недостоверным во всех группах терапии олмесартаном медоксомилом. Это изменение составляло менее 1 удара в минуту во всех группах вмешательства, за исключением группы приема максимальной дозы олмесартана медоксомила (80 мг 1 раз в сутки), для которой было отмечено статистически незначимое повышение частоты сердечных сокращений на 2,1 удара в минуту.

#### *Отношение Т/Р*

Значения отношения Т/Р для уровней ДАД и САД, с поправкой на эффект плацебо, приведены в табл. 3. При окончании терапии любыми дозами олмесартана медоксомила, независимо от кратности приема препарата, отношение Т/Р превышало 50%. Для ДАД и САД значения отношения Т/Р составляли 57-73% и 58-63% соответственно.

Таблица 2

**Среднее изменение уровней среднесуточного, дневного и ночного артериального давления с поправкой на эффект плацебо у принимающих олмесартан, медоксомил либо плацебо пациентов, которые вошли в анализ данных амбулаторного мониторинга и стандартного измерения давления**

	Олмесартан медоксомил					
	Прием 1 раз в сутки			Прием 2 раза в сутки		
	5 мг n=43	20 мг n=41	80 мг n=45	2,5 мг n=49	10 мг n=45	40 мг n=48
Δ среднесуточного ДАД	-9,6 ±1,7	-12,2 ±1,7	-10,6 ±1,7	8,7 ±1,3	-11,0 ±1,4	-11,1 ±1,4
Δ среднесуточного САД	-14,5 ±2,4	-16,5 ±2,4	-15,4 ±2,3	-12,4 ±2,0	-15,8 ±2,1	-16,3 ±2,1
Δ дневного ДАД	-10,2 ±1,9	-12,8 ±1,9	-10,5 ±1,8	-8,3 ±1,4	-10,5 ±1,5	-12,0 ±1,5
Δ дневного САД	-15,7 ±2,5	-17,9 ±2,5	-16,2 ±2,5	-12,4 ±2,1	-15,6 ±2,2	-18,1 ±2,1
Δ ночного ДАД	-8,5 ±1,8	-11,5 ±1,8	-10,6 ±1,8	-9,1 ±1,5	-11,3 ±1,6	10,0 ±1,5
Δ ночного САД	-13,1 ±2,6	-15,2 ±2,6	-14,8 ±2,5	-12,4 ±2,3	-16,0 ±2,4	-14,2 ±2,3

**Примечание:** ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; все показатели представлены в виде  $M \pm m$  (мм рт. ст.); все изменения уровней артериального давления (Δ) являются статистически значимыми ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с плацебо.

**Сопоставимость приема олмесартана медоксомила 1 и 2 раза в сутки**

Сопоставимость однократного и двукратного приема олмесартана медоксомила оценивалась путем сравнения величин среднего снижения амбулаторного АД в последний час междозового интервала, на 58-й день, для сопоставимых доз препарата, принимаемых 1 или 2 раза в сутки. Результаты данного сравнения приведены в табл. 4. Для всех сопоставимых доз степень снижения средних уровней ДАД и САД была сходной при однократном и двукратном приеме олмесартана медоксомила.

**АД, измеренное стандартным методом**

На рис. 3 представлены регистрируемые по окончании исследования изменения уровней ДАД, измеренных стандартным методом, в положении сидя, у всех пациентов, которые вошли в группу анализа данных стандартного измерения давления. Независимо от дозировки и кратности приема, олмесартан медоксомил достоверно ( $p < 0,0001$ ) снижал измеренные в положении сидя уровни ДАД. Терапия олмесартаном медоксомилом также приводила к снижению измеренных в положении сидя уровней САД: на 11,7, 15,8 и 16,0 мм рт. ст. у пациентов, получавших, соответственно, 2,5, 10 и 40 мг препарата 2 раза в сутки. Прием 5, 20 и 80 мг препарата 1 раз в сутки приводил к снижению уровней САД на 9,8, 12,9 и 12,6 мм рт. ст. соответственно.

При анализе данных, полученных при стандартном измерении АД на протяжении всей терапии, было про-

демонстрировано статистически достоверное, по сравнению с группой плацебо, снижение давления в группах олмесартана медоксомила. Так, уже через 2 недели от начала лечения средние уровни ДАД, измеренные стандартным методом, в положении сидя, снижались на 2,4; 6,8; 8,5 и 7,4 мм рт. ст. у больных, получавших плацебо либо 5, 20 и 80 мг олмесартана медоксомила 1 раз в сутки, соответственно.

**Безопасность терапии**

У 56% пациентов, принимавших плацебо, был отмечен как минимум один побочный эффект. Среди пациентов, получавших 20 мг олмесартана медоксомила 1 раз в сутки, доля лиц с как минимум 1 зарегистрированным побочным эффектом была сопоставимой (60%). В остальных группах олмесартана медоксомила частота побочных эффектов была ниже, чем в группе плацебо (44-50%). Клинические побочные эффекты, которые развивались более чем у 2% принимавших олмесартан медоксомил пациентов, представлены в табл.5. Наиболее частыми клиническими побочными эффектами, наблюдаемыми в фазе терапии, были головная боль, головокружение и болевой синдром. Лишь для головокружения и болевого синдрома частота развития превышала таковую в группе плацебо. Ни один из побочных эффектов, регистрировавшихся во время лечения, не был дозозависимым. Также отсутствовала клинически значимая связь между дозой изучаемого препарата и частотой лабораторных побочных эффектов.

Таблица 3

**Средние значения отношения Т/Р (%) для ДАД и САД у пациентов, получавших олмесартан медоксомил**

	Прием 1 раз в сутки			Прием 2 раза в сутки		
	5 мг	20 мг	80 мг	2,5 мг	10 мг	40 мг
Т/Р для ДАД	57,2	70,1	64,9	69,5	70,3	68,2
Т/Р для САД	62,6	57,2	60,9	59,2	63,0	60,1

**Обозначения:** ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; Т/Р – trough-to-peak, соотношение остаточного и пикового уровней давления.

Таблица 4

**Среднее снижение уровней ДАД и САД в последний час междозового интервала при приеме олмесартана медоксомила 1 или 2 раза в сутки**

Суточная доза (мг)	ДАД (мм рт. ст.)			САД (мм рт. ст.)		
	1 раз в сутки	2 раза в сутки	p	1 раз в сутки	2 раза в сутки	p
5	-6,2	-4,6	0,57	-13,8	-7,2	0,06
20	-9,2	-9,2	0,99	-12,0	-10,5	0,63
80	-8,1	-11,0	0,30	-13,6	-14,6	0,79

**Обозначения:** ДАД – амбулаторное диастолическое артериальное давление; САД – амбулаторное систолическое артериальное давление.

Общая частота тяжелых побочных эффектов была низкой как в группах олмесартана медоксомила, так и в группе плацебо (1,4% и 8,3%, соответственно). Досрочное прекращение участия в исследовании вследствие побочных эффектов имело место у 6 принимавших олмесартан медоксомилов пациентов (2%) и 2 больных (4%) из группы плацебо. Лишь один случай досрочного прекращения участия в исследовании вследствие побочных эффектов (тошнота) был расценен как имеющий связь с приемом олмесартана медоксомила.

**Обсуждение**

В данном исследовании нами было показано, что прием всех изучавшихся доз олмесартана медоксомила, блокатора рецепторов к ангиотензину II, приводит к значимому, по сравнению с плацебо, снижению среднесуточных уровней ДАД и САД. Частота побочных эффектов при терапии олмесартаном медоксомилом, независимо от его дозировки, была сопоставимой с таковой при приеме плацебо.

Одной из основных задач данного исследования являлось определение потенциала олмесартана медоксомила, принимаемого 1 раз в сутки, в отношении эффективного контроля АД на протяжении всего междозового интервала. Однократный прием антигипертензивных препаратов является предпочтительным, поскольку он улучшает приверженность терапии как один из ведущих факторов эффективного контроля АД [7]. Следует отметить, что в нашем исследовании была дополнительно оценена 24-часовая эффективность контроля АД при приеме олмесартана медоксомила 1 раз в сутки. При утреннем приеме препарата, не обладающего достаточной 24-часовой эффективностью, следует ожидать неадекватного контроля давления в последние 4-6 часов междозового интервала. Это время суток не только соответствует периоду пробуждения и быстрого повышения АД (06:00-12:00 при приеме препарата утром предшествующего дня) [8], но и совпадает с периодом максимальной частоты развития инсульта и инфаркта миокарда не эмболического генеза. Неадекватный контроль АД в утренние часы может существенно повысить риск сердечно-сосудистых осложнений в этот период. Таким образом, эффективность антигипертензивного лечения при одно-

кратном приеме препаратов следует оценивать в ранние утренние часы.

Амбулаторное мониторирование АД является наиболее надежным методом оценки 24-часовой эффективности антигипертензивных препаратов. Данный метод позволяет исключить наличие гипертонии «белого халата», а также обеспечивает регулярное определение уровней АД на фоне обычной повседневной активности пациентов [9]. Как показано на рис.2, при включении больных в исследование на основании критериев амбулаторного мониторирования давления, прием плацебо не сопровождается существенной динамикой уровней АД. В свою очередь, минимизация эффекта плацебо позволяет точнее оценить антигипертензивную эффективность препаратов.

В нашем исследовании сравнивалось среднее снижение АД, достигнутое в последний час 24-часового междозового интервала и регистрируемое при амбулаторном мониторировании давления, при различной кратности приема сопоставимых доз олмесартана медоксомила (1 либо 2 раза в сутки). Как показано в табл. 4, средние уровни ДАД и САД в последний час междозового интервала были сходными при однократном и двукратном приеме препарата. Данный метод оценки 24-часовой антигипертензивной эффективности препарата, принимаемого один раз в сутки, является, по-видимому, наиболее информативным. Это обусловлено тем, что снижение АД в последний час междозового интервала при однократном приеме антигипертензивного лекарственного средства сравнивается со снижением АД в промежутки времени, который гораздо ближе к периоду максимальной биодоступности этого же препарата после приема его второй дозы за сутки. Полученные нами результаты убедительно демонстрируют эффективность олмесартана медоксомила при его приеме 1 раз в сутки.

Продолжительность антигипертензивного действия олмесартана медоксомила также была оценена по скорректированным с учетом эффекта плацебо значениям отношения Т/Р для суточных профилей ДАД и САД по окончании 8-недельного периода активной терапии. Использование отношения Т/Р для оценки эффективности антигипертензивных препаратов

рекомендуется Food and Drug Administration [10]. Важность этого метода обусловлена необходимостью адекватного контроля АД в конце междозового интервала, без чрезмерного снижения давления во время максимального антигипертензивного действия препаратов. Оптимальное антигипертензивное средство должно обладать 24-часовой эффективностью при однократном приеме при условии сохранения не менее 50% от максимального эффекта в последние часы междозового интервала [11]. В нашем исследовании при однократном приеме любых доз ольмесартана медоксомила значения отношения Т/Р для ДАД и САД превышали 50%, варьируя от 57,2% до 70,1%, что свидетельствовало о сохраняющейся 24-часовой антигипертензивной эффективности через 8 недель лечения. Эти данные являются дополнительным доказательством продолжительного действия ольмесартана медоксомила с сохранением антигипертензивной эффективности в конце междозового интервала.

Побочные эффекты, зарегистрированные на фоне лечения ольмесартаном медоксомилом, были сходными с таковыми при терапии другими препаратами этого класса [12]. Тот факт, что частота развития головной боли была несколько ниже в группах ольмесартана медоксомила, чем в группе плацебо, соответствует недавно полученным данным о способности эффективной терапии мягкой и умеренной гипертензии снижать частоту развития этого побочного эффекта [13]. Частота досрочного прекращения участия в исследовании вследствие развития побочных эффектов в группах ольмесартана медоксомила (2%) была ниже, чем в группе плацебо (4%), и соответствовала таковой при лечении другими блокаторами

### Литература

- 1 Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000;355:637–645.
- 2 Yanagisawa H, Amemiya Y, Kanazaki T, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activities, and structure–activity relationships of imidazole-5-carboxylic acids bearing alkyl, alkenyl, and hydroxyalkyl substituents at the 4-position and their related compounds. *J Med Chem*. 1996;39:323–338.
- 3 Anonymous. Olmesartan medoxomil. *Drugs Future*. 1997;22:1205–1209.
- 4 Mizuno M, Sada T, Ikeda M, et al. Pharmacology of olmesartan medoxomil, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*. 1995;285:181–188.
- 5 Püchler K, Nussberger J, Laeis P, et al. Blood pressure and endocrine effects of single doses of olmesartan medoxomil, a novel angiotensin II antagonist, in salt-restricted hypertensive patients. *J Hypertens*. 1997;15:1809–1812.
- 6 Diamant M, Idema RN, Vincent HH. The use of Fourier analysis in the calculation of trough to peak ratio from ambulatory blood pressure measurements. *J Hum Hypertens*. 1998;12:61–67.
- 7 Andrejak M, Genes N, Vaur L, et al. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens*. 2000;13:184–190.
- 8 White WB. Circadian variation of blood pressure: clinical relevance and implications for cardiovascular chronotherapeutics. *Blood Press Monit*. 1997;2:47–51.

Таблица 5

### Побочные эффекты, развившиеся во время исследования и наблюдавшиеся более чем у 2% пациентов, получавших ольмесартан медоксомил

Побочный эффект	Ольмесартан медоксомил (n=286) %	Плацебо (n=48) %
Всего	49,6	56,0
Головная боль	16,4	20,8
Головокружение	5,2	0
Болевой синдром	5,6	0
Инфекция	3,8	8,3
Астения	3,5	4,2
Миалгия	3,1	4,2
Диспепсия	2,4	0
Ринит	2,1	6,2

рецепторов к ангиотензину II [14, 15]. В целом, можно утверждать, что ольмесартан медоксомил хорошо переносится и обладает профилем побочных эффектов, сходным с таковым для плацебо.

Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют, что ольмесартан медоксомил является эффективным и безопасным препаратом для лечения артериальной гипертензии. Прием этого препарата один раз в сутки позволяет эффективно контролировать уровень АД на протяжении всего 24-часового междозового интервала, что подтверждается показателями амбулаторного мониторинга давления и значениями отношения Т/Р. Антигипертензивный ответ на терапию полностью проявляется в течение 2 недель от начала лечения. Ольмесартан медоксомил имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, аналогичный таковому для плацебо.

- 9 Staessen JA, Beilin L, Parati G, et al. Task force IV: clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. Participants of the 1999 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Blood Press Monit*. 1999;4:319–331.
- 10 US Food and Drug Administration (FDA). Draft ICH principle: principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. Available at [www.fda.gov/cder/guidance/3774dft.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/3774dft.pdf). Accessed January 23, 2001.
- 11 Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413–2446.
- 12 Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Saf*. 1999;21:23–33.
- 13 Hansson L, Smith DH, Reeves R, et al. Headache in mild-to-moderate hypertension and its reduction by irbesartan therapy. *Arch Intern Med*. 2000;160:1654–1658.
- 14 McIntyre M, Caffè SE, Michalak RA, et al. Losartan, an orally angiotensin (AT1) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacol Ther*. 1997;74:181–194.
- 15 McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs*. 1998;56:847–869.

#### Abstract

*Olmesartan medoxomil is a new angiotensin II receptor blocker. In this randomized, double-blind, placebo-controlled study, the efficacy and safety of olmesartan medoxomil was assessed in 334 patients with moderate to severe essential hypertension. Patients were randomized to receive placebo; 5, 20, or 80 mg olmesartan medoxomil q.d.; or 2,5, 10, or 40 mg olmesartan medoxomil b.i.d. Ambulatory and cuff blood pressure were measured prior to and after 8 weeks of treatment. Treatment with olmesartan medoxomil resulted in a significant placebo-adjusted reduction of mean 24-hour ambulatory diastolic blood pressure of 9,6 mm Hg, 12,2 mm Hg, and 10,6 mm Hg in the 5-, 20-, and 80-mg q.d. groups, respectively. Corresponding reductions in mean ambulatory systolic blood pressure were 14,5 mm Hg, 16,5 mm Hg, and 15,4 mm Hg. Similar reductions of diastolic and systolic blood pressure were seen with b.i.d. dosing. The diastolic trough-to-peak ratios of the q.d. doses of olmesartan medoxomil ranged from 57% to 70%, indicating 24-hour effectiveness. The safety profile of olmesartan medoxomil was similar to that of placebo. Olmesartan medoxomil appears to be a safe and effective once-a-day treatment for hypertension.*

**Key words:** Moderate to severe essential hypertension, olmesartan medoxomil, antihypertensive efficacy, safety, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

Поступила 15/02 – 2011

## МЕСТО P-FOX-ИНГИБИТОРОВ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ – В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Стаценко М.Е.\*, Туркина С.В., Толстов С.Н.<sup>1</sup>

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград; <sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский институт Росздрава. Саратов, Россия

Рост числа больных сахарным диабетом 2 типа (СД) в последние десятилетия неоспорим [1], несмотря на усилия, предпринимаемые для профилактики развития и разработки новых лекарственных средств для лечения этого инвалидизирующего заболевания. Проведено достаточно большое количество исследований, свидетельствующих о формировании высокого риска развития осложнений и сердечно-сосудистых событий при СД [2, 3]. Изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные СД, наблюдаются у 90-100% больных [4]. Столь частое и агрессивное развитие кардиальной патологии у пациентов СД опосредовано не только и не столько гипергликемией, имеющей место у этих больных, сколько каскадом опосредованных ею метаболических нарушений, ухудшающих состояние как коронарных артерий, так и миокарда, способствующих развитию специфических для СД микро- и макроангиопатий, инсулинорезистентности на уровне миокарда, а также диабетической автономной кардиальной нейропатии. Возникающее при этом поражение сердца при СД неоднозначно: выделяют следующие формы поражения сердца – **диабетическую кардиомиопатию (ДК)**, основным патогенетическим фактором которой считают метаболические нарушения в сердечной мышце (у больных с СД 2 типа даже начальные стадии нарушения гликемического профиля могут влиять на метаболизм миокарда и предрасполагать к возникновению диабетической кардиомиопатии [5] и **ишемическую болезнь сердца**, главной причиной развития которой является атеросклероз коронарных сосудов. К сожалению, у преобладающей группы пациентов СД встречается сочетание этих двух форм поражения сердца. По нашему мнению, это связано с едиными механизмами формирования как ДК, так и ИБС у больных СД. Какие же факторы столь агрессивно формируют изменения на уровне сосудов, самого сердца, нервной системы? Безусловно, это связано с тем, что при СД присутствуют как общие (возраст, мено- и андропауза, курение, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, дислипидемия, гиподинамия, алкоголизм), так и специфические факторы – гипергликемия [6], гиперинсулинемия [7], инсулинорезистентность [8], способствующие развитию сердечно-сосудистых осложнений. Крупное клиническое исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) позволило определить наиболее значимые факторы риска возникновения ишемической болез-

ни сердца и ее осложнений у больных СД типа 2. К ним относятся (в порядке убывания значимости) повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), повышение артериального давления (АД), курение, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение уровня гликозилированного гемоглобина [9]. Безусловно, дополнительный вклад в формирование ишемических изменений у больных СД вносят эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушение реологических свойств крови и гемостаза [10-14]. Как же эти факторы влияют на развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД?

Влияние повышения уровня глюкозы в крови на риск развития ИБС обнаружено во многих длительных проспективных исследованиях. Было замечено, что у лиц с высоким уровнем тощаковой и постнагрузочной глюкозы отмечается достоверно более высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [15,16]. Убедительные эпидемиологические данные свидетельствуют о существовании достоверной связи между уровнем гликозилированного гемоглобина А1с (этот показатель отражает средний уровень глюкозы за последние 3 мес) и риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [17]. При увеличении уровня гликозилированного гемоглобина на 1% риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 10% [18]. К сожалению, даже “жесткий” контроль гликемии – самого специфического фактора риска (многочисленные многоцентровые исследования показали, что смертность больных СД прямо коррелирует с уровнем постпрандиальной гликемии. Постпрандиальная гипергликемия более 8-9 ммоль/л повышает риск сердечно-сосудистой смерти более чем в два раза [19, 20]) и не гарантирует отсутствие поздних осложнений СД-микро- и макроангиопатий [21]. Более того, в 2007 г. досрочно было прекращено исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором было отмечено повышение риска сердечно-сосудистой летальности в группе интенсивного контроля гликемии с достижением уровня гликозилированного гемоглобина менее 6,5% [22].

Гиперинсулинемия индуцирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в гладкомышечных клетках, пролиферацию фибробластов, активизацию свертывающей системы

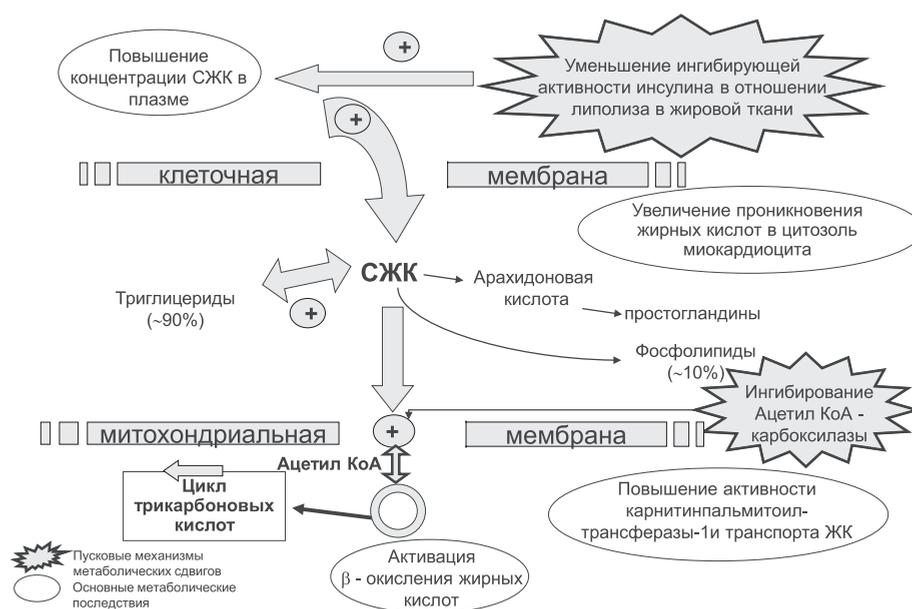


Рис. 1. Механизмы усиления окисления жирных кислот при сахарном диабете.

крови, повышение концентрации липидов низкой плотности. Инсулин у здорового человека опосредованно, через синтез NO, вызывает антиатерогенное расширение сосудов и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток. При СД этот процесс блокируется, что способствует атерогенезу [23]. Кроме того, показана роль гиперинсулинемии в формировании диабетической кардиомиопатии [24].

Инсулинорезистентность сочетается с атерогенным профилем липидов, нарушением фибринолиза, абдоминальным ожирением. На одну условную единицу инсулинорезистентности приходится утолщение сонной артерии на 30 микрон. Атеросклеротические бляшки у СД своеобразны. Кроме липидного ядра, атеросклеротические бляшки содержат повышенное количество Т-лимфоцитов, пенистых клеток и имеют очень нестабильную фиброзную оболочку, поскольку коллаген и эластин, идущие на ее построение, не имеют тех качеств, которые имеются у людей без СД. Такие бляшки быстро деформируются, распадаются, “взрываются”, что приводит к тромбозам, внезапной смерти больных [23]. Более того, даже в отсутствие атеросклеротических изменений, инсулинорезистентность опосредует развитие специфической “инсулинорезистентной” кардиомиопатии у больных СД [24-26].

Сдвиги липидного обмена, сохраняющиеся у больных СД даже после коррекции уровня глюкозы в крови, настолько характерны, что получили название “диабетической дислипидемии”. По данным 3-го Национального исследования здоровья и питания в США, 69% больных диабетом имеют нарушения липидного обмена [27]. Для СД 2 типа характерны как количественные (повышение уровня триглицеридов – ТГ), снижение ХС ЛПВП, так и качествен-

ные изменения липидограммы (характерны мелкие плотные частицы ЛПНП с повышенной атерогенностью, которые значительно легче, по сравнению с липопротеидами большего размера, подвергаются процессам окисления [28]. Окисленные липопротеиды играют важную патогенетическую роль в непосредственном повреждении эндотелиальных клеток, превращении циркулирующих моноцитов в пенистые клетки, стимулируют образование вазоконстрикторного фактора – эндотелина-1, угнетают местное образование эндотелием оксида азота, являющегося мощным естественным фактором расслабления сосудов [29, 30].

Особую роль в развитии сердечно – сосудистых событий у больных СД играет присущая ему гипертриглицеридемия, отрицательная роль которой была продемонстрирована в отношении формирования ишемического поражения сердца [31], возникновения диастолической дисфункции сердца [32], поражении нервных волокон у больных СД [33], развитии автономной кардиальной нейропатии [34].

Выраженность диабетической дислипидемии, в первую очередь гипертриглицеридемии, у больных сахарным диабетом типа 2 достоверно связана с уровнем имеющейся у них гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [24]. С другой стороны, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, вне зависимости от нарушений липидного обмена, являются независимыми факторами риска развития ИБС [24, 35].

Высокий уровень ТГ ассоциирован с повышением содержания свободных жирных кислот (СЖК) как в плазме, так и миокарде больных СД и нарушением их метаболизма [36] (рис. 1).

Отрицательная роль СЖК в формировании поражения сердца у больных СД многогранна. Недостаток

инсулина и состояние инсулинорезистентности, характерные для СД 2 типа, влияют на функцию сердца путем снижения транспорта глюкозы и окисления углеводов, повышения использования свободных жирных кислот (СЖК) [37]. Угнетение липогенетического действия инсулина способствует повышению содержания СЖК в плазме крови и их поступление в кардиомиоциты. Избыток СЖК на уровне митохондрий кардиомиоцитов приводит к преобладанию процессов  $\beta$ -окисления СЖК, накоплению пирувата и лактата в цитоплазме, что приводит к угнетению окислительного фосфорилирования глюкозы и снижению количества АТФ, получаемой в процессе гликолиза [38, 39]. Важное значение имеет также накопление в миокарде промежуточных продуктов  $\beta$ -окисления СЖК: ацил – КОА, ацилкарнитина, свободных радикалов, арахидоната и простагландина  $E_2$ . Вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и увеличивая образование циклического аденозинмонофосфата, они способствуют перегрузке кардиомиоцитов  $Ca^{2+}$ . Как следствие, происходит снижение сократительной активности сердечной мышцы, развитие диастолической дисфункции, присущей диабетической кардиопатии [40], возникает риск развития аритмии [41]. Ацил-карнитин и ацил-СоА блокируют не только  $Ca^{2+}$ -АТФазу саркоплазматического ретикулума и, следовательно, кальциевый насос, но и  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы), аденин – нуклеотидтранслоказу и АТФ – насос [42].

Избыток СЖК опосредует прогрессирование инсулинорезистентности многих тканей, мышечной, в том числе миокардиальной [42], печеночной, адипозной, а также эндотелиальных клеток [43], способствует прогрессированию ишемических изменений в миокарде [44], в том числе изменений, связанных с нарушением бета-окисления СЖК в миокарде [42, 45-47].

Внутрисердечное накопление ТГ, СЖК и их метаболитов характеризуется формированием в широком смысле слова “кардиальной липотоксичности” [42, 47-51], которая манифестируется гипертрофией кардиомиоцитов, миокардиальным фиброзом с повышенным содержанием экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции стенки желудочков [52], интерстициальным склерозом, появлением жировой ткани в интерстиции и нарушениями микроциркуляторного русла, формированием зон интерстициального склероза с разобщенными кардиомиоцитами (КМЦ) со сниженным диаметром и дегенеративными изменениями. В разобщенных КМЦ обнаруживаются признаки “гибернации”, дедифференцировки и апоптотической дегенерации, апоптозу также подвергаются нервные проводники [53]. Таким образом, нарушения метаболических процессов, возникаю-

щие при сахарном диабете 2 типа, во многом напоминают таковые в ишемизированном миокарде: активируются кислород – затратные механизмы производства энергии, подавляется гликолиз, отмечается накопление ТГ в цитозоле клетки, накапливаются продукты обмена СЖК, что ведет к резкому снижению жизнеспособности миокарда [54]. Понимание роли энергетического метаболизма сердца в патогенезе ишемии миокарда привело к разработке нового метаболического направления в лечении больных с ИБС. Было показано, что при хронических состояниях использование глюкозы миокардом может улучшаться при модуляции метаболизма СЖК с помощью препаратов, которые ингибируют их окисление [55, 56].

Особую роль в патогенезе развития сердечно – сосудистых осложнений СД играет оксидативный стресс [57], развивающийся при нарушении равновесия между свободными радикалами и активностью антиоксидантных ферментов, сниженной при СД [58].

Хроническая гипергликемия способствует поражению миокарда *per se* с одной стороны, с другой – усиливает отрицательное влияние других факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и, прежде всего, оксидативного стресса [59, 60]. Резкое увеличение числа радикалов кислорода в митохондриях вызывает нарушение факторов транскрипции, экспрессии генов, утилизации метаболитов миокарда [61]. Одновременно избыток радикалов, подавляя оксид азота, стимулирует реакции воспаления, ингибирует полиаденозинрибопротеинполимеразу. Последнее приводит к дисфункции эндотелия [62]. В работе Сукмановой И.А. и Яхонтова Д.А. показано, что степень нарушения диастолических свойств миокарда прямо зависит от образования перекисей и дисфункции эндотелия [63]. Гликозилирование, постоянно присутствующее при СД, способствует генерации супероксидных и гидроксильных радикалов, инициирующих окисление липопротеидов низкой плотности, что значительно усиливает их атерогенный потенциал [28]. Одной из причин наиболее тяжелого течения и плохого прогноза кардиальных осложнений у больных СД является наличие автономной кардиальной вегетативной neuropathии (АКН), распространенность которой, по данным различных эпидемиологических исследований, достигает 90% [64, 65]. Столь частая встречаемость этого патологического состояния опосредована тем, что в основе поражения нервной системы лежат те же патогномичные для СД метаболические нарушения и васкулярные факторы [66], перечисленные выше: неадекватный гликемический контроль [67], высокий уровень триглицеридов [68], избыточный вес, курение и артериальная гипертензия [69], формирование оксидативного стресса [62], развитие дислипидемии,

нарушения коагуляционного гемостаза [70], дисфункция эндотелия [71]. Вегетативная нейропатия во многом способствует уменьшению коронарного вазодилататорного резерва и повышению риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной коронарной смерти [72, 73]. Показано, что риск смерти у больных СД в течение 5 лет в пять раз выше при наличии АКН [74, 75].

Нейтрализовать “потенциал отрицательного действия” этих совокупных факторов развития поражения сердца у больных сахарным диабетом крайне трудно. Проводимая больным ИБС “базисная” терапия призвана максимально оптимизировать соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде, с одной стороны, и его доставкой к миокарду – с другой. Основным механизмом действия большинства современных препаратов, используемых для этого (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, бета – блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы  $I_r$ -каналов), является гемодинамическая разгрузка миокарда путем уменьшения частоты сердечных сокращений, а также пред- и постнагрузки. Соответственно, указанные антиангинальные средства оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда. Таким образом, лечение коронарной патологии у больных СД не может быть ограничено использованием “базисных” средств нейрогуморальной блокады, гемодинамической поддержки, а должно обязательно включать препараты метаболической коррекции внутрисердечного метаболизма (миокардиальные цитопротекторы), которые в данном случае могут рассматриваться не столько как средства вспомогательного действия, а как патогенетически обоснованные препараты, с учетом описанных выше метаболических особенностей формирования диабетического сердца. Бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы  $I_r$ -каналов, нитраты, уменьшая пред- и постнагрузку, частоту сердечных сокращений, оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда: они довольно успешно воздействуют на гемодинамические параметры, однако не способны повлиять на эффективность использования кислорода миокардом. Кроме того, они не оказывают положительного корректирующего влияния на течение метаболических процессов в миокарде, столь необходимого для больных СД [76], а подчас их использование ограничено в связи с возможным негативным влиянием на углеводный и липидный обмен у больных СД.

В последние годы наши представления о роли энергетических изменений, которые происходят в кардиомиоцитах вследствие ишемии и реперфузии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности значительно расширились с позиций понимания возможности воз-

действия на нефункционирующий, но жизнеспособный (гибернирующий) миокард. Это способствовало созданию нового направления в лечении ИБС с использованием препаратов нового класса – миокардиальных цитопротекторов, эффективно воздействующих на энергетический обмен кардиомиоцита и позволяющих улучшить эффективность утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии [77-84].

В качестве коронарной цитопротективной терапии у больных СД, безусловно, прежде всего, показаны средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК) – р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors) к которым относятся ранолазин, триметазидин и милдронат.

Ранолазин – обратимый ингибитор дегидрогеназы НАД-Н в митохондриях, приводящий к улучшению эффективности метаболизма [85]. В эксперименте на изолированных миоцитах желудочков собак и мышей он продемонстрировал антиаритмический и антиангинальный эффект [86-88], возможность влияния на постишемическую миокардиальную дисфункцию, размеры некроза у мышей [89, 90], улучшения механических свойств изолированного сердца крыс в постишемическом периоде, в том числе ассоциированного с активацией оксидативного стресса [91]. Отмечено положительное влияние ранолазина на течение экспериментальной левожелудочковой хронической сердечной недостаточности у собак: увеличение силы и объема сердечного выброса, механической эффективности сердечной мышцы [92-95].

В клинической практике показана эффективность этого препарата, прежде всего, в лечении стабильной стенокардии напряжения, что проявлялось в повышении толерантности к физической нагрузке и уменьшении частоты стенокардических приступов [96, 97]. В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) [98] в качестве монотерапии, а в исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) и ERICA (Efficiency of Ranolazine in Chronic Angina) в сочетании с ателололом, амлодипином или дилтиаземом [99], или только амлодипином [100] показана возможность ранолазина уменьшать потребность в нитратах, снижать частоту стенокардических приступов. До настоящего времени продолжается исследование по оценке влияния ранолазана при остром коронарном сегменте без подъема сегмента ST [101]. Отмеченный в эксперименте антиаритмический эффект получил подтверждение в ряде клинических исследований, где показана возможность ранолазина уменьшать частоту суправентрикулярных и желудочковых тахикардий [102, 103], однако этот эффект ранолазина опосредуется, по мнению ряда авторов, иным механизмом действия, нежели влиянием на бета-окисление, а именно – ингибированием поздних натриевых потоков [104].

При сахарном диабете эффективность ранолазина практически не изучалась и отмечена лишь в одном исследовании у пациентов при сочетании сахарного диабета и стабильной стенокардии. Показано, что ранолазин в дозе 750 мг и 1000 мг уменьшал частоту стенокардических приступов и потребность в нитроглицерине и способствовал достоверному снижению гликированного гемоглобина на  $0,48 \pm 0,18\%$  and  $0,70 \pm 0,18\%$  соответственно [105].

Наиболее изученными средствами этой группы являются триметазидин (прямой ингибитор бета-окисления свободных жирных кислот) и милдронат (ингибитор функционирования карнитин-пальмитинового комплекса, обеспечивающего поступление жирных кислот в митохондрии). Триметазидин тормозит в митохондриях бета-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных жирных кислот, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот (3-кетоацил-КоА-тиолазу) [106, 107], что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергетического образования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады бета-окисления жирных кислот. Замена потребляемого в энергетическом обмене исходного субстрата приводит к более эффективному использованию кислорода и, как следствие, к более адекватному энергетическому обеспечению функционирующего миокарда. Однако следует отметить, что триметазидин не мешает накоплению активированных жирных кислот в митохондриях, при этом происходит неизбежное накопление недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [47]. Активированные жирные кислоты – ацил-КоА и ацилкарнитин, накапливаясь в митохондриях, блокируют транспорт АТФ и одновременно действуют как поверхностно-активные вещества, травмирующие клеточные мембраны и вызывающие их разрушение, что, возможно, может служить ограничивающим фактором при выборе применения триметазидина у больных СД.

Доказана эффективность этого препарата в лечении стабильной стенокардии [77, 78, 108]. Применение триметазидина на фоне других антиангинальных и антиишемических препаратов ведет к уменьшению ранее используемых доз этих медикаментов и увеличению эффективности антиангинального и антиишемического лечения.

Данные об антиоксидантном эффекте триметазидина неоднозначны. Выраженный антиоксидантный эффект триметазидина установлен на модели культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи с добавлением глюкозооксидазы. При добавлении препарата в терапевтической концентрации наблюдалось достоверное уменьшение лизиса эндотелиоцитов, подтвержденное данными электронной

микроскопии [125]. В работе Гордеева И. Г. с соавт. применение триметазидина перед проведением реваскуляризации миокарда способствовало снижению активности свободнорадикальных процессов за счет активации защитных антиоксидантных ферментов [126]. С другой стороны, в исследовании “EMIP-FR” (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) было показано, что триметазидин, применяемый в качестве антиоксиданта, например для лечения инфаркта миокарда в виде 48-часовой инфузии (кратковременно, в острой фазе), по эффективности сравним с плацебо [127]. В выполненном J.M.Vedrinne et al. рандомизированном двойном слепом исследовании было установлено, что у больных, получавших триметазидин (40 мг болюсно перед началом операции, затем внутривенно со скоростью 2,5 мг/ч и в кардиоплегическом растворе) и плацебо, концентрация малонового диальдегида через 20 мин после восстановления сердечной деятельности достоверно не различалась [128]. В сравнительном исследовании Хлебодарова М.Е и Михина В.П. продемонстрировано, что при сочетанном применении эналаприла и триметазидина не отмечено его влияния на процессы перекисного окисления липидов, эндотелиальную дисфункцию у больных с гипертонической болезнью [129]. Один из последних обзоров [130] был посвящен оценке влияния триметазидина на течение сердечной недостаточности (СН). Подчеркнуто, что как в случае развития СН ишемической, так и не ишемической природы триметазидин улучшал функциональные показатели работы левого желудочка, не оказывая значимых гемодинамических эффектов.

Исследования оценки эффективности триметазидина у больных СД посвящены, прежде всего, оценке его антиишемического действия. Результаты исследования TRIMPOL-I позволили сделать выводы о безопасности и высокой эффективности триметазидина в лечении больных стенокардией напряжения, страдающих сахарным диабетом [131, 132]. Показана дополнительная возможность положительного влияния на метаболизм глюкозы. В исследовании G. Fragasso с соавт. по оценке влияния триметазидина у больных СД и ишемической кардиомиопатией отмечено увеличение фракции выброса, снижение уровня натошаковой глюкозы и эндотелина-1 как при краткосрочном (30-дневном), так и длительном (в течение 6 месяцев) использовании препарата [133]. Сходные результаты по влиянию триметазидина на функциональные параметры левого желудочка больных СД отмечены в работе Thrainsdottir I.S. et al., Rasano G.M. et al, а также у пациентов СД в постинфарктном периоде [134-136]. В более поздних клинических исследованиях по оценке эффективности триметазидина у больных СД подтверждена возможность препарата уменьшать количество стенокардических

приступов, потребность в нитратах, увеличивать толерантность к физическим нагрузкам. Все описанные эффекты препарата объяснены с точки зрения влияния его на процессы бета-окисления жирных кислот [137-139].

Таким образом, несмотря на перспективность применения р-fox ингибиторов СЖК у больных СД, к настоящему времени нет данных о других органопротективных свойствах триметазидина, которые также необходимы для этой категории пациентов (нефропротективность, возможность влияния на течение ретинопатии, нейропатии и т. д.)

Мельдоний – 3- (2,2,2-триметилгидразин) пропионат (Милдронат, “Гриндекс”) уменьшает интенсивность бета – окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [140]. Это означает, что милдронат практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот [141]. Это происходит в силу того, что милдронат тормозит поступление в клетку карнитина, с помощью которого обеспечивается перенос длинноцепочечных жирных кислот через мембрану. Являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, мельдоний тем самым снижает карнитин – зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани [142]. Снижение содержания L-карнитина в тканях не сопровождается развитием кардио – и гепатотоксичности [143].

Как и для всех р-fox ингибиторов, мельдонию присуща высокая антиишемическая эффективность, что продемонстрировано в целом ряде исследований последних лет при стенокардии, инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании. Отмечено положительное действие его на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов [144 – 153]. Особый интерес представляют результаты недавно завершеного международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного – слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования – МИЛСС II (Оценка эффективности и безопасности Милдроната при терапии хронической коронарной болезни сердца (стабильной стенокардии), в котором было продемонстрировано, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, уве-

личивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает качество жизни пациентов.

Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот при восстановлении коронарного кровотока способствует ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца. Возможность коррекции вышеописанных патологических изменений была продемонстрирована в исследовании Гордеева И.Г. с соавт. [147], что подтверждает ранее отмеченный антиаритмогенный эффект и возможность влияния милдроната на возбудимость миокарда [154, 155].

В эксперименте и клинике показано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия [156, 157], что может быть достаточно клинически важным для больных СД, поскольку стимуляция выработки оксида азота посредством влияния мельдония на накопление гамма – бутиробетаина приводит к нормализации функционального состояния эндотелия и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса. Рассматривается и иной механизм повышения биодоступности оксида азота на фоне применения мельдония – уменьшение интенсивности его свободно – радикальной инактивации [158]. Помимо того, мельдоний проявляет и другие сосудистые эффекты: уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином [141, 155, 159, 160]. Вышеописанные свойства препарата (в сочетании с улучшением энергетического обмена в миокарде) позволили успешно использовать его в комплексной терапии ХСН с улучшением систоло-диастолической функции [148, 161-164], в том числе и у больных СД [165]. У пациентов с ХСН и СД, дополнительно принимающих милдронат в суточной дозе 1000 мг в комплексной терапии основной кардиоваскулярной патологии, отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни в основном за счет уменьшения симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни, хотя применение препарата не сопровождалось изменениями гемодинамических показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений). В этом же исследовании отмечена тенденция снижения под влиянием Милдроната гликированного гемоглобина в крови, положительное влияние его на липидный профиль, что выражалось в достоверном снижении уровня триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Фармакологическая эффективность мельдония не ограничивается его влиянием на процессы бета – окисления СЖК. Он обладает антиоксидантным эффектом [157, 166], тормозит агрегацию тромбоцитов, что позволяет использовать его в лечении большого числа заболеваний. Интересны данные, полученные в ходе исследования MI&CI о возможности использования милдроната при заболеваниях периферических артерий [167]. Отмечен достоверный прирост показателя абсолютного расстояния перемежающейся хромоты, увеличение начального расстояния перемежающейся хромоты независимо от возраста. Отмеченные эффекты сохранялись и через 1 месяц после отмены препарата. Данные, полученные в ходе этого исследования, позволяют рассматривать милдронат как весьма перспективный у больных СД 2 типа, у которых облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей встречается в 3-4 раза чаще, чем в общей популяции [168].

Было высказано предположение, что, тормозя транспорт жирных кислот и, следовательно, и их окисление, влияя на NO и эндотелий – зависимую вазодилатацию [169], можно адаптировать (прекондиционировать) к кислородной недостаточности не только клетки сердечной мышцы, но и мозга [142]. Полученные экспериментальные данные [170] позволили использовать милдронат как нейропротективный препарат [171-175]. Нейропротекторное действие милдроната охватывает острые ишемические повреждения мозга (инфаркты мозга) и дисциркуляторную энцефалопатию и обусловлено, прежде всего, его антиоксидантным эффектом, основу которого составляют стимуляция естественных ферментных реакций и способность его проникновения через гематоэнцефалический барьер. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов у больных с хронической цереброваскулярной патологией [158, 172-175], в том числе и у больных сахарным диабетом [173]. В проведенном исследовании отмечено улучшение когнитивных функций у больных СД и оптимизация электрофизиологических функций.

Установлено достоверное положительное влияние милдроната на течение диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатии, что проявлялось улучшением электрофизиологических свойств нервного волокна, оптимизацией кислородного баланса тканей [176, 177]. В этом же исследовании продемонстрирован благоприятный эффект мельдония на показатели углеводного и липидного обменов, улучшение качества жизни пациентов с диабетической периферической нейропатией.

Важным фармакологическим свойством мельдония у больных СД является отмеченный в работе Стаценко М.Е. с соавт. эффект влияния его на тече-

ние диабетической автономной кардиальной нейропатии. Продемонстрирована возможность коррекции нарушений variability сердечного ритма с уменьшением симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении милдронатом [178]. Учитывая, что наличие клинически манифестирующей АКН свидетельствует о высоком риске развития острого коронарного синдрома и фатальных аритмий, уменьшение дисбаланса симпато – парасимпатических влияний на сердце является позитивным фактором вторичной профилактики фатальных осложнений у больных СД. В этом же исследовании была подтверждена способность милдроната увеличивать глобальную сократимость миокарда и уменьшать выраженность диастолической дисфункции левого желудочка (патогномичного признака диабетической кардиомиопатии).

Как было сказано ранее, важную роль в поражении органов-мишеней при СД играет нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободно-радикальных процессов, ведущих к развитию эндотелиальной дисфункции, микро- и макроангиопатиям. Учитывая, что цитопротекторы способны позитивно воздействовать на развитие указанных ключевых патологических механизмов формирования поражения органов – мишеней, применение цитопротекторов при лечении микроангиопатий представляется актуальным.

Проведенные до настоящего времени исследования по оценке эффективности применения мельдония для лечения микрососудистых осложнений СД показали целесообразность его включения в комплексное лечение диабетической ретинопатии [179], положительное влияние на течение диабетической нефропатии. Включение милдроната в комплексное лечение ХСН у больных СД сопровождалось статистически значимым снижением степени выраженности альбуминурии, увеличением клиренса креатинина, положительным влиянием на состояние внутриклубочковой гемодинамики – уменьшением количества больных с истощенным функциональным почечным резервом. Проведенный в работе корреляционный анализ выявил зависимость улучшения функции почек параллельно улучшению кардиогемодинамики [180].

Нельзя не отметить возможность реализации дополнительного положительного клинического эффекта у больных СД через влияние мельдония на метаболизм глюкозы. В эксперименте показано, что милдронат стимулирует выработку инсулина в ответ на введение глюкозы и скорость утилизации глюкозы в ходе теста толерантности к глюкозе, а также индуцированное инсулином поглощение 2-деоксиглюкозы кардиомиоцитами [181]. При экспериментальном СД 2 типа милдронат снижал концентрацию L-карнитина в плазме экспериментальных животных, натошаковую и постпрандиаль-

ную гипергликемию, ингибировал кумуляцию фруктозамина и нивелировал нарушения болевой чувствительности. На уровне аорты улучшал контрактильную функцию на фоне введения фенилэфрина [182]. Отмеченные в эксперименте результаты получили подтверждение в клинических исследованиях, которые продемонстрировали достоверное влияние милдроната на уровень гликированного гемоглобина у больных СД 2 типа с хронической сердечной недостаточностью [183, 184].

В эксперименте и в клинических исследованиях отмечен положительный эффект мельдония на метаболизм липидов. Отмечено, что длительное введение милдроната уменьшает размер атеросклеротической бляшки в аорте и содержание L-карнитина в тканях аорты [185], достоверно положительно влияет на показатели липидограммы как в эксперименте, так и при использовании в комбинированном лечении больных СД [183, 184, 186]. В этих же работах еще раз продемонстрирована возможность влияния мельдония на выраженность процессов перекисного окис-

ления липидов и активность антиоксидантных ферментов — каталазы и супероксиддисмутазы.

Безусловно, что выявленная способность мельдония достоверно снижать степень выраженности инсулинорезистентности также найдет достойное применение в клинической практике лечения сердечно-сосудистых осложнений больных СД. В исследовании, посвященном оценке эффективности мельдония в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом показано, что препарат может снижать уровень инсулина крови, что сопровождается достоверным снижением индекса НОМА [187].

Таким образом, представленный обзор литературных данных позволяет предположить, что р-FOX-ингибиторы займут достойное место в лечении сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа не только в связи с их кардиопротективными, но и выявленными дополнительными органопротективными свойствами.

### Литература

- Zimmet P., Ekoé J-M, Williams, R. Chichester: The Epidemiology of Diabetes Mellitus: An International Perspective. *International Journal of Epidemiology* 2002; 31: 878.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
- Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний. *Сердечная недостаточность* 2003; 1: 12–15.
- American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100: 1132–1133.
- Rosano G.M. et al. Metabolic therapy for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Amer. J. Cardiology* 2006; 98: 14–18
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444
- Despres J.P, Lamarche B., Mauriege P., et al. Risk factors for ischaemic heart disease: is it time to measure insulin? *Eur Heart J* 1996;17:1453-1454.
- Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes. Res.* 2003; 11: 1278–1289.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–713.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003.
- Ярек — Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция. *Сах. диабет.* 2004; 2: 48–52.
- Trost S., Pratley R., Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports* 2006; 6: 47–54.
- Bonetti P.O, Lerman L.O, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23: 168–175.
- Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 528–530.
- Dickinson S., Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16(1):69-75.
- Chien K.L, Lee B.C, Lin H.J, et al. Association of fasting and postprandial hyperglycemia on the risk of cardiovascular and all-cause death among non-diabetic Chinese. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 83(2): 47–50.
- European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 16. 1999.
- Barret-Connor E. Awards and Named Lecturers at the American Heart Association 69th Scientific Sessions. *Cardiovascular News Circulation* 1997; 95(5):1091-1094
- Qiao Q., Tuomilehto J., Borch-Johnsen K. Post-challenge hyperglycaemia is associated with premature death and macrovascular complications. *Diabetologia* 2003; 46 Suppl 1: 17-21
- Gao W, Qiao Q, Tuomilehto J. Post-challenge hyperglycaemia rather than fasting hyperglycaemia is an independent risk factor of cardiovascular disease events. *Clin Lab.* 2004;50(9-10):609-15.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559
- Александров А.А. Сахарный диабет: болезнь ‘взрывающихся’ бляшек. *Consilium Medicum* 2001; 1:4 -10.
- Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 294: 334–341.
- Gianluca Perseghin, Georgia Ntali, Francesco De Cobelli, Guido Lattuada, et al. Abnormal Left Ventricular Energy Metabolism in Obese Men With Preserved Systolic and Diastolic Functions Is Associated With Insulin Resistance. *Diabetes Care* 2007 30:1520-1526.
- Witteles Ronald M, Fowler Michael B. Insulin-Resistant Cardiomyopathy: Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):93-102
- Stender M., Eaton S., Clark D., Hopkinson P. Cardiovascular risk factors and outcomes in type 2 diabetes patients in primary care. The future of diabetes care. Selected Abstracts of the 36th Annual Meeting from the European Association for the Study of Diabetes, 2000; poster 1073:9.
- Chisolm G.M, Irwin K.C, Penn M.S. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cell injury in diabetes. *Diabetes.* 1992;41 Suppl 2:61-66.

29. Ehara S., Ueda M., Naruko T., et al. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases. *Journal of Diabetes and its Complications* 2002; 16 (1): 60-64.
  30. Matsumoto Tetsuya, Takashima Hiroyuki, Ohira Naoto., et al. Plasma level of oxidized low-density lipoprotein is an independent determinant of coronary macrovasomotor and microvasomotor responses induced by bradykinin. *Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44:451-457.
  31. Morrison A., Hokanson John E. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 89-95.
  32. Rutger W. van der Meer, Luuk J. Rijzewijk, Michaela Diamant, et al. The ageing male heart: myocardial triglyceride content as independent predictor of diastolic function. *European Heart Journal* 2008; 29: 1516-1522.
  33. Timothy D. Wiggin, Kelli A. Sullivan, Rodica Pop-Busui et al. Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy. *Diabetes* July 2009; 58 (7):1634-1640.
  34. Voulgari C., Psallas M., Kokkinos A., et al. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2010; 11: [Epub ahead of print].
  35. Suskin N., McKelvie R.S., Burns R.J., et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:1368-1375.
  36. Miles J.M., Nelson R.H. Contribution of triglyceride-rich lipoproteins to plasma free fatty acids. *Horm Metab Res.* 2007; 39 (10):726 – 729.
  37. Bell D. S.H. Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003, 26:2949-2951.
  38. Candido R., Forbes J.M., Thomas M.C., et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res* 2003; 92:785-792.
  39. Young M.E., McNulty P., Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II. Potential mechanisms. *Circulation* 2002; 105:1861-1870.
  40. Leichman J.G., Aguilar D., King T.M. et al. Association of plasma free fatty acids and left ventricular diastolic function in patients with clinically severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84 (2):336-341.
- С остальными источниками (41-187) можно ознакомиться в редакции.*

*Поступила 16/03 – 2011*

© Коллектив авторов, 2011  
E-mail: mestatsenko@rambler.ru  
Тел.: (8442) 97-31-48

[Стаценко М.Е. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Туркина С.В. – к.м.н., доцент кафедры, Толстов С.Н. – врач-кардиолог].

## ВЛИЯНИЕ НИКОРАНДИЛА НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА – УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study)

Shigeo Horinaka, Akihisa Yabe, Hiroshi Yagi, Toshihiko Ishimitsu, Tsutomu Yamazaki, Shinya Suzuki\*, Takahide Kohro\*\*, Ryozo Nagai\*\*\* от имени Рабочей группы исследования JCAD

Department of Hypertension and Cardiorenal Medicine, Dokkyo Medical University, Tochigi, \*Department of Clinical Epidemiology and Systems, \*\*Department of Translational Research for Healthcare and Clinical Science, \*\*\* Department of Cardiovascular Medicine Graduate School of Medicine, Университет Токио, Токио, Япония

### Резюме

В условиях ишемии миокарда никорандил обладает кардиопротективным действием за счет воспроизведения эффектов ишемического прекондиционирования. Таким образом, можно предположить, что данный препарат способен улучшать прогноз у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС). В рамках многоцентрового проспективного, обсервационного исследования JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study) был изучен эффект никорандила на частоту различных конечных точек.

В целом, из 13812 пациентов, скринированных в рамках исследования JCAD, отвечали критериям включения 2588 принимавших никорандил пациентов и столько же подобранных по индексу соответствия лиц из группы контроля. Среднее время наблюдения составило 2,7 года. Частота основной конечной точки – смерти от любых причин – была достоверно ниже (-35%; отношение рисков (ОР) – 0,65,  $p=0,0008$ ) в группе никорандила по сравнению с группой контроля. Также в группе никорандила отмечалось достоверное снижение частоты дополнительных конечных точек – сердечной смерти (-56%), фатального инфаркта миокарда (-56%), цереброваскулярной и сосудистой смерти (-71%), а также застойной сердечной недостаточности (-33%) без увеличения частоты смерти иной, не сердечно-сосудистой этиологии. Степень снижения частоты смерти любой этиологии на фоне терапии никорандилом не зависела от одновременного приема препаратов сульфаниламочевин.

У пациентов с КБС прием никорандила сопровождался существенным снижением частоты сердечно-сосудистой смерти. Полученные результаты могут иметь важное значение для выбора тактики лечения в данной группе больных.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые события, коронарная болезнь сердца, никорандил.

Как известно, никорандил обладает способностью открывать калиевые каналы, что приводит к активации аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых каналов (K-АТФ), усилению высвобождения оксида азота (за счет механизма, аналогичного таковому при приеме нитратов) и увеличению содержания внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [1, 2]. В условиях ишемии миокарда никорандил обладает кардиопротективным действием вследствие воспроизведения эффектов ишемического прекондиционирования. Это подтверждается сокращением размера зон некроза миокарда и уменьшением выраженности оглушенности миокарда после реперфузии коронарных артерий [3-7]. Таким образом, можно предположить, что данный препарат способен улучшать прогноз у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС).

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании IONA (Impact of Nicorandil in Angina) было продемонстрировано достоверное снижение частоты комбинированной основной конечной точки (фатальная КБС, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), внеплановая госпитализация в связи с развитием синдрома боли в грудной клетке у больных

со стабильной стенокардией, получавших никорандил [8]. Тем не менее, вплоть до настоящего времени отсутствовали крупные клинические испытания, изучавшие эффективность никорандила у больных с КБС высокого риска (например, с острым ИМ или нестабильной стенокардией). Другим важным вопросом, который оставался открытым по завершении исследования IONA, являлась возможная элиминация положительного действия никорандила у пациентов с КБС, одновременно принимающих противодиабетические препараты – блокаторы K-АТФ каналов. Кроме того, не была определена оптимальная дозировка никорандила для лечения больных КБС.

В многоцентровом проспективном, обсервационном исследовании JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study) период наблюдения был более продолжительным, чем в исследовании IONA. В исследовании JCAD наблюдалась большая когорта пациентов с КБС с целью изучения факторов риска, характера медикаментозной терапии, а также различий клинических исходов [9-11]. В рамках данного исследования нами была оценена возможность улучшения прогноза КБС при терапии никорандилом в условиях реальной клинической практики.

Таблица 1

**Клинические характеристики пациентов, данные ангиографии и особенности лечения в группах никорандила и контроля, сопоставимых по индексу соответствия.**

	Группа контроля	Группа никорандила	Величина p
n	2558	2558	
Возраст (лет)	67,0 (27-93)	67,0 (30-94)	0,8362
Мужчины	74,9%	75,2%	0,8211
САД	132,9±19,7	132,8±20,3	0,6938
ДАД	74,7±11,7	73,9±11,6	0,0060
Гипертензия	53,4%	55,1%	0,2066
Гиперлипидемия	50,4%	53,0%	0,0609
Нарушение толерантности к глюкозе	41,4%	41,5%	0,9096
ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup>	34,2%	31,0%	0,0133
Курение	37,1%	37,6%	0,7072
Отягощенный семейный анамнез	13,6%	15,9%	0,0199
Сердечная недостаточность	10,3%	11,1%	0,3659
Стеноз ствола левой коронарной артерии	3,5%	4,3%	0,1472
Число коронарных стенозов	1,87±0,81	1,86±0,82	0,7606
Принимаемые препараты:			
Статины	35,8%	35,7%	0,9303
Бета-блокаторы	19,9%	22,0%	0,0740
Диуретики	18,3%	18,3%	0,9423
ИАПФ	33,3%	29,2%	0,0012
БРА	14,3%	14,9%	0,5530
Препараты сульфанилмочевины	10,2%	10,3%	0,8901

**Обозначения:** БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление.

**Материал и методы**

В исследование JCAD включались пациенты с КБС и органическим стенозом (не менее 75%) крупных коронарных артерий по данным коронарной ангиографии. У всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. В целом, были скринированы 15628 пациентов; данные наблюдения были доступны для 13812 участников (отклик 88,4%; среднее время наблюдения 2,7 года). Регистрировался прием любых препаратов и наличие любых факторов риска КБС. Никорандил получали 2558 пациентов. Основной конечной точкой являлась частота смерти от любых причин. Дополнительные конечные точки включали частоту сердечной смерти, фатального инфаркта миокарда, нефатального инфаркта миокарда, цереброваскулярной и сосудистой смерти, смерти иной этиологии, а также частоту всех клинических событий, сердечно-сосудистых событий, застойной сердечной недостаточности и внебольничной остановки кровообращения и дыхания (ВОКД). В данном исследовании внутрибольничная смерть вследствие острого ИМ либо ВОКД рассматривалась как фатальный ИМ.

Кроме того, выполнялся анализ данных в подгруппах с целью сравнения частоты смерти от любых причин и от сердечных причин, в зависимости от приема препаратов сульфанилмочевины (глибен-

кламид, гликлазид, глимепирид), сопутствующего терапии никорандилом.

Критерии клинических событий были описаны ранее [9]. Смерть от любых причин включала в себя сердечную, сосудистую, цереброваскулярную смерть и смерть иной этиологии. К цереброваскулярным событиям относились геморрагический и ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. В качестве сердечных событий рассматривались фатальный и нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, аортокоронарное шунтирование, остановка кровообращения с успешной реанимацией и ВОКД. Выявляемый при рутинной коронарной ангиографии рестеноз без какой-либо клинической симптоматики не учитывался в качестве клинического события. Расслаивающаяся аневризма аорты и разрыв аневризмы аорты рассматривались как сосудистые события.

**Статистический анализ**

Анализ данных выполнялся с учетом характера назначенной терапии (intention-to treat analysis); предполагалось, что характер медикаментозного лечения не менялся со времени выписки из стационара в течение всего периода наблюдения.

Поскольку в обсервационных исследованиях для групп лечения и контроля не проводится стандартизация по дополнительным переменным, нельзя

Таблица 2

**Частота основной и дополнительных конечных точек,  
а также всех клинических событий в группах контроля и никорандила**

	Группа контроля (n=2558)	Группа никорандила (n=2558)	ОР (95% ДИ)	Величина p
	Частота на 1000 пациенто-лет			
<b>Основная конечная точка</b>				
Смерть от любых причин	22,61	15,23	0,65 (0,51-0,84)	0,0008
<b>Дополнительные конечные точки</b>				
Сердечная смерть	11,23	4,93	0,44 (0,29-0,66)	0,0001
фатальный ИМ	6,29	2,77	0,44 (0,26-0,76)	0,0022
нефатальный ИМ	5,74	7,19	1,22 (0,80-1,86)	0,3525
Цереброваскулярная или сосудистая смерть	1,90	0,58	0,29 (0,09-0,89)	0,0299
Смерть не от ССЗ	9,48	9,72	0,98 (0,69-1,38)	0,9000
Все клинические события	70,69	63,47	0,88 (0,77-1,01)	0,0730
Сердечные события	53,65	48,26	0,89 (0,76-1,04)	0,1375
ЗСН	14,23	9,71	0,67 (0,49-0,92)	0,0140
ВОКД	4,38	1,60	0,36 (0,18-0,73)	0,0042

**Обозначения:** ВОКД – внебольничная остановка кровообращения и дыхания; ДИ – доверительный интервал; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; ОР – отношение рисков; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

исключить вероятность систематической ошибки при оценке эффективности медикаментозной терапии. В то же время, при использовании индекса соответствия (propensity score matching), отражающего вероятность приема препарата в зависимости

от дополнительных переменных, достигается сопоставимость групп лечения и контроля по дополнительным факторам, и уменьшается риск систематической ошибки. С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа для каждого пациен-



**Коронель**®  
никорандил

ЕВРОПЕЙСКИЙ  
СТАНДАРТ  
ЗДОРОВЬЯ

АКТИВАТОР КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ; АНТИАНГИНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО

КОМПЛЕКСНАЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА ПРИ ИБС СО  
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ:

- КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ПРИСТУПОВ
- КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА ИБС



АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ВКЛЮЧЕНЫ ЕОК В АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ  
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Таблица 3

**Частота смерти от любых причин и сердечной смерти у пациентов, принимавших и не принимавших препараты сульфанилмочевины**

	Группа контроля (n=2558)	Группа никорандила (n=2558)	ОР (95% ДИ)	Величина p
	Частота на 1000 пациенто-лет			
Смерть от любых причин	22,61	15,23	0,65 (0,51-0,84)	0,0008
ПСМ (+)	23,03 (139/2258)	16,16 (97/2228)	0,68 (0,52-0,88)	0,0034
ПСМ (-)	19,53 (16/300)	8,98 (8/330)	0,46 (0,20-1,07)	0,0719
Сердечная смерть	11,23	4,93	0,44 (0,29-0,66)	0,0001
ПСМ (+)	11,93 (72/2258)	5,00 (30/2228)	0,42 (0,27-0,64)	0,0001
ПСМ (-)	6,10 (5/300)	4,49 (4/330)	0,73 (0,20-2,73)	0,6441

**Обозначения:** ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ПСМ – препараты сульфанилмочевины.

та был рассчитан индекс соответствия, характеризующий вероятность приема препарата [12], с учетом всех клинических характеристик и приема любых медикаментов, кроме никорандила. Доверительные интервалы рассчитывались с помощью лог-ранг теста и модели пропорциональных рисков Кокса. Построение кривых кумулятивных частот для конечных точек в группах никорандила и контроля выполнялось с помощью метода Каплана-Майера. Все рассчитанные показатели представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение”. Значения *p* для исходных характеристик, факторов риска и приема любых препаратов рассчитывались с помощью теста хи-квадрат. Статистический анализ был выполнен с использованием статистического пакета SAS, версия 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). Различия считались статистически достоверными при значениях *p*<0,05.

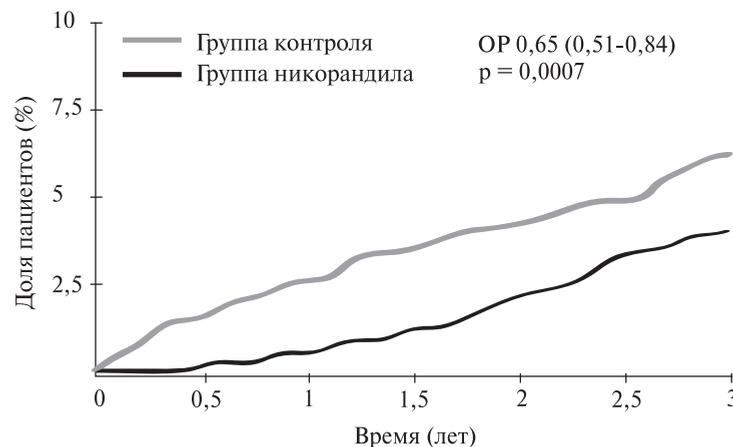
**Результаты**

Количество пациентов в каждой группе составляло 2558 – по результатам подбора лиц из группы контроля на основании индекса соответствия. Использование индекса соответствия позволило контролировать возможное влияние различий групп никорандила и контроля по исходным характери-

стикам на частоту сердечно-сосудистых событий (табл. 1). Несмотря на некоторые различия между группами контроля и никорандила по медианному значению диастолического артериального давления (АД), медианное систолическое АД было одинаковым в обеих группах. В группе контроля была выше распространенность индекса массы тела >25 кг/м<sup>2</sup> и приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Наличие сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе чаще выявлялось в группе никорандила. Средняя доза никорандила составляла 15,04±4,74 мг.

Частота основной конечной точки (смерть от любых причин) в группе никорандила была достоверно ниже (-35%; ОР=0,65 [0,51-0,84], *p*=0,0008) по сравнению с контрольной группой (рис.1, табл.2).

В группе никорандила также отмечалось достоверное снижение частоты 5 из 9 дополнительных конечных точек: сердечной смерти (-56%; рис. 2), фатального ИМ (-56%; рис.3), цереброваскулярной и сосудистой смерти (-71%), застойной сердечной недостаточности (-33%) и ВОКД (-64%). Частота нефатального ИМ, напротив, недостоверно возрастала (+22%; рис. 3). Частота всех клинических событий имела тенденцию к снижению (-12%) при недостоверном уменьшении частоты сердечных событий



**Рис.1.** Кумулятивная частота основной конечной точки (смерть от любых причин); ОР – отношение рисков.

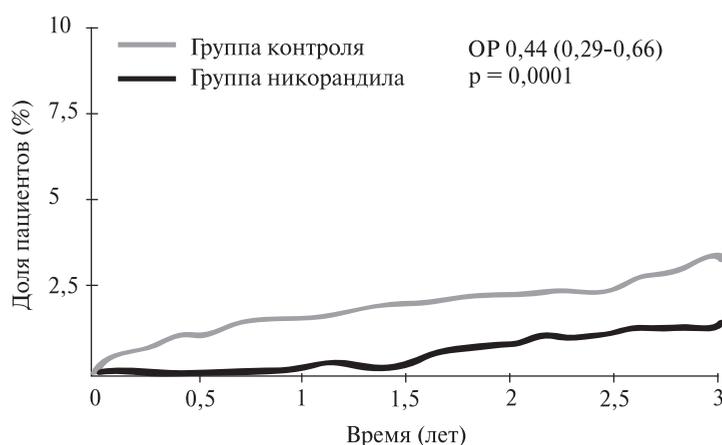


Рис. 2. Кумулятивная частота дополнительной конечной точки (сердечная смерть); ОР — отношение рисков.

и без одновременного увеличения частоты смерти иной этиологии (9,48 против 9,72 на 1000 пациенто — лет наблюдения; табл. 2). Следует отметить, что во время первого года приема никорандила случаи сердечной смерти регистрировались крайне редко (рис. 2).

Среди пациентов, не принимавших препараты сульфаниламочевин, терапия никорандилом сопровождалась достоверным снижением частоты смерти от любых причин, а также сердечной смерти по сравнению с группой контроля. У больных, одновременно получавших никорандил и препараты сульфаниламочевин, также наблюдалось снижение частоты смерти от любых причин, хотя различия с группой контроля не достигали статистической значимости ( $p=0,0719$ ). В то же время, для групп контроля и терапии никорандилом в сочетании с препаратами сульфаниламочевин не отмечалось достоверных различий по относительной и абсолютной частоте сердечной смерти, регистрировавшейся достаточно редко (4,49 против 6,10 на 1000 пациенто — лет, соответственно; табл. 3).

Частота сердечной смерти была значимо выше среди пациентов с сахарным диабетом (СД) по сравнению с больными без СД, независимо от терапии никорандилом (для группы контроля ОР = 1,65,  $p=0,035$ ; для группы никорандила ОР=2,72,  $p=0,007$ ). Препараты сульфаниламочевин получали 29,0% участников, страдавших СД; среди больных, не принимавших эти препараты, СД имел место у 28,8%. Частота смерти от любых причин, как и частота сердечной смерти, была недостоверно ниже среди получавших препараты сульфаниламочевин больных, по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты (ОР=0,72,  $p=0,132$ ; ОР=0,62,  $p=0,171$  соответственно). Кроме того, частота сердечной смерти у не получавших сульфаниламиды больных СД была значимо выше, чем у всех участников, не принимавших сульфаниламиды (для группы контроля 15,94 на 1000 пациенто-лет (33/766); для

группы никорандила 8,50 на 1000 пациенто — лет (17/740); табл. 3).

### Обсуждение

Результаты исследования JCAD свидетельствуют о том, что у пациентов с ангиографически подтвержденным диагнозом КБС и, как правило, высоким риском сердечно-сосудистых событий, терапия никорандилом в дозе 15 мг сопровождалась снижением частоты смерти от любых причин на 35% по сравнению с группой контроля. Это снижение было преимущественно обусловлено достоверным уменьшением частоты сердечной смерти — в первую очередь, от ИМ. В данном исследовании случаи внутрибольничной смерти вследствие ИМ или ВОКД рассматривались как фатальный ИМ. По данным ранее выполненных популяционных исследований, приблизительно 50% пациентов с ИМ умирает до момента госпитализации, и большинство таких смертей наступает в течение первого часа от развития острой симптоматики [13, 14]. В нашем исследовании большинство случаев ВОКД могло быть связано с ИМ, поскольку у всех пациентов имелся выраженный стеноз крупных коронарных артерий, подтвержденный при коронарной ангиографии.

Наши результаты подтверждают и дополняют полученные ранее данные о влиянии никорандила на частоту коронарных событий у пациентов со стабильной стенокардией (исследование IONA) [8]. При анализе данных исследования IONA в группах фактического лечения (on-treatment analysis), терапия никорандилом в дозе 40 мг достоверно снижала (-17%) частоту комбинированной основной конечной точки (коронарная смерть, нефатальный ИМ, внеплановая госпитализация вследствие развития синдрома боли в грудной клетке), а также достоверно уменьшала (-14%) частоту всех сердечно-сосудистых событий. Клинические характеристики участников, в частности, их возрастно-половой состав, были сходными в нашем исследовании и исследовании IONA

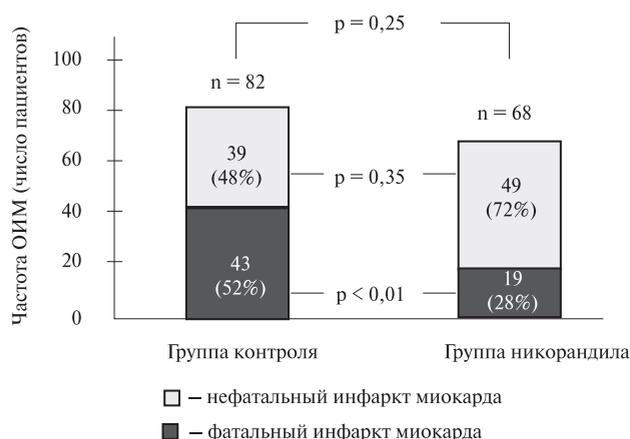


Рис. 3. Частота фатального и нефатального инфаркта миокарда. ОИМ – острый инфаркт миокарда.

[8]. Частота приема бета – блокаторов и статинов была ниже, а частота приема блокаторов рецепторов к ангиотензину II была выше в исследовании JCAD, чем в исследовании IONA. У 60% участников исследования IONA ранее была выполнена коронарная ангиография, и у ряда пациентов регистрировались положительные результаты пробы с физической нагрузкой и дополнительные факторы риска. В нашем исследовании коронарная ангиография выполнялась у всех участников, и среднее число выраженных коронарных стенозов достигало 1,9. Кроме того, критерием включения в исследовании IONA была недавно диагностированная стабильная стенокардия; больные с нестабильной или хронической стенокардией в исследование не включались. Поскольку в исследовании JCAD входили больные с острым ИМ (21,4%) и нестабильной стенокардией (14,8%), выраженность поражения коронарных артерий у наших участников могла быть большей, чем у пациентов из исследования IONA. Наконец, средняя продолжительность наблюдения в исследовании JCAD была выше, чем в исследовании IONA (2,7 лет и 1,6 года соответственно). Частота смерти от любых причин в группе плацебо исследования IONA и в группе контроля исследования JCAD составляла, соответственно, 129/2561 (5,0%) и 156/2558 (6,1%). Более высокий показатель для исследования JCAD мог объясняться более тяжелым течением КБС и более продолжительным периодом наблюдения. Результаты анализа данных в подгруппах участников исследования IONA позволяют предположить, что терапия никорандилом приводит к максимальному снижению абсолютного риска у коронарных больных с высоким риском, принимающих большее число антиангинальных препаратов и/или имеющих более высокий функциональный класс стенокардии по классификации CCS (Canadian Cardiovascular Society) [15].

Никорандил является препаратом комбинированного действия, открывающим К-АТФ каналы и спо-

собствующим высвобождению оксида азота [1]. Он не только уменьшает выраженность огушенности миокарда, но и ограничивает размеры зоны некроза при ишемической реперфузии [3-5]. Предварительное назначение открывающих К-АТФ каналы препаратов поддерживает процессы митохондриального дыхания в условиях ишемии без подавления повышения внутриклеточной концентрации натрия и снижения внутриклеточных уровней АТФ и креатинфосфата, а также ускоряет постишемическое восстановление концентрации АТФ в тканях [16, 17]. Кроме того, эти препараты обладают протективным действием в отношении функции коронарного эндотелия в условиях ишемического реперфузионного повреждения за счет активации митохондриальных К-АТФ каналов [18, 19]. Таким образом, митохондриальные К-АТФ каналы могут являться важным компонентом протекции кардиомиоцитов и коронарного эндотелия. Эти механизмы могут лежать в основе достоверного снижения частоты сердечно-сосудистой смерти вследствие фатального ИМ и других ишемических событий среди принимавших никорандил участников нашего исследования по сравнению с группой контроля. В группах никорандила и контроля наблюдалось раннее расхождение кривых Каплана-Майера для сердечной смерти и смерти от любых причин. Это говорит о том, что благоприятный эффект никорандила был обусловлен, скорее, фармакологическим прекондиционированием, чем стабилизацией бляшки и/или улучшением эндотелиальной функции, поскольку действие последних механизмов на столь раннем этапе было маловероятным.

Следует отметить, что в нашем исследовании группы никорандила и контроля достоверно не различались по частоте острого ИМ. По сравнению с группой контроля, частота фатального ИМ статистически значимо снизилась, а частота нефатального ИМ несколько увеличилась. Эти результаты позволяют предположить, что никорандил вызывает фармакологическое прекондиционирование, обладая протективным действием в отношении ишемизированного миокарда и уменьшая размер зон некроза у больных с острым ИМ. При анализе данных в зависимости от типа фатального ИМ, было обнаружено, что частота ВОКД была достоверно ниже в группе никорандила, чем в группе контроля. Причиной этих догоспитальных смертей зачастую является фибрилляция желудочков либо кардиогенный шок. Известно, что никорандил снижает частоту фатальных желудочковых аритмий в начальной фазе острого коронарного синдрома [20]. Этот механизм также может играть определенную роль в снижении частоты фатального ИМ.

В нашем исследовании назначаемая доза никорандила (15 мг/сут) была ниже, чем в исследовании IONA (40 мг/сут). В настоящее время рекомендуемая

для Европы и Океании дозировка никорандила составляет 10-40 мг два раза в день, в то время как для Азии рекомендуется прием 7,5-30 мг препарата три раза в день [21]. Было установлено, что при пероральном приеме никорандил (15 мг/сут) может оказывать эффект прекондиционирования у больных со стаильной стенокардией, которым выполнялась коронарная ангиопластика [22]. Как было показано Ishii et al., терапия никорандилом (15 мг/сут) улучшала клинический прогноз у находящихся на гемодиализе коронарных пациентов после ангиопластики [23]. Эти данные позволяют предположить, что доза никорандила 15 мг/сут обеспечивает адекватное открытие К-АТФ каналов. Тем не менее, оптимальную дозировку этого препарата еще предстоит уточнить.

В нашем исследовании частота такой дополнительной конечной точки, как застойная сердечная недостаточность, была достоверно ниже в группе никорандила, чем в группе контроля. Этот феномен не может быть объяснен фармакологическим прекондиционированием при приеме никорандила. Потенциальными механизмами, лежащими в основе данного благоприятного эффекта, могут быть улучшение функции эндотелия и функции левого желудочка вследствие улучшения микроциркуляции и/или симпатической регуляции сердечной деятельности [24,25]. Как было ранее продемонстрировано Sanada et al., никорандил ингибирует киназу 70-kd S6 и уменьшает выраженность ремоделирования сердца у крыс с долгосрочным подавлением активности NO – синтазы под действием метилового эфира N-нитро-L-аргинина [26]. Кроме того, нами ранее сообщалось о предотвращении ремоделирования левого желудочка и нарушениях функции сердца при назначении никорандила у солечувствительных гипертензивных крыс линии Dahl. Этот эффект был частично обусловлен усилением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы при активации кардиальных К-АТФ каналов [27]. Участие этих механизмов также подтверждается постепенным расхождением кривых Каплана-Майера для частоты застойной сердечной недостаточности в группах никорандила и контроля нашего исследования (данные не представлены). Не так давно Kitakaze et al. показали, что пероральное назначение никорандила вне острой фазы у пациентов с ИМ и успешно выполненным катетерным вмешательством способствовало увеличению фракции выброса левого желудочка [28]. Эти результаты могут объяснять достоверное снижение частоты застойной сердечной недостаточности у принимавших никорандил участников нашего исследования.

Результаты исследования IONA не позволили ответить на важный вопрос о возможном нивелировании благоприятных эффектов никорандила у больных, одновременно принимающих препараты сульфаниламочевины. В исследование IONA такие паци-

енты не включались, поскольку препараты сульфаниламочевины препятствуют открытию К-АТФ каналов. В среднем, одна треть больных КБС страдает сопутствующим сахарным диабетом, что увеличивает риск сердечно-сосудистых событий. Было высказано предположение, что препараты сульфаниламочевины могут нивелировать протективное действие никорандила на миокард и сосуды при назначении в адекватных дозах, подавляющих SUR2 или открытие митохондриальных К-АТФ каналов. Как было недавно установлено, различные типы препаратов сульфаниламочевины отличаются по селективности в отношении SUR2. Гликлазид не подавляет открытие сердечных и сосудистых К-АТФ каналов при их активации никорандилом [29], в то время как глимепирид не препятствует открытию митохондриальных К-АТФ каналов в изолированных кардиомиоцитах [30]. Результаты нашего исследования также свидетельствуют о том, что препараты сульфаниламочевины полностью не устраняют благоприятные эффекты никорандила: при совместном применении этих лекарственных средств снижалась частота смерти любой этиологии, но не сердечной смерти. Lee et al. показали, что никорандил обладает эффектом ишемического прекондиционирования даже у принимающих глибенкламид пациентов с сахарным диабетом, хотя этот эффект и был несколько ослаблен за счет нарушения внутренней активации сердечных К-АТФ каналов [31].

Таким образом, можно предположить, что кардиопротективное действие никорандила, которое обусловлено открытием К-АТФ каналов, частично ослабляется у больных диабетом, получающих препараты сульфаниламочевины. Следует отметить, что в нашем исследовании частота смертей у 630 участников, принимавших никорандил и препараты сульфаниламочевины, могла быть недостаточно высокой для выявления достоверных различий с другими группами. Таким образом, для подтверждения наших данных необходимо проведение дополнительных исследований.

В нашем исследовании частота смертей была несколько выше у не принимавших препараты сульфаниламочевины участников, по сравнению с принимавшими эти препараты больными. Это может объясняться менее благоприятным прогнозом у не получающих препараты сульфаниламочевины больных с сахарным диабетом и/или улучшением прогноза на фоне терапии препаратами этой группы.

#### Ограничения исследования

В данное многоцентровое проспективное, наблюдательное исследование вошла крупная когорта пациентов с ангиографически подтвержденной коронарной болезнью сердца. Данные о конечных точках собирались слепым методом. Следует отме-

титель, что это исследование имело наблюдательный характер и не являлось рандомизированным, двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим испытанием. Таким образом, группа контроля отбиралась на основании лишь определяемых показателей. Тем не менее, использование индекса соответствия позволило уменьшить вероятность различий между группами никорандила и контроля по дополнительным переменным, способным повлиять на вероятность приема препарата. В данном исследовании не представлялся возможным сбор детальной информации о времени начала и продолжительности терапии никорандилом, либо о степени приверженности к терапии на протяжении всего периода наблюдения. На ранних этапах

развития сердечной патологии (в частности, на догоспитальном этапе у пациентов с ВОКД) не всегда было возможным установление точного диагноза. В то же время, результаты, полученные для различных конечных точек данного исследования, соответствовали друг другу, и частота смерти от любых причин являлась конечной точкой, не подверженной систематической ошибке.

Таким образом, наблюдавшееся в данном исследовании снижение частоты сердечно – сосудистой смерти у получавших никорандил пациентов с КБС следует расценить как существенное с учетом относительно короткого периода наблюдения. Эти результаты имеют важное клиническое значение для выбора тактики лечения в данной группе больных.

### Литература

1. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989; 63: 18J – 24J.
2. Holzmann S. Cyclic GMP as possible mediator of coronary arterial relaxation by Nicorandil (SG-75) // *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 364 – 370.
3. Grover GJ. Pharmacology of ATP-sensitive potassium channel (KATP) openers in models of myocardial ischemia and reperfusion // *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 309 – 315.
4. Ohno Y, Minatoguchi S, Uno Y et al. Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the KATP channel in rabbits // *Int J Cardiol* 1997; 62: 181 – 190.
5. Schultz JE, Yao Z, Cavero I et al. Glibenclamide-induced blockade of ischemic preconditioning is time dependent in intact rat heart // *Am J Physiol* 1997; 272: H2607 – H2615.
6. Iwakura K, Ito H, Okamura A, Koyama Y et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis // *Circ J* 2009; 73: 925 – 931.
7. Lee HC, An SG, Choi JH et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction // *Circ J* 2008; 72: 1425 – 1429.
8. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: The Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial // *Lancet* 2002; 359: 1269 – 1275.
9. The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan: The Japanese Coronary Artery Disease Study (The JCAD Study) // *Circ J* 2006; 70: 1256 – 1262.
10. Kambara H, Yamazaki T, Hayashi D et al. Gender differences in patients with coronary artery disease in Japan: The Japanese Coronary Artery Disease Study (the JCAD study) // *Circ J* 2009; 73: 912 – 917.
11. Okura T, Higaki J, Kurata M et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study // *Circ J* 2009; 73: 885 – 891.
12. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group // *Stat Med* 1998; 17: 2265 – 2281.
13. Chambless L, Keil U, Dobson A et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: Results from the WHO MONICA Project 1985 – 1990: Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease // *Circulation* 1997; 96: 3849 – 3859.
14. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe: Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe // *Eur Heart J* 1997; 18: 1231 – 1248.
15. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: Subgroup analyses // *Heart* 2004; 90: 1427 – 1430.
16. Miura T, Liu Y, Kita H et al. Roles of mitochondria ATP-sensitive K channels and PKC in anti-infarct tolerance afforded by adenosine A1 receptor activation // *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 238 – 245.
17. Fukuda H, Luo CS, Guo LL et al. The effect of KATP channel activation on myocardial cationic and energetic status during ischemia and reperfusion: Role in cardioprotection // *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 545 – 560.
18. Maczewski M, Bercewicz A. The role of adenosine and ATP-sensitive potassium channels in the protection afforded by ischemic preconditioning against the post-ischemic endothelial dysfunction in guinea-pig hearts // *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 1735 – 1747.
19. Ren Z, Yang Q, Floten HS, Furnary AP, Yim AP, He GW. ATP-sensitive potassium channel openers may mimic the effects of hypoxic preconditioning on the coronary artery // *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 642 – 647.
20. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM. Cardioprotection by opening of the K (ATP) channel in unstable angina: Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization // *Eur Heart J* 1999; 20: 51 – 57.
21. Simpson D, Wellington K. Nicorandil: A review of its use in the management of stable angina pectoris, including high risk patients // *Drugs* 2004; 64: 1941 – 1955.
22. Kato T, Kamiyama T, Maruyama Y et al. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, reduces QT dispersion during coronary angioplasty // *Am Heart J* 2001; 141: 940 – 943.
23. Ishii H, Toriyama T, Aoyama T et al. Efficacy of oral nicorandil in patients with end-stage renal disease: A retrospective chart review after coronary angioplasty in Japanese patients receiving hemodialysis // *Clin Ther* 2007; 29: 110 – 122.
24. Sekiya M, Sato M, Funada J et al. Effect of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis // *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 63 – 67.
25. Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy // *Am Heart J* 2005; 150: 477.e1 – 477.e8.
26. Sanada S, Node K, Asanuma H et al. Opening of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel attenuates cardiac remodeling induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis: Role of 70-kDa S6 kinase and extracellular signal-regulated kinase // *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 991 – 997.
27. Horinaka S, Kobayashi N, Yagi H et al. Nicorandil but not ISDN upregulates endothelial nitric oxide synthase expression, preventing left ventricular remodeling and degradation of cardiac function in Dahl salt-sensitive hypertension rats with congestive heart failure // *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 629 – 635.
28. Kitakaze M, Asakura M, Kim J et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): Two randomized trials // *Lancet* 2007; 370: 1483 – 1493.
29. Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic KATP channel to gliclazide // *Diabetologia* 1999; 42: 845 – 848.

30. Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF et al. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide//Circulation 2001; 103: 311 – 316.
31. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients // J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 531 – 537. Circulation Vol.74, March 2010

#### Abstract

*Nicorandil has cardioprotective effects in the ischemic myocardium, mimicking ischemic preconditioning, and is thus expected to improve the prognosis of ischemic heart disease (IHD). As part of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study, a multi-centre collaborative prospective observational study of a large cohort of coronary artery disease patients, the effect of nicorandil on outcome was examined.*

*In total, 2,558 patients with nicorandil treatment and controls subjected to propensity score matching were eligible among 13,812 patients registered in the JCAD study. The mean follow-up interval was 2,7 years. The primary endpoint, death from all causes, was significantly lower, by 35% (hazard ratio 0,65,  $p=0,0008$ ), in the nicorandil group than in the control group.*

*There were also significant reductions in secondary endpoints, including cardiac death (56%), fatal myocardial infarction (56%), cerebral or vascular death (71%), and congestive heart failure (33%) in the nicorandil group, with no excess of deaths from other non-cardiovascular causes. Treatment with nicorandil reduced the number of deaths from all causes to a similar extent with or without treatment with sulfonylureas.*

*The reduction in cardiovascular death with nicorandil was large in patients with IHD, which has important implications for treatment.*

**Key words:** Cardiovascular events, coronary artery disease, nicorandil.

Поступила 11/01 – 2011

ОПЕЧАТКА

Приносим извинения авторам и читателям за техническое искажение данных таблиц 3 и 6 статьи Школьниковой М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. “Генетически детерминированные нарушения ритма сердца”, опубликованной в №1 – 2011 РКЖ, и представляем исходный – авторский – вариант этих таблиц.

Таблица 3

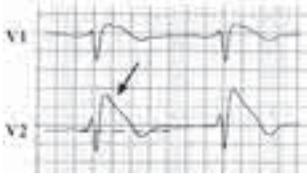
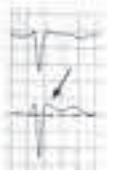
Молекулярно-генетические варианты первичных электрических заболеваний сердца

вариант	локус хромо-сомы	ген/белковый продукт	тип насле-дования	изменение ионного тока	% с данным geno-типом
<b>Синдром Романо-Урда</b>					
LQT1	11p15.5	KCNQ1 $\alpha$ -субъединица калиевого канала	АД	$I_{Ks} \downarrow$	30-35
LQT2	7q35-36	KCNH2 (HERG) $\alpha$ -субъединица калиевого канала	АД	$I_{Kr} \downarrow$	25-30
LQT3	3p21-p24	SCN5A $\alpha$ -субъединица натриевого канала	АД	$I_{Na} \uparrow$	5-10
LQT4	4q25-q27	ANKB анкирин-B	АД	$I_{Na,K} \downarrow$ $I_{Ncx} \downarrow$	<1
LQT5	21q22.1	KCNE1 $\beta$ -субъединица калиевого канала	АД	$I_{Ks} \downarrow$	<1
LQT6	21q.22.1	KCNE2 $\beta$ -субъединица калиевого канала	АД	$I_{Kr} \downarrow$	<1
LQT9	3p25	CAV3 кавеолин 3	АД	$I_{Na} \uparrow$	-
LQT10	11q23.3	SCN4B $\beta 4$ -субъединица натриевого канала	АД	$I_{Na} \uparrow$	-
LQT11	7q21-22	AKAP9/Yotiao	АД	$I_{Ks} \downarrow$	-
LQT12	20q11.2	SNTA1 синтропин	АД	$I_{Na} \uparrow$	-
<b>Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена</b>					
JLN1	11p15.5	KCNQ1 $\alpha$ -субъединица калиевого канала	АР	$I_{Ks} \downarrow$	-
JLN2	21q22.1	KCNE1 $\beta$ -субъединица калиевого канала	АР	$I_{Ks} \downarrow$	-
<b>Синдром Андерсена-Тавила</b>					
ATS1 (LQT7)	17q23	KCNJ2 (Kir2.1) $\alpha$ -субъединица калиевого канала	АД	$I_{K1} \downarrow$	50
<b>Синдром Тимоти</b>					
TS1 (LQT8)	12p13.3	CACNA1c (CaV1.2) $\alpha$ -субъединица кальциевого канала	*	$I_{CaL} \uparrow$	50
<b>Синдром укороченного интервала QT</b>					
SQT1	7q35-q36	KCNH2 (HERG) $\alpha$ -субъединица калиевого канала	АД	$I_{Kr} \uparrow$	-
SQT2	11p15.5	KCNQ1 $\alpha$ -субъединица калиевого канала	*	$I_{Ks} \uparrow$	-
SQT3	17q23.1-24.2	KCNJ2 $\alpha$ -субъединица калиевого канала	АД	$I_{K1} \uparrow$	-
SQT4	12p13.3	CACNA1c (CaV1.2) $\alpha$ -субъединица кальциевого канала	*	$I_{CaL} \uparrow$	-
SQT5	10p12.33	CACNB2b $\beta 2$ -субъединица кальциевого канала	АД	$I_{CaL} \uparrow$	-
<b>Синдром Бругада</b>					
BrS1	3p21	SCN5A $\alpha$ -субъединица натриевого канала	АД	$I_{Na} \downarrow$	15-30
BrS2	3p22.3	GPD1L глицерол-3-фосфатдегидрогеназа-подобный	АД	$I_{Na} \downarrow$	-
BrS3	12p13.3	CACNA1c (CaV1.2) $\alpha$ -субъединица кальциевого канала	*	$I_{CaL} \downarrow$	-
BrS4	10p12	CACNB2b $\beta 2$ -субъединица кальциевого канала	*	$I_{CaL} \downarrow$	-
BrS5	19q13.1	SCN1B $\beta$ -субъединица натриевого канала	*	$I_{Na} \downarrow$	-
BrS6	11q13-q14	KCNE3 $\beta$ -субъединица калиевого канала	*	$I_{Ks} \uparrow$	-
<b>Катехоламин-зависимая полиморфная желудочковая тахикардия</b>					
CPVT1	1q42.1-q43	RyR2 рианодинновый рецептор	АД	$I_{CaL} \uparrow$	65
CPVT2	1p13.3-p11	CASQ2 кальсиквестрин 2	АР	$I_{CaL} \uparrow$	5
<b>Врожденный синдром слабости синусового узла</b>					
CCCV1	3p21-p24	SCN5A $\alpha$ -субъединица натриевого канала	АР	$I_{Na} \downarrow$	-
CCCV2	15q24-q25	HCN4 активируемый гиперполяризацией калиевый канал 4	АД	$I_f \downarrow$	-
<b>Прогрессирующее поражение проводящей системы сердца</b>					
ПППС1	3p21-p24	SCN5A $\alpha$ -субъединица натриевого канала	АД	$I_{Na} \downarrow$	-
<b>Наследственная форма фибрилляции предсердий</b>					
ФП1	11p15.5	KCNQ1 $\alpha$ -субъединица калиевого канала	АР	$I_{Ks} \uparrow$	-
ФП2	10q22-q24	не известен	АД	-	-
ФП3	6q14-16	не известен	АД	-	-
ФП4	21q22.1-q22.2	MIRP $\beta$ -субъединица калиевого канала	АД	$I_{Kr} \uparrow$	-

**Обозначения:** АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный; LQT – синдром удлиненного интервала QT; JLN – синдром Джервелла-Ланге-Нильсена; SQT – синдром укороченного интервала QT; ATS – синдром Андерсена-Тавила; TS – Тимоти синдром; BrS – синдром Бругада; CPVT – катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия; CCCV – синдром слабости синусового узла; ПППС1 – прогрессирующее поражение проводящей системы сердца; ФП – фибрилляция предсердий; \* – спорадические случаи;  $I_{Ks}$  – медленный калиевый ток задержанного выпрямления;  $I_{Kr}$  – быстрый калиевый ток задержанного выпрямления;  $I_{K1}$  – входящий калиевый ток;  $I_{Na}$  – натриевый ток;  $I_{Na,K}$  – натриево-калиевый ток;  $I_{CaL}$  – медленный кальциевый ток;  $I_f$  – активируемый гиперполяризацией калиевый ток, ток Ди Франческо;  $\downarrow$  – снижение;  $\uparrow$  – повышение.

Таблица 6

ЭКГ – типы Синдрома Бругада

ЭКГ критерии	Тип 1	Тип 2	Тип 3
элевация точки J	$\geq 2$ мм	$\geq 2$ мм	$\geq 2$ мм
Волна Т	отрицательная	положительная или двухфазная	положительная
конфигурация S-T – T	типа “свода” 	типа “спинки седла” 	типа “спинки седла” 
Конечная часть сегмента S-T	постепенное снижение	элевация $\geq 1$ мм	элевация $< 1$ мм

Примечание: 1мм = 0.1 мВ.



Журналу 10 лет

КВТиП



РКЖ



Журналу 15 лет

**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

Приглашаем Вас на симпозиум, который будет проводиться в рамках “Национального конгресса кардиологов-2011”, посвященный юбилеям журналов ВНОК – “Российский кардиологический журнал” и “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”.

Будут сделаны доклады по интересной проблемной тематике.

**ЖДЕМ ВАС!**

**КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ  
ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА**

**РОССИЙСКИЙ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

**ИНФОРМАЦИЯ**

**ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ  
под эгидой и при участии Всероссийского научного общества  
кардиологов на 2011 год**

п/п	Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
1	Научно-образовательный форум “Кардиология 2011”	15-17 февраля	Москва
2	V Съезд кардиологов Уральского федерального округа	17-18 февраля	Екатеринбург
3	VII Всероссийская научно-практическая конференция “Спорные и нерешенные проблемы диагностики и лечения артериальной гипертонии”	10-11 марта	Тюмень
4	Межрегиональная научно-практическая конференция кардиологов и терапевтов “Артериальная гипертония: от научных исследований к клинической практике” посвященная 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки профессора В.Г. Вогралика	19-20 апреля	Нижний Новгород
5	Объединенная научно-практическая конференция “Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2011” и “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”	21-22 апреля	Москва
6	14-й Конгресс Международного общества холтеровско мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (ISHNE)	26-28 апреля	Москва
7	10-й Юбилейный съезд кардиологов и терапевтов Центрального Федерального Округа России	13-14 мая	Рязань
8	Съезд кардиологов Юга России	23-24 мая	Краснодар
9	Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием	14-15 сентября	Нальчик
10	Российский Национальный конгресс кардиологов 2011	11-13 октября	Москва
11	Всероссийская конференция “Неотложная кардиология-2011”	23-24 ноября	Москва
12	Сердечная недостаточность 2011	8-9 декабря	Москва

О других мероприятиях Всероссийского научного общества кардиологов на 2011 год можно узнать на официальном сайте ВНОК: [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

**Уважаемые коллеги!**  
**Напоминаем Вам, что адрес официального сайта Всероссийского Научного общества кардиологов [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)**  
**Президент ВНОК, академик РАМН Р.Г.Оганов**

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
 Всероссийское научное общество кардиологов  
 Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
 Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

## РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

11-13 октября 2011 г, г. Москва

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 11-13 октября 2011 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

#### Тематика конгресса

- Совершенствование организации кардиологической службы
- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) за 1,5-2 месяца до начала Конгресса.

#### Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

**Регистрационный взнос** (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2011г — 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2011г — 2000 руб, с 1 сентября 2011 г -2400 руб.

**Опубликование тезисов** (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса “Молодых ученых”.

**ВНИМАНИЕ!** Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу [registrasiya@gnicpm.ru](mailto:registrasiya@gnicpm.ru)

**Банковские реквизиты:** Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

**Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа.** Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2011; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2011.

**ВНИМАНИЕ!** Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

**Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.**

#### Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты,

выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: [tesisi@gnicpm.ru](mailto:tesisi@gnicpm.ru), либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке "Тема" обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы на цифровом носителе отправлять в конверте по почтовому адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ "ГНИЦ ПМ" Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.**

**ВНИМАНИЕ!** Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

**Пример оформления тезисов:**

**ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ** (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий", Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, можете обратиться к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 916 608 38 39, e-mail: [Azagrebely@gnicpm.ru](mailto:Azagrebely@gnicpm.ru)

#### Конкурс молодых ученых

• К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

• Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

• Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2011 г, с пометкой "На конкурс" в 2-х экземплярах следующие документы:

• конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),  
• тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

• сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

• направление от учреждения,

• рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) после 20 июля 2011 г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне.

Тел: (495) 621 8882, e-mail: [AKarpova@gnicpm.ru](mailto:AKarpova@gnicpm.ru)

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

– Сателлитные симпозиумы;

– Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Адрес для заявки на участие в научной программе: [programa@gnicpm.ru](mailto:programa@gnicpm.ru)

Адрес для заявки на участие в выставке: [vistavka@gnicpm.ru](mailto:vistavka@gnicpm.ru)

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах "Спутник", "Салют" и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Шкловской Марии, тел.: +7 (495) 739 39 53, факс: 7 (495) 956-89-34, e-mail: [shklovskaya.maria@intourist.ru](mailto:shklovskaya.maria@intourist.ru)

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий")

Оргкомитет конгресса кардиологов

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов

Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: [mmamedov@gnicpm.ru](mailto:mmamedov@gnicpm.ru)

---

---

**РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА**  
**Российского национального конгресса кардиологов**  
**Москва, 11-13 октября 2011 г.**

**Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами**

Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_  
Отчество \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_  
Ученая степень \_\_\_\_\_ Ученое звание \_\_\_\_\_  
Место работы \_\_\_\_\_  
Служебный адрес с индексом \_\_\_\_\_ Домашний адрес с индексом \_\_\_\_\_  
Телефон: \_\_\_\_\_ служебный с кодом города \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ домашний с кодом города \_\_\_\_\_  
Факс с кодом города \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_  
Оплата регистрационного взноса: Дата \_\_\_\_\_, № квитанции \_\_\_\_\_  
Просьба поставить в соответствующих квадратах:  
Нуждается ли Вы в гостинице:  да  нет  
Тип номера:  одноместный  одно место в двухместном номере  
Дата приезда \_\_\_\_\_ Дата отъезда \_\_\_\_\_

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **1 сентября 2011г** на электронный адрес: [registrasiya@gnicpm.ru](mailto:registrasiya@gnicpm.ru), или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне. Тел: (495) 627 0360 раб тел, e-mail: [Akapustina@gnicpm.ru](mailto:Akapustina@gnicpm.ru)

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Всероссийское научное общество кардиологов  
При поддержке Всероссийской политической партии “Единая Россия”  
Администрации Президента Российской Федерации  
Правительства Кабардино-Балкарской Республики

## КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ КАВКАЗА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ 14-15 сентября 2011 г

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Конгрессе кардиологов Кавказа с международным участием, который состоится 14-15 сентября 2011 г в г. Нальчик.

#### Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической помощи
- Диспансеризация кардиологических больных
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) за 3 месяца до начала Конгресса.

В рамках Конгресса планируется издание сборника тезисов. Материалы Конгресса будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

#### Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: [Jbalanova@gnicpm.ru](mailto:Jbalanova@gnicpm.ru), либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5” или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке “Тема” обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы на цифровом носителе отправлять в конверте по почтовому адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ “ГНИЦ ПМ” Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов Кавказа.**

**ВНИМАНИЕ!** Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

#### Пример оформления тезисов:

**ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ  
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку  
не ставить)**

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.  
ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”, Москва  
(точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Балановой Юлии Андреевне. Тел (495) 627 0360; моб тел: 8 926 126 76 91, e-mail: [Jbalanova@gnicpm.ru](mailto:Jbalanova@gnicpm.ru)

**ВНИМАНИЕ!** Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 5 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

**Опубликование тезисов** (одна работа) — 300 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

**Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:**

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

#### **Регистрация**

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму.

**ВНИМАНИЕ!** Почтовые денежные переводы в качестве оплаты **НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!**

**Банковские реквизиты:** Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

**Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа.** Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов Кавказа.

**Предусмотрена организация проживания** участников в гостиницах ближайших к месту проведения Конгресса. **Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.**

#### **Адрес Оргкомитета:**

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”)

Оргкомитет международного конгресса кардиологов Кавказа

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: [mmamedov@gnicpm.ru](mailto:mmamedov@gnicpm.ru)

### **РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА Российского национального конгресса кардиологов Нальчик, 14-15 сентября 2011 г.**

**Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами**

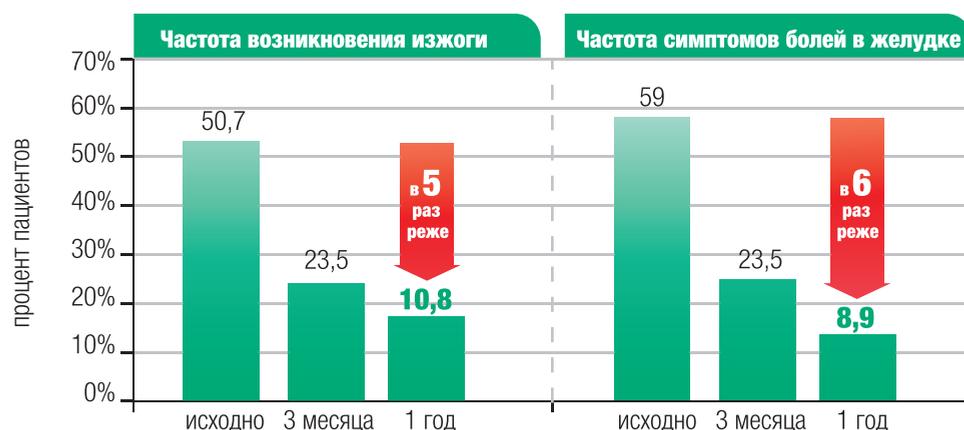
Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_  
 Отчество \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_  
 Ученая степень \_\_\_\_\_ Ученое звание \_\_\_\_\_  
 Место работы \_\_\_\_\_  
 Служебный адрес с индексом \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ Домашний адрес с индексом \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Телефон: \_\_\_\_\_ служебный с кодом города \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ домашний с кодом города \_\_\_\_\_  
 Факс с кодом города \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_  
 Оплата регистрационного взноса: Дата \_\_\_\_\_, № квитанции \_\_\_\_\_  
 Просьба поставить в соответствующих квадратах:  
 Нуждаетесь ли Вы в гостинице:  да  нет  
 Тип номера:  одноместный  одно место в двухместном номере  
 Дата приезда \_\_\_\_\_ Дата отъезда \_\_\_\_\_

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **20 августа 2011 г** на электронный адрес: [Mkovrigina@gnicpm.ru](mailto:Mkovrigina@gnicpm.ru)

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Ковригиной Марине Николаевне. Тел: (495) 627 0360 раб тел, e-mail: [Mkovrigina@gnicpm.ru](mailto:Mkovrigina@gnicpm.ru)


**ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ**

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
<b>Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио)</b> 	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	<b>При длительной терапии:</b> <b>на 72%</b> достоверно снижает количество жалоб на изжогу, <b>на 81%</b> уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения <sup>1</sup>
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск язвеногенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть <b>в 40 раз</b> больше <sup>2</sup> Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы <sup>3</sup>
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска <sup>4</sup>


**АСПИРИН® КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК<sup>1</sup>**


<sup>1</sup>. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003, 92: 501-21. <sup>2</sup>. Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998, 11:205-16. <sup>3</sup>. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993, 15(2):314-20. <sup>4</sup>. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002, 36(1):163-6.