



**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.

Школьников М.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)

Александровский А.А. (Саранск)

Волкова Э.Г. (Челябинск)

Габинский Я.Л. (Екатеринбург)

Говорин А.В. (Чита)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Искандеров Б.Г. (Пенза)

Коваленко В.М. (Киев, Украина)

Либензон Р.Т. (Владивосток)

Минаков Э.В. (Воронеж)

Ревишвили А.Ш. (Москва)

Симоненко В.Б. (Москва)

Сисакян А.С. (Ереван, Армения)

Скибицкий В.В. (Краснодар)

Туев А.В. (Пермь)

Хрусталева О.А. (Ярославль)

Шугушев Х.Х. (Нальчик)

Ушаков В.Ю. (Саратов)

Adamian K.G. (Армения)

Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)

Evgenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)

V. Gabinsky (Атланта, США)

Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)

V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)

Тихомир Даскалов (София, Болгария)

Vaclav Serpelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 4 (90)

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

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 5 *Бокарев И.Н., Люсов В.А., Кириенко А.И., Попова Л.В., Яковлев В.Б., Таратухин Е.О.*
Венозные тромбозы и тромбоэмболия лёгочных артерий

EDITORIAL

- 5 *Bokarev I.N., Lusov V.A., Kirienko A.I., Popova L.V., Yakkovlev V.B., Taratukhin E.O.*
Venous thrombosis and pulmonary embolism

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 13 *Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А.*
Влияние электромеханического ремоделирования сердца на развитие фибрилляции предсердий у больных ИБС и артериальной гипертензией
- 19 *Беляева И.Г., Смакаева Э.Р., Грицаенко Г.А., Мингазетдинова Л.Н.*
Кардиометаболический синдром как предиктор течения артериальной гипертензии
- 23 *Метельская В.А., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Теплова Н.В.*
Связь между уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови и характером патологии сердечно-сосудистой системы и внутренних органов у больных первичной артериальной гипертензией
- 32 *Петрик Г.Г., Павлищук С.А.*
Оценка влияний параметров метаболизма и гемостаза на прогрессирование диабетических ангиопатий
- 38 *Шевченко О.П., Шевченко А.О., Шин Е.В., Туликов М.В., Слесарева Ю.С., Гинзбург Л.М.*
Адипонектин и показатели атеросклеротического ремоделирования сонных артерий
- 42 *Синеглазова А.В., Калев О.Ф.*
Ассоциация стенокардии с традиционными и “болезнь-обусловленными” факторами риска у женщин с ревматоидным артритом

ORIGINAL ARTICLES

- 13 *Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A.*
Electro-mechanical heart remodelling and atrial fibrillation development in patients with coronary heart disease and arterial hypertension
- 19 *Belyaeva I.G., Smakaeva E.R., Gritsaenko G.A., Mingazetdinova L.N.*
Cardiometabolic syndrome as a predictor of arterial hypertension clinical course
- 23 *Metelskaya V.A., Oganov R.G., Evsikov E.M., Teplova N.V.*
Serum NO levels, cardiovascular disease, and concomitant internal pathology in patients with primary arterial hypertension
- 32 *Petrik G.G., Pavlishchuk S.A.*
Effects of metabolic and haemostatic parameters on diabetic angiopathy progression
- 38 *Shevchenko O.P., Shevchenko A.O., Shin E.V., Tulikov M.V., Slesareva Yu.S., Ginsburg L.M.*
Adiponectin and atherosclerotic remodelling of carotid arteries
- 42 *Sineglazova A.V., Kalev O.F.*
Angina pectoris associations with traditional and disease-related risk factors among women with rheumatoid arthritis

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 46 *Белая И.Е., Добрин Б.Ю., Коломиец В.И.*
Системный подход к диагностике острейшего периода инфаркта миокарда

RESEARCH METHODS

- 46 *Belaya I.E., Dobrin B.Yu., Kolomiets V.I.*
Systematic diagnostic approach in the acute phase of myocardial infarction

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 53 *Миллер О.Н., Тарасов А.В., Поздняков Ю.М., Лучинский С.А., Дошчичин В.Л.*
Эффективность и влияние антиаритмической терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий
- 63 *Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Ошорова С.Д.*
Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом — возможности зифеноприла
- 69 *Трешкур Т.В., Татарнинова А.А., Пармон Е.В., Рыжкова Д.В., Шляхто Е.В.*
Роль восстановления коронарного кровотока и оптимизации метаболизма кардиомиоцитов в лечении желудочковых аритмий высоких градаций ишемического генеза

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 53 *Miller O.N., Tarasov A.V., Pozdnyakov Yu.M., Luchinskyi S.A., Doshchitsyn V.L.*
Antiarrhythmic therapy effectiveness and impact on left ventricular diastolic function in patients with atrial fibrillation
- 68 *Morozova T.E., Andrushchishina T.B., Oshorova S.D.*
Optimisation of arterial hypertension pharmacotherapy in patients with metabolic syndrome: potential of zifenopril
- 69 *Treshkur T.V., Tatarinova A.A., Parmon E.V., Ryzhkova D.V., Shlyakhto E.V.*
The role of coronary circulation restoration and cardiomyocyte metabolism optimisation in the management of high-grade ischemic ventricular arrhythmia

- | | |
|--|--|
| <p>77 <i>Тарантини Г. и соавт.</i>
Метаболическая терапия L-карнитином при переднем остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: рандомизированное клиническое исследование</p> <p>85 <i>Гафурова Р.М., Исламова У.А., Абдуллаев А. А.</i>
Сравнительная эффективность разных лекарственных схем в динамике конечных точек исследования в постинфарктном периоде</p> <p>91 <i>Стаценко М. Е., Недогода С.В., Туркина С. В., Тыщенко И.А., Полетаева Л. В., Чумачок Е. В., Ледеяева А. А., Цома В.В.</i>
Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста</p> | <p>77 <i>Tarantini G. et.al.</i>
Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction: a randomised controlled trial</p> <p>85 <i>Gafurova R.M., Islamova U.A., Abdullaev A.A.</i>
Comparative effectiveness of different drug combinations in regard to end-point incidence during post-infarction period</p> <p>91 <i>Statsenko M.E., Nedogoda S.V., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Poletaeva L.V., Chumachok E.V., Ledyayeva A.A., Tsoma V.V.</i>
Mildronate potential for correcting cognitive dysfunction in elderly patients with arterial hypertension</p> |
|--|--|

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

- | | |
|--|--|
| <p>96 <i>Дидигова Р.Т., Угурчиева З., Инарокова А.М., Мамедов М.Н.</i>
Коррекция основных факторов риска у пациентов с ИБС в отдельно взятом регионе Северного Кавказа</p> | <p>96 <i>Didigova R.T., Ugurchieva Z., Inarokova A.M., Mamedov M.N.</i>
Risk factor control in patients with coronary heart disease – residents of a North Caucasus region</p> |
|--|--|

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL STUDY

- | | |
|---|---|
| <p>102 <i>Йокояма Х. и соавт.</i>
Роль снижения артериального давления в предупреждении развития гипертрофии миокарда и сосудов</p> | <p>102 <i>Yokoyama H. et.al.</i>
Role of blood pressure reduction in prevention of cardiac and vascular hypertrophy</p> |
|---|---|

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- | | |
|---|--|
| <p>109 <i>Тэйлор А.А., Бакрис Г.Л.</i>
Роль вазодилатирующих бета-блокаторов в лечении пациентов с гипертензией и кардио-метаболическим синдромом</p> <p>114 <i>Бритов А.Н.</i>
Высококардиоселективный бета-адреноблокатор бисопролол в лечении больных с артериальной гипертензией и ассоциированными клиническими состояниями</p> <p>119 <i>Аверков О.В.</i>
Идеальная доза ацетилсалициловой кислоты для применения в кардиологии – поиск завершен?</p> | <p>109 <i>Taylor A.A., Bakris G.L.</i>
The role of vasodilating beta-blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome</p> <p>114 <i>Britov A.N.</i>
Highly selective beta-adrenoblocker bisoprolol in the treatment of patients with arterial hypertension and associated clinical conditions</p> <p>119 <i>Averkov O.V.</i>
Ideal dose of acetylsalicylic acid for cardiac patients: the search is over?</p> |
|---|--|

ЮБИЛЕИ

JUBILEES

- | | |
|---|--|
| <p>128 Дощицин Владимир Леонидович</p> <p>128 Задонченко Владимир Семенович</p> | <p>128 Vladimir L. Doshchitsyn</p> <p>128 Vladimir S. Zadionchenko</p> |
|---|--|

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

ПРАЗДНУЕМ ЮБИЛЕЙ

В середине девяностых годов, в сложное противоречивое время, у Всероссийского научного общества кардиологов появился свой голос — средство массовой информации — Российский кардиологический журнал. Прошло пятнадцать лет, срок для печатного издания солидный, когда уже можно подводить некоторые итоги. Научно-практическая направленность, сразу принятая за основу характера журнала, сохраняется, и к печати допускаются только статьи, имеющие, по мнению Редакционной коллегии и Совета, ценность для развития отечественной медицинской науки. Диапазон имён авторов охватывает как огромную территорию — весь СНГ, так и разные уровни положения во врачебном учёном сообществе — от аспирантов, ординаторов и даже “земских врачей” до знаменитых академиков и профессоров.

Журнал включён в список Высшей аттестационной комиссии. Это одновременно и большая привилегия, и огромная ответственность. Поэтому статьи проходят тщательную проверку, а главное — рецензируются членами Редакционной коллегии и Совета. Такая структура важна ещё и потому, что цитирование статей происходит по международным индексам SciSearch, JCR/SE. В редакционные Совет и Коллегию входят наиболее опытные профессионалы, теоретики и практики, составляющие ту основу, которая во многом определяет лицо журнала и значимость его работ.

Мы работаем в тесном сотрудничестве с издателем журнала. Как правило, это приносит только пользу, хотя нас не обошли стороной и типичные трудности взаимодействия, порой мешающие работе. Приходится сталкиваться с охлаждением интереса читателей и даже снижением числа подписчиков журнала в связи с появлением в нём статей, не несущих достаточно качественную информацию, пересыщенных математическими выкладками, чрезмерно философскими или содержащими информацию о препаратах и методах, не столь актуальных сегодня. Такие статьи часто вызывают разногласия, которые приходится урегулировать в рабочем порядке, а иногда — идти на компромисс.

Юбилей журнала в 2011 году совпал с целым рядом круглых дат, среди которых нельзя не назвать столетие кафедры госпитальной терапии РГМУ, которая является основной частью редакции РКЖ. Это совпадение приятно, и позволяет вспомнить важную черту русской клинической школы — формирование врачебного мышления на основе интегрирования пациента в целом, без разделения на синдромы и узкие специальности. Сегодня с развитием технологий всё труднее удержать такое отношение. Публикуя совре-

менные оригинальные статьи в РКЖ, мы стараемся уделять внимание интересным обзорам и лекциям, которые написаны для журнала авторитетными и опытными специалистами.

Непосредственная приближённость ко ВНОК накладывает большую ответственность на качество работы с материалом. Каждый номер — это не менее сотни полос, около двадцати статей, отобранных и выверенных. Периодичность выхода — шесть номеров в год — позволяет соблюсти все этапы работы над статьями. Однако мы работаем над увеличением количества ежегодных номеров до девяти или двенадцати. И юбилей — отличный для того повод.

Сегодня значимость информации в мире не может быть переоценена. Многие считают, что наступила эра информационного общества. Ценность информации нельзя переоценить, а с упрощением процесса доставки её потребителю проблема качественной обработки информации становится всё более актуальной. Поэтому, несмотря на создание глобального информационного пространства, там, где счёт не идёт на минуты и часы, важность отбора достоверного и качественного материала печатных изданий превышает значимость сиюминутной доставки свежих новостей.

Именно с такими установками и с уверенностью в дальнейшем развитии Российский кардиологический журнал перешагивает пятнадцатилетний рубеж.

В 2011 году вместе со столетием кафедры госпитальной терапии отмечают юбилей бывшие и нынешние её сотрудники. С юбилеем мы поздравляем профессоров В.Л.Дощицина, В.С.Задонченко, Е.М.Евсикова и заведующую учебной частью кафедры доцента Н.Н.Теплову. Поздравляю коллег с юбилеем и желаю крепкого здоровья и новых успехов! Подробная информация будет размещена в этом и следующих номерах журнала.

Но в жизни, к сожалению, есть место не только празднику. В 2011 году ушли из жизни профессора И.М.Корочкин и В.И.Харченко. Выражаю соболезнование родным и близким наших коллег. Светлая им память! Подробная информация будет размещена в следующих номерах журнала.

От имени редколлегии поздравляю всех участников процесса создания журнала, всех наших авторов с Юбилеем Российского кардиологического журнала! Поздравляю всех наших читателей, желаю успехов на научном и лечебном поприще и надеюсь на дальнейшее плодотворное сотрудничество!

**Главный редактор
Российского кардиологического журнала,
профессор В.А.Люсов**

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЁГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Бокарев И.Н.², Люсов В.А.¹, Кириенко А.И.³, Попова Л.В.⁵, Яковлев В.Б.⁴, Таратухин Е.О.^{1*}

ГОУ ВПО РГМУ, кафедра госпитальной терапии №1¹, (зав. кафедрой — проф. В.А.Люсов) Москва; ГОУ ВПО ПМГМУ, кафедра госпитальной терапии №1 л/ф² (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. Ю.Н.Беленков), Москва; ГОУ ВПО РГМУ кафедра факультетской хирургии л/ф³ (зав. кафедрой — акад. РАН, проф. В.С.Савельев), Москва; НИИ нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко⁴ (директор — акад. РАН, проф. А.Н.Коновалов), Москва; ВАПИТГИПС им. А.А.Шмидта-Б.А.Кудряшова⁵ (президент — проф. И.Н.Бокарев), Москва.

Резюме

Представляемый текст является одним из вариантов обновлённых рекомендаций рабочей группы экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А.Шмидта-Б.А.Кудряшова (ВАПИТГИПС) и Ассоциации флебологов России. Прежний текст рекомендаций, ныне уточнённый и дополненный, был утверждён на совместном съезде ВАПИТГИПС и Ассоциации флебологов России в 2006 году.

Ключевые слова: тромбоз, тромбоэмболия, антикоагулянты, венозный тромбоз.

Понятие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО) включает в себя венозный тромбоз и тромбоэмболию лёгочных артерий (ТЭЛА). Между ними существует причинная связь: источником ТЭЛА, как правило, служит тромбоз в системе нижней полой вены. Очень часто тромбоз и эмболия протекают бессимптомно. В 75% случаев при венозных тромбозах нижних конечностей обнаруживают скрытую ТЭЛА, а в 80% случаев лёгочной эмболии находят не проявившиеся клинически венозные тромбозы. На секции ТЭЛА обнаруживают в 7,2-16% случаев, причём у 50-100 больных на 100000 населения в год именно она является причиной гибели. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что почти у 25% населения мира в тот или иной период жизни возникают ВТО. По оценкам экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно венозный тромбоз возникает у 240 тысяч человек, у 100 тысяч из которых развивается ТЭЛА.

При инсультах и ортопедических вмешательствах тромбозы глубоких вен (ТГВ) развиваются более чем у половины пациентов. В условиях многопрофильного стационара ТЭЛА наблюдается у 15-20 из 1000 лечившихся пациентов; с ней связано 10% госпитальной летальности. При абдоминальных хирургических вмешательствах и операциях на грудной клетке ТГВ встречается у каждого третьего пациента. В терапевтических стационарах тромбозы вен возникают у 17% больных, а при инфаркте миокарда они выявляются в 22% случаев. ТЭЛА является причиной смерти у 2-5 женщин на каждые 1000 родов.

Диагностика венозных тромбоэмболических осложнений

Сложность проблемы ВТО обусловлена трудностями диагностики. Почти у половины больных в момент развития массивной жизнеугрожающей ТЭЛА клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей отсутствуют.

К симптомам тромбоза глубоких вен относятся:

- спонтанная боль в области стопы и голени, усиливающаяся при ходьбе;
- появление боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы (симптом Хоманса), при переднезаднем сжатии голени (симптом Мозеса);
- болезненность при пальпации по ходу магистральных вен;
- наличие видимого отёка голени и стопы или выявление асимметрии окружности (более 1,5 см) голени и бёдер (окружность голени измеряют на расстоянии 10 см ниже коленной чашечки, а бедра — на 15-20 см выше).

Для достоверного диагноза необходимы результаты инструментальных методов исследования: дуплексного ультразвукового сканирования и флебографии. Признаки тромбоза при УЗИ — это увеличение диаметра вены, невозможность сдавить её при компрессии датчиком, повышенная эхогенность содержимого по сравнению с движущейся кровью, отсутствие кровотока в поражённом сосуде. Ультразвуковое ангиосканирование позволяет надёжно диагностировать ТГВ, однако без специальной подготовки кишечника не всегда удаётся визуализировать подвздошные и нижнюю полую вены. В таком случае рекомендуется проведение контрастной флебографии, в первую

Таблица 1
Шкала оценки клинической вероятности ТЭЛА
по Wells, 2004 [5,6]

Критерии оценки	
Критерий	Балл
Клинические симптомы и признаки тромбоза глубоких вен	+3
ТЭЛА — подозрение №1, другие диагнозы менее вероятны	+3
ЧСС > 100 в минуту	+1.5
Иммобилизация в предыдущие 3 дня или хирургические вмешательства предыдущие 4 недели	+1.5
ТЭЛА или тромбоз глубоких вен в анамнезе	+1.5
Кровохарканье	+1
Злокачественное новообразование	+1
Стратификация риска (вариант 1)	
Низкий риск: 1,3% в случае отрицательного Д-димера; 3% — при отсутствии данных Д-димера	1.0-1.5
Умеренный риск: 16,2% в случае отрицательного Д-димера	2.0-4.0
Риск выше среднего — 28%	4.5-6.0
Высокий риск — 40,6%	> 6.5
Стратификация риска (вариант 2)	
Низкий риск (15%)	0-2
Средний риск (29%)	2.5-6.0
Высокий риск (59%)	>6.5

очередь, для локализации проксимальной части тромба. При решении вопроса об имплантации кава-фильтра обязательной является ретроградная или окавография.

Клинические проявления ТЭЛА зависят от локализации эмболов, степени нарушения лёгочного кровотока и сопутствующих заболеваний. Клинические признаки, хотя и не специфичны, дают основание заподозрить заболевание и ориентировочно судить о локализации поражения. При эмболии **дистальных** ветвей лёгочных артерий у большинства больных появляются симптомы инфарктной пневмонии: резкие “плевральные” боли в груди, связанные с дыханием, одышка, кашель со скудной мокротой, лихорадка. Кровохарканье наблюдается лишь в 1/3 случаев. При объективном обследовании выявляются влажные хрипы, шум трения плевры. Следует учитывать, во-первых, что у 60% больных инфарктная пневмония не развивается (и тогда симптомы отсутствуют), а во-вторых, на формирование инфаркта необходимо 2-3 дня после эмболии. При наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы дистальная эмболия может проявляться коллапсом и симптомами правожелудочковой недостаточности. При **массивной** ТЭЛА эмболы локализуются в лёгочном стволе или главных лёгочных артериях. Она обычно проявляется симптомами острой сердечно-лёгочной недостаточности: коллапсом, выраженной одышкой (без ортопноэ), тахикардией, болью за грудиной. В случае исключения из кровообращения более 60% артериального

русла лёгких, появляются увеличение печени, набухание шейных вен. При систолическом давлении в малом круге более 50 мм рт.ст. регистрируют акцент II тона над лёгочной артерией.

При подозрении на ТЭЛА обязательны исследования:

- электрокардиография
- эхокардиография
- рентгенография грудной клетки
- перфузионная (перфузионно-вентиляционная) сцинтиграфия лёгких или спиральная компьютерная томография или ангиопульмонография
- ультразвуковое исследование магистральных вен ног.

На **ЭКГ** наиболее типичными признаками являются появление Q в III отведении, глубокого S в I отведении и отрицательного T в III отведении (синдром МакГинн-Уайт), а также блокада правой ножки пучка Гиса. Возможно появление отрицательных симметричных зубцов T в отведениях $V_{1-3(4)}$; подъём ST в III, aVF, aVR и $V_{1-3(4)}$; смещение переходной зоны к левым грудным отведениям. Только у трети пациентов на ЭКГ отмечаются признаки перегрузки правых отделов сердца. У 20% больных с ТЭЛА изменения на ЭКГ отсутствуют.

На **рентгенограмме** можно выявить расширение верхней поллой вены, увеличение правых отделов сердца, взбухание конуса лёгочной артерии, высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, дисковидные ателектазы, плевральный выпот, — однако все эти симптомы малоспецифичны. Единственным характерным для ТЭЛА является симптом Вестермарка: расширение корня лёгкого и обеднение лёгочного рисунка в зоне поражения, но он наблюдается лишь в 5% случаев. Тем не менее, данные рентгенографии имеют значение для исключения пневмонии, пневмоторакса, инфаркта миокарда, перикардита.

Эхокардиография может подтвердить диагноз ТЭЛА и дифференцировать её с другими острыми заболеваниями сердца. На эхокардиограмме выявляются гипокинезия и дилатация правого желудочка; парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; трикуспидальная регургитация; отсутствие или уменьшение респираторного спадения нижней поллой вены; дилатация лёгочной артерии; признаки лёгочной гипертензии. Описан также признак сохранения подвижности верхушечного сегмента правого желудочка при наличии гипокинезии других его отделов.

Сцинтиграфия информативна в 87% случаев. Она демонстрирует дефекты перфузии эмболического генеза — с чёткой очерченностью, треугольной формой и расположением, соответствующим зоне кровоснабжения поражённого сосуда (доля, сегмент). При окклюзии мелких ветвей лёгочной артерии диагностическая ценность снижается.

Мультиспиральная КТ с контрастированием сосудов позволяет визуализировать тромбы в лёгочной артерии, а также изменения лёгких, обусловленные другими заболеваниями, проявляющимися дефектами перфузии или наполнения. Чувствительность этого метода высока при локализации эмболов в крупных лёгочных артериях и существенно снижается при поражении субсегментарных и более мелких артерий.

Ангиопульмонография признаётся “золотым стандартом” в диагностике ТЭЛА. Признаками эмболии при данном исследовании служат: ампутация сосуда или дефект наполнения в его просвете.

Лабораторный метод определения **Д-димера** используется для исключения ТЭЛА. Нормальный его уровень в плазме позволяет с точностью до 90% отвергнуть предположение о наличии ТЭЛА у больных с низкой или средней клинической вероятностью. При высокой клинической вероятности (табл. 1, 2) проводить его определение не имеет большого смысла.

Следует отметить, что визуализирующие методы диагностики должны применяться как можно раньше. Диагноз ТЭЛА устанавливают путём анализа результатов клинического, инструментального и лабораторного исследований. Тем не менее, при жизни диагноз правильно устанавливается только у 34% больных. В то же время, в 9% случаев имеет место её гипердиагностика.

Профилактика венозных тромбоэмболий

Около 50% больных с массивной ТЭЛА погибают в течение 30 минут от начала её возникновения. Это позволяет говорить о том, что ведущей должна быть профилактика ВТО. Каждый врач должен помнить о факторах риска венозных тромбоэмболий, а также о тромбофилиях, которые могут иметь место у пациента.

К факторам риска относятся:

- предшествующие ТГВ и ТЭЛА
- возраст более 60 лет
- хирургические вмешательства
- травмы
- иммобилизация более трёх дней
- ожирение
- приём эстрогенов (оральные контрацептивы)
- тромбоцитозы
- полицитемия
- беременность и роды
- дегидратация
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- злокачественные опухоли
- цитостатическая терапия
- острые или хронические заболевания лёгких
- острые или хронические инфекционные заболевания

Таблица 2

Шкала исключения ТЭЛА по PERC (Pulmonary embolism rule-out criteria, 2008) [4]

Показатель	Балл
Возраст <50 лет	1
ЧСС <100 в минуту	1
SpO ₂ >94% в комнатном воздухе	1
Нет анамнеза ТЭЛА и ТГВ	1
В ближайшее время не было травм и операций	1
Нет кровохарканья	1
Не применялись пероральные контрацептивы	1
Нет признаков ТГВ	1
При сумме баллов, равной 7, вероятность ТЭЛА <8%, при сумме 8 — <2%	

- инсульт
- инфаркт миокарда
- декомпенсированная сердечная недостаточность

- наркоз с миорелаксантами
- тромбофилия

Наиболее распространёнными тромбофилиями являются:

- резистентность фактора V к активированному протеину C (фактор V Leiden)
- гипергомоцистеинемия
- дефект протромбина (G 20210 A)
- дефект протеина C
- дефект протеина S
- дефект антитромбина III
- повышение уровня фактора фон Виллебранда
- повышение уровня фактора VIII
- антифосфолипидный синдром.

Тромбофилии выявляются методами генетического анализа, однако о возможном наличии склонности к развитию тромбоза можно предполагать в следующих ситуациях:

- анамнестические данные ТГВ и ТЭЛА у кровных родственников
- возникновение тромбозов без видимых причин (идиопатические тромбозы)
- развитие тромбозов во время ситуаций, обычно легко переносимых людьми: приём эстрогенов, беременность, длительные поездки и перелёты
- появление тромбозов у лиц моложе 40 лет
- сочетание артериальных и венозных тромбозов
- сочетание тромбоза с гибелью плода
- повторные выкидыши
- тромбозы необычных локализаций (вен мозга, мезентериальных вен)
- рецидивирующие тромбозы поверхностных вен
- образование некрозов кожи, вызванных приёмом кумаринов.

Оценка риска развития тромбоза глубоких вен и ТЭЛА представлена в табл. 3.

Таблица 3

**Оценка степени риска развития венозных тромбоэмболических осложнений
(В.С.Савельев, И.Н.Бокарев и соавт.)**

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Хирургия		
- Малая операция* у лиц до 60 лет без ФР ВТО - Большая операция** у лиц до 40 лет без ФР ВТО	- Большая операция** в возрасте 40-60 лет без ФР тромбоза - Малая операция* в возрасте более 60 лет - Малая операция* в возрасте 40-60 лет при наличии в анамнезе ВТО или при приёме эстрогенов	- Ортопедические вмешательства на костях таза, бедре или коленном суставе - Множественная травма - Большая операция** в любом возрасте при наличии опухоли или ВТО в анамнезе или других факторов риска тромбоза - Повреждение спинного мозга
Обозначения: ФР – факторы риска, ВТО – венозные тромбоэмболические осложнения; * – менее 30 минут, ** – более 30 минут.		
Акушерство		
- Возраст моложе 40 лет без ФР	- Старше 40 лет - Ожирение - Эндокринные нарушения (сахарный диабет)	- ТГВ/ТЭЛА в анамнезе - Тромбофилия (дефицит пр. С, S, АТIII; гомозиготный ф. V Leiden; антифосфолипидный синдром) - Кесарево сечение при наличии других ФР - Тромбофилия (любая) + роды
Терапия		
- “Лёгкие” терапевтические болезни в отсутствии ФР	- Вынужденная иммобилизация более 3-х дней - Недостаточность кровообращения без других ФР ВТО - Хроническая гемолитическая анемия без других ФР - Системные заболевания соединительной ткани без других ФР - Нephротический синдром	- Возраст старше 80 лет - Декомпенсированная СН - Инсульт - Инфаркт миокарда - ВТО в анамнезе - Злокачественные опухоли - Острые или хронические заболевания лёгких - Инфекционные заболевания - Сочетание нескольких ФР - Парезы и параличи нижних конечностей

В профилактике ВТО большую роль играют немедикаментозные (механические) мероприятия. Среди них основными являются:

- максимально ранняя активизация больных в послеоперационном периоде, при инфаркте миокарда, инсульте

- использование компрессионного лечебного трикотажа (гольфы, чулки, колготы) или бинтование эластическим бинтом голеней и бёдер перед операцией и после неё; ношение эластичных чулок при варикозном расширении вен

- перемежающаяся пневматическая компрессия специальными манжетами, наложенными на ноги при нарушении способности вставать и ходить (паралич, травма и др.)

Следует отметить, что механические методы профилактики используются при наличии абсолютных противопоказаний к антикоагулянтным препаратам. В частности, при кровотечении, при краниотомии или внутричерепном кровоизлиянии в прошедшие две недели, при наличии внутричерепных опухолей, при пролиферативной ретинопатии, при проведённых в последние 24 часа биопсиях в недоступных компрессии местах (в т.ч., при инфекционном эндокардите). Приоритет следует

отдавать механической тромбопрофилактике при анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопении, при тромбоцитопении (менее 50 тыс. в мкл), при коагулопатиях (гемофилия, болезнь фон Виллебранда и др.).

Медикаментозная профилактика заключается в применении антикоагулянтов. Среди ситуаций, требующих тромбопрофилактики, выделяют “особые”, в частности: болезненное ожирение ($\text{ИМТ} > 35 \text{ мг/м}^2$), масса тела менее 45 кг, возраст более 80 лет, почечная недостаточность с СКФ менее 30 мл/мин. В этих случаях не рекомендуется применение нефракционированного гепарина, предпочтение отдаётся эноксапарину в дозе 30-40 мг на кв. метр поверхности тела. В хирургической клинике профилактика должна проводиться согласно данным **табл.4**.

В терапевтической клинике рекомендуется профилактическая терапия малыми дозами нефракционированного гепарина пациентам с высоким риском развития ВТО, в частности, при декомпенсированной сердечной недостаточности, при тяжёлых острых и хронических воспалительных заболеваниях, при наличии двух и более факторов риска. В условиях реанимации в каждом случае необходимо провести оценку риска развития ТГВ и ТЭЛА. При среднем

Таблица 4

Фармакологическая профилактика венозных тромбоэмболий [2]

Общая хирургия, гинекология, урология							
	Дальтепарин	Эноксапарин	Фондапари- нукс	НФГ	Варфарин	Аспирин	Длительность терапии
Лапароскопия или амбулаторная хирургия, без ФР	не рекомендовано						
Лапароскопия или амбулаторная хирургия, с ФР	2.500 Ед за 1-2 часа до операции, затем каждые 24 ч.	40 мг за 1-2 часа до операции, затем каждые 24 ч.	-	5.000 Ед каждые 12 часов после операции	-	-	до выписки
В случае анамнеза тромбозов, злокач. опухолей и других ФР	5.000 Ед за 1-2 часа до операции, затем каждые 24 ч.	40 мг за 2 часа до операции, затем каждые 24 ч.	-	5.000 Ед каждые 8 часов после операции	-	-	до 4 недель после выписки
Госпитализация нехирургическая, а также ожоги							
Без ФР	не рекомендовано						
С ФР	5.000 Ед каждые 24 ч.	40 мг каждые 24 ч.	2.5 мг каждые 24 ч.	5.000 Ед каждые 8-12 ч	Если уже принимает, достаточно	Если принимает, недостаточно — добавить антикоагулянты	до выписки
Ортопедия							
Перелом бедра	5.000 Ед каждые 24 ч, начиная через 12 ч после операции	30 мг каждые 12 ч, начиная через 12 ч. после операции	2.5 мг каждые 24 ч, начиная через 8 ч. после операции	-	МНО 2.5, начиная в день операции, до операции не рекомендуется	Отдельно — не рекомендовано	10-35 дней после операции
Артроскопия с наличием ФР	5.000 Ед каждые 24 ч начиная через 12 ч после операции	40 мг каждые 24 ч начиная через 12 ч после операции	-	-	-	-	7-14 дней

риске рекомендуются профилактические дозы нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов, при высоком риске — в сочетании с компрессионным трикотажем.

При беременности и родах в случае высокого риска ВТО профилактика проводится вне зависимости от способа родоразрешения. Используются низкомолекулярные гепарины. В послеродовом периоде пациенткам с любой формой тромбофилии необходимо назначить оральные антикоагулянты в течение 4-6 недель.

При использовании оральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии (ЗГТ) — их применение необходимо прекратить за 6 недель до планируемого хирургического вмешательства. До назначения ЗГТ пациентку целесообразно обследовать на наличие тромбофилии.

При авиаперелётах длительностью более 6 часов с целью профилактики ВТО необходимо:

- проводить адекватную гидратацию

— регулярно делать физические упражнения для нижних конечностей

— избегать приёма снотворных и алкоголя

— не использовать сдавливающую одежду

— при наличии факторов риска тромбозов (особенно тромбофилий) в полёте использовать эластичные чулки с давлением 15-30 мм рт.ст., а также профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов

— не использовать аспирин как средство профилактики ВТО.

Лечение ТЭЛА и ТГВ

Основной целью лечения ТЭЛА является нормализация перфузии лёгких и предотвращение хронической постэмболической лёгочной гипертензии. Восстановление проводимости лёгочных артерий осуществляется методом эмболэктомии или консервативно.

При немассивной ТЭЛА проводится гепаринотерапия, предпочтение отдаётся низкомолекулярным

Таблица 5

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии

Начало терапии препаратами группы гепарина	
1. Нефракционированный гепарин - Начальная доза: 80 Ед/кг болюс, 18 Ед/кг в час инфузия - Контроль согласно номограмме Рашке (нормальное значение х...): - АЧТВ < x1,2 → 80 Ед/кг болюс, увеличить инфузию на 4 Ед/кг в час - АЧТВ < x1,2-1,5 → 40 Ед/кг болюс, увеличить инфузию на 2 Ед/кг в час - АЧТВ = x1,5-2,3 → не изменять скорость введения - АЧТВ > x2,3 → снизить скорость инфузии на 2 Ед/кг в час - АЧТВ > x3 → прекратить инфузию на 1 час, снизить скорость на 3 Ед/кг в час 2. Низкомолекулярные гепарины (контроль коэффициента ингибирования Ха) - Эноксапарин (Клексан) — 1 мг/кг x 2 раза в день или 1,5 мг/кг x 1 раз в день - Дальтепарин (Фрагмин) — 100 Ед/кг x 2 раза в день или 200 Ед/кг x 1 раз в день - Надропарин (Фраксипарин) - Масса пациента менее 50 кг — 4100 Ед x 2 р.д. - Масса пациента 51-70 кг — 6150 Ед x 2 р.д. - Масса пациента более 71 кг — 9200 Ед x 2 р.д. 3. Фондапаринукс (Арикстра) - Масса пациента менее 50 кг — 5 мг/сутки - Масса пациента 51-100 кг — 7,5 мг/сутки - Масса пациента более 101 кг — 10 мг/сутки При лечении непрямыми ингибиторами тромбина необходимо учитывать синтетическую функцию печени. При подозрении на её снижение или при неэффективности повышения дозы гепарина — контроль антитромбина крови и при его недостатке — применение препарата антитромбина.	
Переход на терапию варфарином — начинать как можно раньше	
Начало терапии варфарином День 1 - При МНО <1,4 и отсутствии факторов повышенной чувствительности — 5 мг - При наличии повышенной чувствительности — 2,5 мг День 2 - При МНО <1,8 — 5 мг - При МНО 1,8-2,0 — 1 мг - При МНО >2,0 — пропуск дозы День 3 - При МНО <2,0 — 5 мг - При МНО 2,0-2,5 — 4 мг - При МНО 2,6-2,9 — 3 мг - При МНО 3,0-3,2 — 2 мг - При МНО 3,3-3,5 — 1 мг - При МНО >3,5 — пропуск дозы День 4 - При МНО <1,4 — 10 мг - При МНО 1,4-1,5 — 7 мг - При МНО 1,6-1,7 — 6 мг - При МНО 1,8-1,9 — 5 мг - При МНО 2,0-2,3 — 4 мг - При МНО 2,4-3,0 — 3 мг - При МНО 3,1-3,2 — 2 мг - При МНО 3,3-3,5 — 1 мг - При МНО >3,5 — пропуск дозы	Контроль дозировки варфарины (при отсутствии риска кровотечения): - При МНО ≥10,1 — отмена варфарины до снижения МНО до 3,0 - При МНО 7,1-10,0 — пропуск прёма 2 дня, снижение дозы на 25% или на 1 мг в день в течение 1 недели, контроль МНО через неделю - При МНО 4,6-7,0 — снижение дозы на 15% или на 1 мг в день в течение 5 дней, контроль МНО через 5-7 дней - При МНО 3,1-4,5 — снижение дозы на 10% или на 1 мг в день в течение 3 дней, контроль МНО через 3-5 дней - При МНО 2,0-3,0 — дозу не менять; при первичном подборе дозы — контроль через 3 дня, затем через 5 дней; при стабилизации контроль дозы ежемесячно - При МНО 1,5-1,9 — увеличение дозы на 10% или на 1 мг в день в течение 3 дней, контроль МНО через 3-5 дней - При МНО ≤1,5 — увеличение дозы на 15% или на 1 мг в день в течение 5 дней, контроль МНО через 5-7 дней. При необходимости реверсии действия варфарины - при МНО >9,0 и риске кровотечения — вит. К до 5 мг перорально или 1 мг в/в, контроль МНО через 6-12 ч, - при МНО >9,0 и высоком риске кровотечения или клинически незначимом кровотечении — вит. К 1 мг в/в, применение Протромплекс 600 в/в медленно или инфузия до 200-800 МЕ, контроль МНО через 6-12 ч, - при любом повышенном МНО и клинически значимом кровотечении — витамин К 5-10 мг в/в, Протромплекс 600 в/в медленно или свежемороженая плазма, контроль МНО каждые 40-60 минут до остановки кровотечения.

гепарином (НМГ). Лечение нефракционированным гепарином (НФГ) проводится в дозе 5000-10000 Ед внутривенно струйно, а затем в виде инфузии 15 Ед/кг/ч. Доза НМГ зависит от массы тела пациента: дальтепарин 100 МЕ/кг x 2 раза или 200 МЕ/кг x 1 раз в день подкожно; надропарин — 86 МЕ/кг x 2 раза или 172 МЕ/кг x 1 раз в день подкожно; эноксапарин — 1 мг/кг x 2 раза в день подкожно. Продолжительность гепаринотерапии — 5-7 дней. Параллельно назначаются пероральные антагонисты витамина К с уров-

нем МНО 2-3. При высокой клинической вероятности ТЭЛА терапию начинают ещё до получения данных инструментальных методов.

Тромболизис должен проводиться всем пациентам с массивной ТЭЛА и выраженными гемодинамическими расстройствами в случае низкого риска кровотечения. Стрептокиназа вводится внутривенно 250000 Ед за 10 минут, затем в течение 18-72 часов проводят её инфузию со скоростью 100000 Ед/ч. Альтеплазу назначают в дозе 100 мг, которую вводят

Таблица 6

Взаимодействие варфарина

Пищевое взаимодействие	
Шпинат, салат, турнепс, капуста, мангольд, петрушка, брюссельская капуста, зелень репы, салат-латук, брокколи, лук, авокадо, водоросли ламинария, соевые бобы, соевый сыр тофу, соевое молоко, зелень амаранта, масло канола, лист шайо, кориандр (кинза), огуречная кожура, цикорий, плоды киви, мята, зеленая горчица, оливковое масло, горох, фисташки, красные морские водоросли, листья чая (но не чай-напиток), кресс-салат и др.	
Лекарственное взаимодействие	
Повышают эффективность: Существенно — амиодарон, анаболические стероиды, ципрофлоксацин, макролиды, метронидазол, норфлоксацин, НПВС, парацетамол более 4 мг в неделю, фенитоин в начале терапии, бисептол, тамоксифен Умеренно — амоксициллин, даназол, дисульфирам, фибраты, 5-фторурацил, гатифлоксацин, имидазолы- кетоконазол и др., триазолы — флуконазол, итраконазол, лефлуномид, моксифлоксацин, ингибиторы протонной помпы, хинидин и хинин, СИОЗС — сертралин, флуоксетин, пароксетин; амитриптилин, трамадол. Слабо — цефалоспорины, изониазид, ранитидин, статины, тетрациклины, тироксин, ванкомицин БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЕ СРЕДСТВА: клюква, ангелика китайская, чеснок, гинкго, хондроитин и гликозаминогликаны, экстракт папайя, тан-жень, оксикардин, витамин E Снижают эффективность: Существенно — фенobarбитал, рифампицин, зверобой. Умеренно — аминоглутетимид, антииреодные препараты, азатиоприн, меркаптопурин, холестирамин, диклоксациллин Слабо — карбамазепин, циклоспорин, гризеофульвин, фенитоин при длительной терапии, сульфат БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЕ СРЕДСТВА: женьшень	
Гены, изменяющие активность варфарина	
VKORC1-1639/3673 CYP4F2 V433M GGCX rs11676382	CYP2C9*2 CYP2C9*3 CYP2C9*5,6

на протяжении 2 часов. После окончания тромболизиса проводится гепаринотерапия с переходом на оральные антикоагулянты.

Профилактика ТЭЛА состоит в лечении текущего ТГВ. Лечение подтверждённого ТГВ проводят подкожными введениями низкомолекулярного гепарина, а также внутривенным или подкожным введением НФГ в терапевтических дозах. Лечение оральными антикоагулянтами начинают параллельно. Продолжительность лечения гепаринами составляет в среднем 5-7 дней.

При наличии злокачественного новообразования показано назначение НМГ в профилактической дозе, которое должно продолжаться, пока не будет достигнуто избавление от опухоли или же — в течение оставшейся жизни пациента.

Тромболизис при ТГВ применяется редко — только в случаях сегментарного поражения с развитием венозной гангрены при длительности заболевания не более 5 суток. Введение тромболитика осуществляют только селективно, дозировка такая же, как при лечении ТЭЛА. Хирургическое лечение острого тромбоза вен показано при угрозе развития вторичной гангрены и неэффективности тромболизиса. В ряде случаев оперативные вмешательства служат предотвращением массивной ТЭЛА.

При лечении антикоагулянтами необходим лабораторный контроль (табл.5). При применении НФГ проводится контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), который должен увеличиться в 1,5-2 раза по сравнению с исходным. Последний необходимо определять через каждые 4-6

часов после болюсного введения начальной дозы гепарина. При увеличенном АЧТВ (менее чем в 1,5 раза) скорость введения гепарина увеличивают на 25%, а при превышении АЧТВ более 2-х раз, скорость уменьшают на 25%. Следует контролировать уровень тромбоцитов крови, особенно на 5-10 день после начала гепаринотерапии (а при использовании гепарина в последние 3 месяца — в первые 1-5 дней). Контроль АЧТВ при использовании НМГ не обязателен.

Использование непрямых (пероральных) антикоагулянтов контролируется при помощи международного нормализованного отношения (МНО). Данный показатель должен быть в пределах 2.0-3.0 и поддерживаться на таком уровне в течение всего периода терапии (табл. 5, 6). В начале лечения МНО определяется каждые 2 дня, затем — по достижении целевого значения — каждую неделю в течение месяца, и далее — ежемесячно в случае стабильного уровня. Следует учитывать широкий генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме варфарина, а также влияние на его действие пищевых продуктов.

После эпизода тромбоза глубоких вен нижних конечностей необходимо ношение эластичных чулок в течение двух лет. Давление, создаваемое чулками на уровне голени, должно составлять 30-40 мм рт.ст.

Продолжительность профилактического применения оральные антикоагулянтов определяется:

- первый эпизод ВТО, возникший на фоне устранимых и преходящих факторов риска — 3-6 месяцев
- первый эпизод идиопатического ТГВ — не менее 6-12 месяцев

— первый эпизод ВТО при наличии антифосфолипидного синдрома или сочетания нескольких тромбофилий — не менее 12 месяцев (желательно — пожизненно)

— первый эпизод ВТО при наличии тромбофилий — 6-12 месяцев

— несколько эпизодов ВТО — пожизненно.

Установка постоянного кава-фильтра осуществляется только при:

— повторных тромбозах вен нижних конечностей и/или рецидивирующей ТЭЛА, возникающих несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, и при наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтов.

Установка съёмного кава-фильтра используется при:

— флотирующих тромбах больших размеров в подвздошных и нижней полой венах

— одновременно с хирургической эмболектомией

Кава-фильтр устанавливают тотчас ниже уровня впадения почечных вен, чтобы избежать осложнений в случае его окклюзии. Абсолютных противопоказаний к имплантации кава-фильтра не существует. Относительными противопоказаниями являются тяжёлая некорригируемая коагулопатия и септицемия.

Литература

1. Савельев В.С., Бокарев И.Н. и соавт. Венозные тромбозы и тромбоэмболия лёгочных артерий (рекомендации по профилактике, диагностике и лечению). Разработаны рабочей группой экспертов ВАПИТГИПС им. А.А.Шмидта и Б.А.Кудряшова и Ассоциации флебологов России // Ярославль, 2006.
2. Health Care guideline: Venous Thromboembolism prophylaxis, 5th Ed. // ICSI, American Association on surgery, 2008.
3. Kline JA, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected PE // J Thromb Haemost, 2004;2:1247-55.
4. Kline JA, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria // J Thromb Haemost, 2008; 6:772-80.
5. Wells PS, et al. Excluding PE at the bedside with diagnostic imaging: management of patients with suspected embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer // Ann Intern Med, 2001; 135(2):98-107.
6. Wolf SJ et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism // Ann Emerg Med., 2004; 44(5):503-10.
7. Torbicki A. Pulmonary thromboembolic disease — clinical management of acute and chronic disease // Rev Resp Cardiol. 2010; 63:832-849.
8. Schellhaab A et al. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. Deutsches Arztebl Int. 2010; 107:589-595.
9. Ryu HM et al. Electrocardiography patterns and the role of the ECG score for risk stratification in acute pulmonary embolism // Korean Circ J. 2010; 40:499-506.
10. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. Hematology, 2009; 1:277-286.
11. Hirsh J et al. Parenteral anticoagulants: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.) // Chest, 2008; 133:141-159.

Abstract

This document is an updated and extended version of the clinical guidelines by the Expert Committee of the Society of Cardiology of the Russian Federation, the Schmidt-Kudryashov All-Russian Association of Thrombosis, Haemorrhage, and Vascular Pathology, and the Russian Flebologists' Association. The previous version was approved in 2006, at the joint meeting of the Schmidt-Kudryashov All-Russian Association of Thrombosis, Haemorrhage, and Vascular Pathology, and the Russian Flebologists' Association.

Key words: Thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulants, venous thrombosis.

Поступила 26/07 — 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: cardio03@list.ru

[Бокарев И.Н. — профессор, д.м.н., Люсов В.А. — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой, Кириенко А.И. — акад. РАМН, профессор, д.м.н., Попова Л.В. — к.м.н., отв. секретарь, Яковлев В.Б. — профессор, д.м.н., Таратухин Е.О. (*контактное лицо) — к.м.н., ассистент кафедры].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА НА РАЗВИТИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А.

Областной клинический кардиологический диспансер, Тверская государственная медицинская академия Росздрава, Тверь.

Резюме

С целью изучения влияния электромеханического ремоделирования сердца на развитие фибрилляции предсердий обследовано 190 больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий с различной частотой возникновения аритмии (основная группа). Группу сравнения составил 181 пациент с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией без фибрилляции предсердий.

Проводилось общеклиническое обследование, стандартная электрокардиография с расчетом временных и дисперсионных значений предсердного и предсердно-желудочкового проведения в 12 отведениях, эхокардиография и доплерэхокардиография с анализом типов ремоделирования сердца со сравнением полученных показателей в зависимости от наличия или отсутствия и частоты развития у больного пароксизмов фибрилляции предсердий.

Установлено увеличение конечно-диастолического размера левого предсердия и левого желудочка, дисперсионных значений предсердного и предсердно-желудочкового проведения. Частота встречаемости концентрической гипертрофии, дилатации и нарушений диастолической функции левого желудочка у мужчин и женщин в основной группе была больше по сравнению с обследованными без фибрилляции предсердий.

Полученные данные позволяют дифференцированно подходить к терапии и профилактике возможных кардиоваскулярных осложнений у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, рецидивирующая форма фибрилляции предсердий, электромеханическое ремоделирование сердца.

Известно, что рецидивирующая форма ФП на фоне ИБС и артериальной гипертензии (АГ) ассоциируется с ремоделированием левых отделов сердца, что приводит к прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [10, 12]. Однако процесс ремоделирования сердца достаточно широкое понятие, оно охватывает не только левый желудочек (ЛЖ) как основную мишень, но и левое предсердие (ЛП), включая целый комплекс структурных (собственно ремоделирование) и функциональных нарушений (нарушение диастолической функции сердца) [3]. Установлено, что гипертрофия (Г) ЛЖ и диастолическая дисфункция (ДДФ) ЛЖ являются важными прогностическими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти у больных ИБС и АГ [18, 19]. Одним из наиболее неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ сердца является концентрическая гипертрофия (КГ), поскольку она сопровождается развитием наиболее тяжелых типов ДДФ ЛЖ, объемной перегрузкой ЛП, гипертрофией стенок правого желудочка [13]. У больных ИБС и АГ процессы структурно-функциональной перестройки миокарда взаимосвязаны с электрическим ремоделированием — увеличением дисперсий интервалов реполяризации [4, 12]. С одной стороны, отмечены корреляции электромеханического ремоделирования

миокарда с частотой возникновения желудочковых нарушений ритма и риском развития сердечно — сосудистых летальных исходов, с другой — ремоделирование рассматривается как важный фактор патофизиологической основы возможного возникновения ФП [12]. Однако, вопрос влияния электромеханического ремоделирования сердца на развитие фибрилляции предсердий (ФП) у больных ИБС и АГ требует обсуждения.

Цель исследования — изучить влияние электромеханического ремоделирования сердца на развитие фибрилляции предсердий ФП у больных ИБС и АГ.

Материал и методы

В исследование включили 371 пациента с приступами стабильной стенокардии I — II функционального класса и АГ I — II степени. Диагноз стабильной стенокардии, АГ и ФП устанавливали на основе соответствующих Рекомендаций экспертов ВНОК 2008г. Основную группу составили 190 обследованных с рецидивирующей формой ФП (93 мужчины и 97 женщин; средний возраст $51,7 \pm 6,8$ лет). Анамнез ФП составлял в среднем $3,6 \pm 1,8$ года. Продолжительность приступов варьировала от 30 мин. до 2 часов. Пароксизмы ФП купировались внутривенным введением кордарона. Изучение показателей проводилось в межприступный период

на фоне синусового ритма. В группу сравнения включили 181 пациента с ИБС и АГ без ФП (89 мужчин и 92 женщины; средний возраст $51,2 \pm 6,9$ лет). Средние значения фракции выброса ЛЖ у лиц без ФП соответствовали $51,18 \pm 5,34\%$, а у больных, имевших эпизоды аритмии $52,91 \pm 4,49\%$, частота сердечных сокращений днем и ночью составили $76 \pm 10,5$ и $64 \pm 10,3$ у больных без ФП и $75,2 \pm 13,9$ и $62,9 \pm 13,2$ в минуту у мужчин и женщин с эпизодами аритмии соответственно.

Для изучения показателей в динамике в сравниваемых группах методом подбора пар было отобрано по 40 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, наличию ИБС и АГ, и отличающихся только по такому параметру как наличие и частота развития эпизодов ФП. По этому признаку больные были разделены на несколько подгрупп: 1-ю составили пациенты, не имевшие аритмии, во 2-ю вошли больные, у которых ФП возникала не чаще 1 – 3 раз в месяц, в 3-ю – обследованные, отмечавшие 4 – 7 приступов аритмии за такой же промежуток времени, 4-ю подгруппу составили пациенты с частыми (не менее 8 – 10 раз в месяц) эпизодами ФП. Из исследования исключались лица: с постоянной формой ФП, пороками сердца, синдромом слабости синусового узла, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, церебральными сосудистыми нарушениями.

Изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы пациентов основывалось на использовании клинко-анамнестического, электрокардиографического [ЭКГ], эхокардиографического, доплерэхокардиографического методов. Дополнительно к стандартному протоколу ЭКГ изучались индексы предсердного комплекса: $P_{\max}$ – максимальная длительность волны Р, измеренная во всех 12 отведениях [за норму принималось ее значение 100мс], $P_{\min}$ – минимальная длительность волны Р [за нормальное значение принимали 60мс], P_{dis} – разница между $P_{\max}$ и $P_{\min}$ [нормальным считали показатель 40мс], $P_{\text{disнорм}}$ – P_{dis} нормированное, рассчитываемое как P_{dis}/V_n , где V_n – количество отведений с визуализируемым и измеренным зубцом Р; индексы предсердно – желудочкового проведения: $PQ [R]_{\max}$ – максимальная длительность интервала от начала зубца Р до начала зубца Q [R], измеренного во всех 12 отведениях ЭКГ [за норму принимали 180мс], $PQ [R]_{\min}$ – минимальная длительность интервала от начала зубца Р до начала зубца Q (R) [за норму принимали 120мс], $PQ [R]_{\text{dis}}$ – разница между $PQ [R]_{\max}$ и $PQ [R]_{\min}$ [за норму принимали ее значение 60мс], $PQ [R]_{\text{disнорм}}$ – $PQ [R]_{\text{dis}}$ нормированное, рассчитываемое как $PQ [R]_{\text{dis}}/V_n$, где V_n – количество отведений с визуализируемым и измеренным зубцом Р.

Всем больным проводилась ЭхоКГ на аппарате АКУСОН 128 ХР [мультичастотные датчики 2,0 – 3,5 МГц] в режиме одномерного [М] и двухмерного [В] сканирования. Структуры сердца изучались в положении больного на спине и на левом боку в парастернальной

позиции длинной и короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и апикальных двухкамерной и четырехкамерной позициях. В М-режиме из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ оценивались: толщина межжелудочковой перегородки [ТМЖП], толщина задней стенки ЛЖ [ТЗСЛЖ], конечно-диастолический размер [КДР] ЛЖ, измеряемый как внутренний размер ЛЖ в конце диастолы [за норму принимали $\text{КДР ЛЖ} < 5,2\text{см}$] [3]. Фракция выброса [ФВ] ЛЖ измерялась как доля выбрасываемой в систолу объема крови и рассчитывалась по формуле: $\text{ФВ} = [(\text{диастолический объем ЛЖ} - \text{систолический объем ЛЖ}) / \text{диастолический объем ЛЖ}] * 100$ и выражалась в %. Передне-задний размер левого предсердия [ЛП] определяли как расстояние между наружным краем задней стенки аорты и передним краем экосигнала от задней стенки ЛП на уровне створок аортального клапана в конце систолы. За норму данного параметра принимали его значения $\leq 4,0\text{см}$ [3].

Гипертрофия ЛЖ [ГЛЖ] определялась на основании расчета массы миокарда ЛЖ [ММЛЖ] и индекса ММЛЖ [иММЛЖ]. ММЛЖ рассчитывалась по методике Penn [3]. Полученная величина нормировалась по площади поверхности тела (ММЛЖ/ППТ) – иММЛЖ. За уровень ГЛЖ был принят критерий иММЛЖ, превышающий $134\text{г}/\text{м}^2$ у мужчин и $110\text{г}/\text{м}^2$ у женщин. Среди больных с нормальной величиной ММЛЖ в соответствии с рекомендациями P.Verdecchia [3] выделялись следующие варианты ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия левого желудочка [НГЛЖ], когда относительная толщина межжелудочковой перегородки [ОТМЖП] и относительная толщина задней стенки ЛЖ [ОТЗСЛЖ] были меньше 0,45; и концентрическое ремоделирование левого желудочка [КРЛЖ], когда ОТМЖП и ОТЗСЛЖ были больше 0,45.

В группе больных с ГЛЖ по рекомендации A.Ganau et al. [3] на основании критерия относительной толщины стенок [ОТС] миокарда выделяли концентрическую гипертрофию левого желудочка [КГЛЖ] и эксцентрическую гипертрофию левого желудочка [ЭГЛЖ]. ОТС рассчитывали по формуле: $[\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСЛЖд}] / \text{КДР}$. Если ОТС была меньше 0,45, то отмечали эксцентрический тип ГЛЖ. Если больше 0,45, то регистрировали концентрический тип ГЛЖ. В соответствии с рекомендациями D. Savage et al. [3] среди больных с ЭГЛЖ были выделены группы пациентов с дилатацией левого желудочка [ДЛЖ] и без ДЛЖ. Разделение проводилось на основании индекса КДР ЛЖ: $[\text{КДР}] / S$, где S – площадь поверхности тела. Если эта величина была больше $3,2\text{см}/\text{м}^2$ у женщин и $3,1\text{см}/\text{м}^2$ у мужчин, то регистрировалась ДЛЖ [15].

Для оценки диастолической функции ЛЖ при помощи доплер-ЭхоКГ изучали показатели трансмитрального кровотока [ТМК]. Исследование проводили в четырехкамерной проекции апикальной позиции низкочастотным [2,5МГц] ультразвуковым датчиком

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей электромеханического ремоделирования левых отделов сердца у мужчин с ИБС и АГ в зависимости от возникновения и частоты ФП

Показатели ремоделирования	Подгруппы больных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Pdis	41,46±14,50	54,50±18,49 $p_1 < 0,05$	46,49±15,85	44,76±15,69
Pmax	115,06±11,39*	117,50±16,50	120,81±16,73	119,51±18,73
Pmin	73,48±13,41*	61,50±10,40	62,70±17,74	63,06±14,49
Pdisнорм.	30,73±8,92**	16,29±5,26 $p_1 < 0,01$	14,19±4,32	16,32±5,54
PQ (R) dis	41,46±14,50**	51,50±17,25	46,76±27,39	49,17±25,79
PQ (R) max	172,81±20,39*	178,50±20,33	180,27±31,67	177,50±26,98
PQ (R) min	131,24±19,82*	127,00±23,86	123,51±33,34	128,33±28,83
PQ (R) диснорм	14,65±5,79**	15,59±4,54	14,04±8,31	13,18±6,69
КДР ЛЖ	5,25±0,58*	5,76±0,53 $p_1 < 0,01$ *	5,36±0,61	5,31±0,44
КДР ЛП	4,19±0,42*	4,28±0,29* $p_1 < 0,05$	4,33±0,49* $p_2 < 0,05$	4,21±0,31
КГЛЖ (%)	34,83	30,00	40,54	38,88
ДДФ ЛЖ (%)	35,96	55,00 $p_1 < 0,05$	21,62	36,11

Примечание: p_1 — достоверность различий между 1 и 2 группами; p_2 — достоверность различий между 1 и 3 группами; p_3 — достоверность различий между 1 и 4 группами. Здесь и далее звездочками отмечены различия * — $p < 0,01$ и ** — $p < 0,05$ — между мужчинами и женщинами.

в режиме импульсного доплеровского сканирования. Анализируются показатели ТМК: Е (м/с) — пиковая скорость раннего диастолического кровотока; А (м/с) — скорость диастолического кровотока во время предсердной систолы. Дополнительно рассчитывались время замедления раннего наполнения [ВЗРН] и время изоволюмического расслабления [ВИВР] ЛЖ. Нарушение диастолической функции ЛЖ регистрировали при $E/A < 1$ и $VIVP > 100$ мс [3].

Все полученные данные заносятся вручную в электронную таблицу Excel 2003 и обрабатывались с помощью статистических функций указанного приложения. Определялись следующие описательные статистики: среднее [M], минимум, максимум, ошибка средней арифметической [m], среднее квадратичное отклонение [SD]. Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ “Statistica 5.5” с применением U-критерия Манна — Уитни и χ^2 — Пирсона. Для оценки связи между параметрами использовали критерий корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В настоящее время данные об этиологии ФП весьма противоречивы. Одни авторы отмечают, что при пароксизмальной форме ФП наличие “изолированного” варианта диагностируется у 50% обследованных [18], другие, что среди больных с ФП значительно увеличилась доля больных АГ [8, 9, 11]. Известно, что при АГ развивается ремоделирование ЛЖ [14]. Оно включает процессы ГЛЖ и дилатации, изменения геометрии, сферичности и нарушения систолической и диастолической функций [1, 7]. Структурные изменения ЛЖ сопровождаются перегрузкой ЛП, а дилатация

предсердия, в свою очередь, является фактором, предрасполагающим к развитию ФП. С другой стороны это нарушение ритма само по себе вызывает дилатацию ЛП [16, 17]. Среди типов ремоделирования ЛЖ у больных АГ наиболее неблагоприятное прогностическое значение имеет КГЛЖ [19]. Она чаще ассоциируется с большей частотой пароксизмальных нарушений ритма сердца и высоким риском сердечно-сосудистой смертности [9]. Установлена взаимосвязь процессов возбуждения и более раннее развитие электрических процессов в миокарде, чем механических [4].

В нашем исследовании проводили сравнение показателей электромеханического ремоделирования левых отделов сердца у больных ИБС и АГ с рецидивирующей формой ФП в зависимости от возникновения и частоты эпизодов аритмии. Характеристика этих значений у мужчин и женщин представлена в таблицах 1 и 2.

Как видно из представленных в таблицах данных, у мужчин и женщин во 2-й группе значения Pdis оказались на 13,04 мс и 10,07 мс соответственно выше, чем у больных без ФП (оба $p < 0,05$). Pmax также демонстрировал увеличение: на 2,44 мс у мужчин и 4,58 мс у женщин. Напротив, показатель Pmin был меньше на 11,98 мс и 5,49 мс (оба $p < 0,05$). Подобную динамику отражал и Pdisнорм., снижаясь у мужчин в 1,89, а у женщин в 1,73 раза (оба $p < 0,01$). Процессы ремоделирования затрагивали не только камеру ЛЖ, но и камеру ЛП. Не исключено, что повышенное АД влияет на процесс ремоделирования ЛП. Возможно, при появлении ФП параллельно структурно-функциональному ремоделированию идет электрофизиологическое [4]. У обследованных мужчин и женщин отмечали увеличение КДР ЛП по сравнению с обследованными в 1-й

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей электромеханического ремоделирования левых отделов сердца у женщин с ИБС и АГ в зависимости от возникновения и частоты ФП

Показатели ремоделирования	Подгруппы больных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Pdis	43,26±12,76	53,33±17,11 $p_1 < 0,05$	44,76±15,69	56,35±18,89 $p_3 < 0,01$
Pmax	110,00±11,39*	114,58±15,03	112,38±13,38	120,77±19,89 $p_3 < 0,01$
Pmin	66,74±13,84*	61,25±13,93 $p_1 < 0,05$	66,67±16,83 $p_2 < 0,01$	63,85±19,32 $p_3 < 0,01$
Pdisнорм.	27,59±8,31**	15,97±4,72 $p_1 < 0,01$	14,34±4,44 $p_2 < 0,01$	17,94±4,28 $p_3 < 0,01$
PQ (R) dis	37,39±15,18**	51,67±21,80 $p_1 < 0,01$	41,90±23,16	47,88±29,26
PQ (R) max	161,63±20,61*	180,42±25,45 $p_1 < 0,01$	175,24±15,37 $p_2 < 0,01$	178,65±27,08 $p_3 < 0,01$
PQ (R) min	124,24±20,34*	128,75±24,01	133,33±26,89 $p_2 < 0,05$	130,77±26,78 $p_3 < 0,05$
PQ (R) диснорм	13,21±5,87**	15,69±6,35	13,18±6,69	14,77±7,83
КДР ЛЖ	4,85±0,41*	4,62±0,23 $p_1 < 0,01$ *	5,12±0,53 $p_2 < 0,01$	4,95±0,29 $p_3 < 0,01$
КДР ЛП	3,89±0,37*	4,05±0,11* $p_1 < 0,05$	3,99±0,41*	4,37±0,54 $p_3 < 0,01$
КГЛЖ (%)	33,69	100,00 $p_1 < 0,01$	52,38 $p_2 < 0,01$	65,38 $p_3 < 0,01$
ДДФ ЛЖ (%)	50,00	37,5	42,86	53,85

группе на 0,09см и 0,16см соответственно (оба $p < 0,05$), КДР ЛЖ — на 0,51см и 0,23см (оба $p < 0,01$).

У мужчин в 3-й группе значения Pdis и Pmax также демонстрировали увеличение по сравнению с 1-й группой на 5,03мс и 5,75мс соответственно. При этом, у женщин отмечали увеличение только Pmax на 2,38мс. Напротив, Pmin и Pdisнорм. показывали меньшие значения по сравнению с пациентами без ФП: у мужчин на 10,78мс и в 2,16 раза, у женщин на 0,07см и в 1,92 раза соответственно. Структурно-функциональные изменения выражались в увеличении КДР ЛЖ и КДР ЛП у мужчин и женщин на 0,11см и 0,27см, на 0,14см и 0,10 см соответственно по сравнению с аналогичными показателями у больных без ФП.

В 4-й группе Pdis и Pmax оказались больше, чем в 1-й группе на 3,30мс и 4,45мс у мужчин, 13,09мс и 10,77мс у женщин. Pmin и Pdisнорм. были существенно ниже, чем у больных без ФП: на 10,42мс и в 1,88 раза у мужчин и на 2,89мс и в 1,54 раза соответственно у женщин. Одновременно, у мужчин в 4-й группе КДР ЛЖ и ЛП были на 0,06см и 0,05см, а у женщин на 0,10см и 0,48см больше, чем у пациентов без аритмии.

В отдельных публикациях отмечается ассоциация неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ и нарушений атриовентрикулярного проведения как проявление единого процесса при АГ [4]. В нашем исследовании регистрировали увеличение времени предсердно-желудочкового проведения у больных с ФП по сравнению с пациентами без аритмии. Так, во 2-й группе значения PQ (R) dis и PQ (R) max у муж-

чин оказались на 10,04мс и 5,69мс, а у женщин на 14,28мс и 18,79мс соответственно больше, чем в 1-й группе. Напротив, PQ (R) min демонстрировали разнонаправленную динамику по сравнению с пациентами в 1-й группе: уменьшение на 4,21мс у мужчин и увеличение 4,51мс у женщин (оба $p < 0,05$). В 3-й группе PQ (R) dis и PQ (R) max были также выше по сравнению с обследованными без ФП: у мужчин на 5,41мс и 7,46мс, у женщин на 4,51мс и 13,51мс соответственно (все $p < 0,01$). PQ (R) min у мужчин в этой группе был меньше на 7,73мс, а у женщин больше на 9,09мс ($p < 0,05$). У больных в 4-й группе PQ (R) dis и PQ (R) max демонстрировали более высокие значения по сравнению с пациентами в 1-й группе: у мужчин на 7,71мс и 4,69мс, у женщин на 10,49мс и 17,02мс соответственно. Однако, PQ (R) min был меньше на 2,91мс у мужчин и больше на 9,09мс у женщин ($p < 0,05$).

В ассоциации ГЛЖ с повышенным сердечно-сосудистым риском ведущими механизмами патогенеза являются уменьшение коронарного резерва, нарушение диастолической, а иногда и систолической функций, предрасположенность к желудочковым аритмиям. Сочетание этих факторов может быть мощным предиктором кардиоваскулярных осложнений и сердечно-сосудистой смерти у больных АГ с ГЛЖ [6, 12]. Гипертрофический процесс является универсальной мерой, направленной на снижение миокардиального напряжения. Однако одновременно он вызывает нарушение процессов раннего расслабления миокарда желудочков в диастолу. Развивается объемная перегруз-

ка ЛП, нарастает вклад систолы предсердий в наполнение ЛЖ как мера преодоления диастолического напряжения стенки желудочка. Логично, что в этом случае ЛП принимает на себя основной гемодинамический удар. С одной стороны, под воздействием неперекаченного объема крови прогрессирует его гипертрофия и дилатация [4]. С другой, ограниченность реализации “гипертрофических возможностей” со стороны камеры ЛЖ играет “сохраняющую” роль для камеры ЛП, оттягивая дилатационные процессы во времени и замедляя процессы электромеханического ремоделирования левых отделов сердца. Однако, наличие ГЛЖ у больных АГ более чем вдвое увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от любой причины [10]. Установлено, что у больных АГ независимо от ее этиологии по мере развития ГЛЖ удельный вес релаксации, участвующей в диастолическом наполнении ЛЖ, снижается. Это приводит к уменьшению коронарного резерва [3]. Коронарный вазодилататорный резерв часто оказывается сниженным у гипертоников даже при анатомически нормальных коронарных артериях, что связывают со структурными изменениями в резистивных коронарных сосудах, а также с увеличением потребности в кровотоке и увеличением внесосудистых сдавливающих влияний [6, 13]. Однако, механизмы неблагоприятного влияния ГЛЖ на отдаленный прогноз у пациентов с АГ до конца не установлены [10]. По видимому, объяснить влияние ГЛЖ на прогноз у больных ИБС и АГ с рецидивирующей формой ФП возможно с нескольких позиций. Во-первых, при ГЛЖ нарушается диастолическая функция ЛЖ. Результаты исследований подтверждают, что именно диастолические свойства определяют функциональный резерв сердца и толерантность к нагрузкам у больных ИБС [2]. По мере прогрессирования гипертрофии к диастолической дисфункции ЛЖ может присоединяться нарушение его систолической функции [7]. Во-вторых, возникает дисфункция автономной нервной системы. В-третьих, повышенная потребность гипертрофированного ЛЖ в кислороде предрасполагает к снижению коронарного резерва и развитию ишемии миокарда. В-четвертых, ГЛЖ часто сочетается с желудочковыми аритмиями.

В нашем исследовании у мужчин ГЛЖ встречалась в сопоставимом количестве случаев у пациентов с ФП и лиц без аритмии (34,83% и 35,48% соответственно), а у женщин с ФП ГЛЖ регистрировалась в 2,12 раза чаще, чем у пациенток без эпизодов аритмии (71,43% и 33,69% соответственно, $p < 0,01$). Одновременно ДЛЖ у мужчин в основной группе находили в 1,21 раза чаще, чем в группе сравнения (40,86% и 33,71% соответственно), а у женщин наблюдали в сопоставимом количестве наблюдений (4,08% и 5,49% соответственно).

Известно, что жесткость камеры ЛЖ возрастает с увеличением его объема [2, 5]. Анализ КДР ЛЖ у обследованных с ФП в зависимости от частоты пароксизмов

аритмии показал, что значения КДР ЛЖ у мужчин во 2-й, 3-й и 4-й группах оказались на 9,7% ($p < 0,01$), 2,1% и 1,1% соответственно больше по сравнению с аналогичным показателем в 1-й группе. У женщин увеличение КДР ЛЖ отмечалось только в 3-й и 4-й группах на 5,6% и 2,1% соответственно по сравнению с обследованными без ФП ($p < 0,01$).

Процесс ремоделирования охватывает не только ЛЖ сердца, но и камеру ЛП. По данным большинства авторов наиболее выраженное увеличение объема ЛП в группе больных АГ отмечается при КГЛЖ [3, 18]. В нашем исследовании КГЛЖ находили у всех женщин во 2-й группе. КДР ЛП у мужчин во 2-й, 3-й и 4-й группах оказался больше на 2,1%, 3,3% ($p < 0,05$) и 0,5% соответственно, чем в 1-й группе. У женщин во 2-й, 3-й и 4-й группах аналогичные значения были выше соответственно на 4,1%, ($p < 0,05$), 2,6% и 12,3% ($p < 0,01$), чем у женщин без эпизодов ФП.

Термин ДДФ ЛЖ означает невозможность ЛЖ принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в ЛП. При этом наполнение ЛЖ замедленно, отсрочено либо происходит не полностью. Классическими признаками ДДФ ЛЖ являются: $\text{ВИР} < 100 \text{ мс}$; $\text{Е/А} < 1$; увеличение времени замедления пика А [13]. ДДФ ЛЖ у больных АГ — наиболее ранний предвестник ГЛЖ и миокардиального фиброза, обуславливающих повышение ригидности стенки ЛЖ [13, 19]. Основные патофизиологические механизмы ДДФ ЛЖ одинаковые: замедление расслабления миокарда, увеличение ригидности полости и/или стенки ЛЖ, ослабление эластической отдачи миокарда. Увеличение ригидности ЛЖ приводит к более быстрому снижению трансмитрального градиента давлений [5]. У больных ИБС и АГ с ФП в нашем исследовании ДДФ ЛЖ I типа регистрировали: у мужчин во 2-й группе — на 19,04% ($p < 0,05$), у женщин в 4-й группе — на 3,85% чаще, чем у больных в 1-й группе.

Полученные данные свидетельствуют о значимости ДДФ ЛЖ у больных ИБС и АГ при возникновении у них ФП и взаимосвязи при этом структурного и электрического ремоделирования сердца.

Выводы

1. У больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией при развитии фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами без аритмии увеличивается дисперсия предсердного и предсердно-желудочкового проведения и уменьшаются ее нормированные значения.

2. Структурно-функциональное ремоделирование в виде гипертрофии, дилатации, диастолической дисфункции левого желудочка и увеличения левого предсердия у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий встречается чаще, чем у обследованных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией без этого нарушения ритма.

3. Концентрическая гипертрофия левого желудочка в сочетании с увеличением дисперсии предсердного и предсердно-желудочкового проведения у мужчин

и женщин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией ассоциируется с появлением и увеличением частоты эпизодов фибрилляции предсердий.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. — 2002. — 3 (1). С. 7 — 11.
- Васюк Ю.А., Козина А.А., Юшук Е.Н. и др. Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Сердечная недостаточность. — 2003. — №2(18). Том. 4. С. 79 — 80.
- Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца // Кардиология. — 2000. — №3. С. 31 — 38.
- Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г., Гайдукова Н.И. и др. Взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. — 2005. — №1. С. 28 — 32.
- Заводчикова И.А., Перетолчина Т.Ф., Барац С.С. Варианты ремоделирования и особенности диастолического наполнения в зависимости от тяжести ХСН по диастолическому типу // Российский кардиологический журнал. — 2005. — №2. С. 32 — 37.
- Искендеров Б.Г., Шибаева Т.М., Минкин А.А. и др. Оценка коронарного резерва у больных гипертонической болезнью в зависимости от геометрии левого желудочка // Кардиология. — 2005. — №3. С. 10 — 13.
- Козина А.А., Юшук Е.Н. Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Сердечная недостаточность. — 2003. — №4(2). С. 79 — 80.
- Лазебник Л.Б., Комисаренко И.А., Милукова О.М. Артериальная гипертензия у пожилых. М. — 2003. С.259.
- Миллер О. Н., Скурихина О. Н., Гусятникова Т. А. и др. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в ремоделировании миокарда у больных артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий // Российский кардиологический журнал. — 2007. — №5. С.74 — 78.
- Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — №1. — С. 5 — 9.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка // Кардиология. — 2003. — №11. С. 98 — 101.
- Танцырева И.В., Волкова Э.Г. Роль электрического ремоделирования миокарда в прогрессировании ХСН у мужчин пожилого и старческого возраста с ИБС // Сердечная недостаточность. — 2009. — т.10, №1 (51). С. 8 — 14.
- Чазова Е.И., Дмитриев В.В., Толпыгина и др. Структурно — функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение // Терапевтический архив. — 2002. — №9. С. 50 — 56.
- Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни // Сердце. — 2002. — №5. С. 232 — 234.
- Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol. — 1986. — V. 57. — P. 450 — 458.
- Legedz L., Rial M.O., Lantelme P. Markers of cardiovascular remodeling in hypertension // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. — 2003. — Vol. 96 (7-8). — P. 729 — 733.
- Levy S. Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions // Anadolu. Kardiol. Derg. 2002. — Vol. 2 (1). — P. 55 — 60.
- Levy S., Maarek M., Coumel P. et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study: The College of French Cardiologists // Circulation. 1999 Jun 15;99(23): 3028 — 3035.
- Vakili B., Okin P., Devereux R. et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // Am. Heart J. — 2001. — V. 141. — P. 334 — 341.

Abstract

To assess the effects of electro-mechanical heart remodelling on atrial fibrillation development, 190 patients with coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), and recurrent atrial fibrillation (AF) were examined (the main group). The comparison group included 181 patients with CHD and AH, but no AF.

The patients underwent standard clinical examination, standard 12-lead electrocardiography with the assessment of time and dispersion indices of atrioventricular conductivity, echocardiography, and Doppler echocardiography with heart remodeling type analysis. The findings were analysed by AF presence and paroxysm frequency.

The main group demonstrated an increase in end-diastolic volumes of left atrium and ventricle, as well as in dispersion indices of atrial and atrioventricular conductivity. The prevalence of concentric hypertrophy, left ventricular dilatation, and left ventricular diastolic dysfunction in men and women from the main group was higher than in their peers from the comparison group.

The results obtained could be used for differential treatment and prevention of cardiovascular events in patients with CHD, AH, and recurrent AF.

Key words: Coronary heart disease, arterial hypertension, recurrent atrial fibrillation, electro-mechanical heart remodelling.

Поступила 16/05 — 2010

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ПРЕДИКТОР ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Беляева И.Г., Смакаева Э.Р., Грицаенко Г.А., Мингазетдинова Л.Н.
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа.

Резюме

Изучены особенности функции эндотелия, факторы метаболизма — такие как инсулинорезистентность, дислипидемия у 67 больных с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. Проведенные исследования показали, что у больных с артериальной гипертензией при наличии метаболических нарушений высоко значимо отмечается снижение эндотелий — зависимой вазодилатации, нарастание микроальбуминурии в суточной моче, фактора Виллебранда, что определяет развитие эндотелиальной дисфункции. Маркерами нарушения функции эндотелия у больных артериальной гипертензией становятся метаболические факторы — инсулинорезистентность и высокий уровень артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, функция эндотелия.

Кардиометаболический синдром объединяет метаболические, почечные, кардиоваскулярные факторы патогенеза и субклинические состояния, включающие инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, эндотелиальную дисфункцию, дислипидемию, артериальную гипертензию, висцеральное ожирение, а также микроальбуминурию, гипертрофию левого желудочка.

Взаимодействие метаболических и сосудистых нарушений увеличивает риск общей смертности, почечной дисфункции и кардиоваскулярных осложнений, как показано в работе Барсукова [1], где получены данные анализа архивного материала более 1000 историй болезни пациентов с артериальной гипертензией (АГ), где индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² имели 45,4%, уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л — 27%, а сочетание этих признаков — 13,1% больных.

Инсулинорезистентность (ИР) играет ключевую роль не только в развитии метаболического синдрома, но становится фактором патогенеза при ожирении, АГ, дислипидемии, сахарном диабете, а, взаимосвязь АГ с ИР считается установленной [6,7]. Жировая ткань может быть вовлечена в развитие повышенной метаболической восприимчивости и индуцирует ряд неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций, определяя кардиометаболический синдром [8]. Таким образом, инсулинорезистентность, ожирение и АГ тесно взаимосвязаны, а модификация метаболических факторов риска становится основным в лечении пациентов с кардиометаболическим синдромом. Однако, не до конца разрешены вопросы, какие сердечно-сосудистые и метаболические факторы являются более важными, учитывая пандемический характер метаболических нарушений в современной популяции.

Целью настоящей работы явилась оценка роли метаболических факторов в ремоделировании сердца и их влияние на функциональное состояние эндотелия у больных с артериальной гипертензией.

Материал и методы

В исследование были включены 67 пациентов (59 женщин и 8 мужчин) с АГ в сочетании с ожирением. Средний возраст пациентов на момент обследования составил — $50,34 \pm 4,21$ года. Из них была выделена группа больных АГ с ИР — 31 человек (46,3 %). У всех больных был абдоминальный тип ожирения (индекс массы тела ИТР ≥ 30 кг/м²). Длительность заболевания АГ до включения в исследование — $7,68 \pm 1,96$ года.

Группу контроля составили относительно здоровые женщины-доноры — 18 человек (средний возраст — $49,64 \pm 6,18$ года).

Всем больным определяли артериальное давление путем суточного мониторирования (СМАД), концентрацию глюкозы натощак и после 2 часовой нагрузки 75 г глюкозы, иммунореактивный инсулин в сыворотке крови (ИРИ) натощак и после нагрузки (ИРИ — 2) с помощью стандартного набора “INSULIN RIA DSα1600”, уровень липидов крови. Состояние эндотелия сосудов оценивали с помощью определения величины эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗДВ) плечевой артерии на ультразвуковом сканере “Vingmed CPM 800” линейным датчиком 5,5–7,5 МГц по методике D.Celermajer в соавт. (1998), где за норму принималось увеличение диаметра плечевой артерии $> 10\%$. Кроме того, функция эндотелия изучалась путем определения микроальбуминурии (МА) в суточной моче (30–300 мг/сутки), фактора Виллебранда (ФВ).

Ремоделирование сердца изучали путем эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате “Aloka-SSD 630” по стандартной методике в М- и В-режиме. Исследовали показатели центральной гемодинамики, толщину задней стенки, вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс (ИММЛЖ), трансмитральный кровоток: максимальную скорость в период раннего наполнения (Ve), в фазу позднего наполнения (Va),

Таблица 1

Показатели уровня артериального давления и гемодинамики у больных артериальной гипертензией с ожирением

Показатели	Контроль n=18	Артериальная гипертензия	
		1 группа n=36	2 группа n=31
САД ср., мм рт.ст.	119,8 ± 1,43	165,6 ± 3,81	173,7 ± 3,85
ДАД ср., мм рт.ст.	76,2 ± 0,42	92,8 ± 1,30	98,3 ± 2,8
СНС + САД %	16,4 ± 0,77	10,08 ± 1,04*	7,18 ± 3,2*
СНС + ДАД, %	10,16 ± 3,4	7,28 ± 1,04*	6,89 ± 1,38*
ВАД с САД ср.мм рт.ст.	10,12 ± 0,71	19,08 ± 0,22*	20,10 ± 0,35*
ВАД ДАД ср., мм рт.ст.	8,63 ± 0,82	11,47 ± 1,42*	14,82 ± 1,63*
ИВ САД ср., %	15,11 ± 1,69	43,62 ± 7,46*	48,41 ± 7,81*
ИВ ДАД ср., %	18,10 ± 5,38	46,18 ± 3,86*	49,18 ± 4,12*
ИММ ЛЖ, г/м ²	75,68 ± 1,38	76,98 ± 1,27	77,16 ± 0,98
ТЗСЛЖ, см	1,08 ± 0,02	1,15 ± 0,01	1,20 ± 0,04
ФВ, %	63,17 ± 0,28	58,0 ± 0,94	56,1 ± 0,67
% ds	29,84 ± 0,26	27,15 ± 0,41	26,18 ± 0,32*
ОПСС, дин., с	2226,78 ± 32,96	2408,66 ± 32,16	2496,30 ± 32,64*

Примечание: * — достоверность различий с контрольной группой.

их соотношение, время изоволюмического расслабления (IVRT) левого желудочка.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютера с использованием прикладных программ "Statistica version 6.0".

Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок и парных измерений; анализ корреляционных связей между показателями выполняли по методу Спирмана и Пирсона.

Результаты и обсуждение

Средние значения уровня артериального давления составили у больных только с АГ с ожирением (1 группа) — 165,6 ± 3,81 мм рт.ст. для систолического (САД) и 92,8 ± 1,30 мм рт.ст. для диастолического давления (ДАД), но были выше у больных АГ с ИР — 173,7 ± 3,85 и 98,3 ± 2,0 мм рт.ст. Такие же различия были получены по уровню давления в дневное и ночное время.

Выявлены определенные различия по степени снижения ночного давления (СНС) и оценке отклонения артериального давления (ИВ) (табл. 1).

Установлено, что у больных с ожирением значительно увеличивается ВАД САД и ВАД ДАД, доля повышения САД за сутки (ИВ) при среднем давлении возросла в 1 группе для САД в 2,6 раза, во 2 группе — в 3,2 раза от контрольных величин ($p < 0,01$). Абдоминальное ожирение повышает значимо вариабельность САД и ДАД, при этом снижая степень ночного давления (СНС). Фракция выброса (ФВ) хотя и не выходила за пределы нормальных величин, но у больных АГ с ИР была снижена на 12,5%, а общее периферическое сопротивление (ОПСС) повысилось на 12,2% по сравнению с контрольными значениями. Отмечена тенденция к снижению диастолической функции левого желудочка, значимым была скорость позднего наполнения ($50,28 \pm 2,31$ м/с и $81,10 \pm 7,84$ м/с соответственно групп при контроле $-38,89 \pm 8,43$ м/с, $p <$

0,05).

Структурно-геометрический показатель (КДО/ММЛЖ) значимо увеличивался также у больных АГ с ИР ($0,62 \pm 0,03$ при контроле $0,53 \pm 0,02$; $p < 0,05$), хотя тенденция отмечена и в 1 группе. Эти изменения указывают на формирование концентрического типа гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ с ожирением при сохраненной систолической функции.

Корреляционный анализ выявил зависимость между ММЛЖ и сердечным выбросом ($r = 0,479$, $p = 0,048$), отмечена связь между САД и ударным объемом ($r = 0,431$; $p = 0,05$) и скоростью изгнания ($r = 0,452$; $p = 0,01$), что свидетельствует об отрицательном влиянии повышения САД на сократимость левого желудочка у больных АГ с ожирением. Отмечено нарушение уровня липидов, а высоко значимо повышались уровни триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при АГ в сочетании с ИР ($2,42 \pm 0,19$ ммоль/л и $4,03 \pm 0,19$ ммоль/л, при контроле $-1,34 \pm 0,04$ ммоль/л и $2,36 \pm 0,09$ ммоль/л; $p < 0,01$).

Среднее значение ЭЗВД плечевой артерии у больных АГ было достоверно ниже, чем аналогичный показатель здоровых женщин. Прирост диаметра плечевой артерии в 1 группе составил $8,34 \pm 0,25$ %, во 2 группе — $6,95 \pm 0,17$ % (контроль $14,3 \pm 0,24$ %, $p = 0,028$), что отражает современные представления о патогенетической роли дисфункции эндотелия сосудов в развитии АГ (табл. 2).

У больных с ожирением суточная экскреция белка (> 25 г/л) выявлена у 34,2 %, а при наличии ИР количество больных увеличилось до 42,8 %, т. е. почти у половины обследованных пациентов ($p < 0,01$), параллельно нарастало и количество выделенного альбумина ($61,23 \pm 15,5$ г/л и $83,2 \pm 19,6$ г/л соответственно). Наряду с микроальбуминурией у пациентов с метаболическими нарушениями отмечались опре-

Таблица 2

Эндотелиальная дилатация плечевой артерии, фактор Виллебранда и микроальбуминурия у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями

Показатели	Контроль n = 18	1 группа n = 34	2 группа n = 30
ЭЗВД, %	14,3 ± 0,24	8,34 ± 0,25 *	6,95 ± 0,17 *
ФВ, %	85,80 ± 1,68	119,38 ± 4,57 *	127,54 ± 6,89 *
суточная экскреция белка, г/л	24,84 ± 18,3	61,23 ± 15,5 *	83,2 ± 19,6 *
% больных МА	10,0	34,2 *	42,8 *
Фактор Виллебранда	85,80 ± 1,68	119,38 ± 4,57	127,54 ± 6,89

деленные нарушения функции почек. Отмечена тенденция к нарастанию креатинина (КК) до 132,3 - 127,7 ммоль/л, а количество больных с повышенным креатинином во 2 группе возросло до 27,3 %. Выросло число больных, где скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была < 60 мл/мин (21,4 %). Повышенный уровень КК, снижение функционального состояния клубочкового аппарата определили более глубокие изменения функционального состояния почек при наличии ИР у больных АГ.

Для уточнения влияния уровня артериального давления на функциональное состояние почек были изучены некоторые параметры в зависимости от уровня артериального давления (табл.3).

Повышение уровня КК при III степени АГ отмечено у 27,8%, при II степени АД — у 24,3 %. Среди пациентов с III степенью АГ так же чаще обнаружено снижение СКФ по сравнению с больными АГ I степени (23,6%, $p < 0,05$). Во всех группах больных определена суточная экскреция альбумина, однако у больных 3 группы она превышала показатели нормальных величин в 3 раза и в 2 раза 1 группы больных ($p < 0,05$). Самый большой процент больных с МА обнаружен в 3 группе (III степень АГ) — 48,6 % против 2 группы — 21,3 %.

Персистирующая микроальбуминурия является одним из ранних признаков эндотелиальной дисфункции, где МА становится маркером поражения почек и независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается корреляционной связью с ГЛЖ ($r = 0,468$, $p = 0,036$).

В целом, у больных АГ с метаболическими факторами выявлены умеренные нарушения азотвыделительной функции почек и микроальбуминурия в суточной моче. Высокие уровни артериального давления, ожирение с ИР одинаково часто приводят к ухудшению функционального состояния почек, где МА становится показателем нарушения функции эндотелия и предиктором прогрессирования заболевания с неблагоприятным прогнозом. У больных АГ с метаболическими нарушениями как инсулинорезистентность МА сочетается с ремоделированием сердца независимо от уровня артериального давления, что требует оптимизации лечения такой категории больных. Это подтверждает гипотезу, что МА становятся ранним маркером повреждения сосудов и отражает наличие общего сосудистого поражения.

В группе больных АГ с ожирением фактор Виллебранда (ФВ) был значимо выше и составил $119,38 \pm 4,57$ % (при контроле $85,80 \pm 1,68$ %, $p < 0,05$), увеличился на 40 %. С развитием ИР этот показатель достиг $127,54 \pm 6,89$ %, т. е. повысился на 49,4 % ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля и на 10,6% по сравнению с больными 1 группы.

Увеличенная функциональная активность ФВ представляет высокую готовность больных АГ в обеспечении адгезии тромбоцитов и свидетельствует о высоком уровне тромбогенного риска.

Обнаружена значимая корреляционная связь ФВ с ИРИ ($r = 0,48$; $p = 0,038$). Кроме того ФВ возрастал у больных АГ с повышением уровня триглицеридов. Так, у больных с ТГ < 1,7 ммоль/л ФВ составил

Таблица 3

Показатели функции почек у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня артериального давления

Показатели степень	КК	СКФ	МА
Повышения АД			
I степень (1) n = 6	108,0 ± 3,5	97,2 ± 8,25	42,54 ± 19,5
II степень (2) n = 37	121,7 ± 6,08	81,0 ± 9,12	71,20 ± 21,6
III степень (3) n = 20	134,6 ± 5,87	74,6 ± 8,16	106,84 ± 38,03
$p_1 - 2$	0,468	0,326	0,146
$p_1 - 3$	0,156	0,046	0,028

для 1 группы $113,60 \pm 6,34 \%$, для 2 — $118,64 \pm 5,86 \%$, при повышении уровня ТГ $> 1,7$ ммоль/л эти показатели увеличились до $119,51 \pm 4,98 \%$ и $132,6 \pm 7,12 \%$ соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, полученные нами увеличение уровня фактора Виллебранда у больных АГ может расцениваться как показатель эндотелиальной дисфункции, возрастающий при развитии ожирения, ИР и гипертриглицеридемии. Реакция артерий на фоне реактивной гиперемии обратно коррелировала с ИР ($r = -0,39$; $p = 0,007$). Связь между основными показателями липидов крови и наличием нарушений в эндотелии зависимой релаксации артерии оказалась средней силы ($p = 0,048$).

В целом, АГ в сочетании с ожирением и ИР приводит к развитию эндотелиальной дисфункции с преобладанием вазоконстрикторных реакций в виде повышения сосудистого тонуса. Повреждение эндотелия сосудов запускает реакцию агрегации с увеличением ФВ и МА,

что, вероятно, связано с истощением компенсаторной способности эндотелия к дилатации. Полученные данные подчеркивают самостоятельную роль гиперинсулинемии в развитии сосудистых изменений.

Выводы

1. Сравнительный анализ сосудистых изменений с параметрами вазодилатирующей функции эндотелия на этапах взаимосвязи метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией позволяет предполагать избирательность поражения органов-мишеней, где основную роль играют инсулинорезистентность, дислипидемия, повышение АГ.

2. Наличие микроальбуминурии свидетельствует о ранних поражениях функции эндотелия у больных артериальной гипертензией, появляются в доклинической стадии, которые зависят от наличия метаболических нарушений 4 степени повышения артериального давления.

Литература

1. Барсуков А.В. Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной практике активная PPAR γ рецепторов? // Артериальная гипертензия. — 2008; 14(2): 116–124.
2. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // РМЖ-2001; 9(2): 67–72.
3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.И. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Русск.мед.журнал — 2002; 2: 69–72.
4. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Т.Н. и др. Состояние эндотелий — зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемой с помощью ультразвука высокого разрежения Кардиометаболический риск и современные подходы к его коррекции // Кардиология. — 2008; 16(II): 1576 — 1579.
5. Ferranini E., Natoli A. Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance // Amer. Heart J. — 1997; 121 (4): 1274 — 1282.
6. Sowers I.R., Frolich E.D. Insulin resistance and hypertension // Am.J.Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2004; 286 (1): 597–1602.
7. Whaley — Connell A., Pavey B.S., Claudhary K. et. al. Penin — angiotensinaldosterone system intervention in the cardiometabolic syndrome and cardio-renal protection // Jher.Adv.Cardiovascular. Dis, — 2007; 1(1): 27–35.

Abstract

The features of endothelial function and metabolic factors, such as insulin resistance and dyslipidaemia, were studied in 67 patients with arterial hypertension (AH) and obesity. It has been shown previously that in AH patients with metabolic disturbances, decreased endothelium-dependent vasodilatation, increased microalbuminuria, and elevated von Willebrand factor levels could facilitate the development and progression of endothelial dysfunction. Metabolic factors, such as insulin resistance and high blood pressure, become the markers of endothelial dysfunction in AH patients.

Key words: Arterial hypertension, insulin resistance, endothelial function.

Поступила 18/01 — 2011

СВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ОКСИДА АЗОТА В СЫВОРОТКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ХАРАКТЕРОМ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Метельская В.А.², Оганов Р.Г.², Евсиков Е.М.^{1*}, Теплова Н.В.¹

ГОУ ВПО РГМУ, кафедра госпитальной терапии №1¹, ФГУ ГНИЦ ПМ², Москва.

Резюме

Для изучения возможных взаимосвязей между уровнем оксида азота в сыворотке крови у больных с первичной АГ и характером патологических изменений функции сердечно-сосудистой и других систем организма, у 90 человек, в том числе у 62 больных с диагнозом первичная артериальная гипертензия I-III степени тяжести и злокачественным течением (21 мужчина и 41 женщина в возрасте от 39 до 87 лет, в среднем — 63,7±2,7 года) и 28 нормотензивных лиц (13 мужчин и 15 женщин, возраст — от 30 до 85 лет, в среднем — 57,5±7,8 года) контрольной группы была оценена частота сердечно-сосудистых и органных поражений и заболеваний по данным клинко-биохимической и инструментальной диагностики в стационаре.

Для измерения концентрации оксида азота использовали метод оценки в сыворотке крови уровня его стабильных метаболитов — нитритов и нитратов по реакции их восстановления в присутствии хлористого ванадия и реакции диазотирования сульфаниламида образующимся нитритом, в модификации Miranda R.M. et al. [2001].

У всех 62 больных АГ проводили комплексное исследование и дифференциальную диагностику вторичных причин хронического повышения АД по 4-х этапной схеме, разработанной В.А. Люсовым и соавт. (2010), включающей клинический, функциональный и инструментальный, ангиографический и гормональный этапы.

Для анализа полученных данных 62 больных с АГ были разделены по уровню оксида азота на две группы: группа А — с низким уровнем — 65 мкМ и ниже (от 35,3 до 63,4, в среднем — 49,9±2,1 мкМ) — 29 больных, в том числе 11 мужчин и 18 женщин в возрасте от 39 до 84 лет (в среднем — 62,2±2,9), и группа Б — 33 больных АГ с высоким уровнем NO — выше 65 мкМ (от 65,8 до 118,9, в среднем — 84,4±3,2 мкМ), в том числе 10 мужчин и 23 женщины в возрасте от 43 до 87 лет, в среднем — 64,8±2,6 года.

Установили, что высокий уровень оксида азота в сыворотке крови у больных АГ существенно связан с целым рядом патологических изменений в сердечно-сосудистой системе — таких, как сужение артерий глазного дна, гипертрофия миокарда левого желудочка, гипертонические кризы, нарушения внутрижелудочковой проводимости, а низкий уровень — с высокой частотой стенокардии 2-3 ФК и мерцательной аритмии. У больных АГ с высоким уровнем оксида азота в сыворотке крови прослеживалась связь показателя с хроническими постгеморрагическими анемиями и такими причинами кровотечения, как миома матки, потеря эритроцитов с мочой, лечение препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Более выраженный эффект гипотензивной терапии был отмечен у больных АГ в группе с высоким уровнем оксида азота — последний был существенно связан с более частым использованием в моно- или комбинированной терапии ингибиторов медленных L-кальциевых каналов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, оксид азота, патология сердечно-сосудистой и других систем, диагностика.

Роль эндогенных гуморальных факторов сосудистой релаксации, в том числе оксида азота (NO), в нормальном функционировании сердечно-сосудистой системы человека и ее адаптации в условиях патологии, продолжает интенсивно изучаться в экспериментальных и клинических исследованиях [1,2]. Установлено, что им принадлежит существенная роль в адаптации коронарного и органного кровотока к условиям такой патологии как атеросклероз, коронарный тромбоз, артериальная гипертензия и к высоким функциональным нагрузкам [1,3,4,5]. Основываясь на предположениях о важной роли в патогенезе АГ недостатка NO, фармакологами были предложены для терапии последней блокаторы бета-адренергических рецепторов, обладающие эффектом

стимуляции синтеза NO и вазодилатирующей активностью [6]. Тем не менее, в клинических исследованиях по изучению роли NO в патогенезе заболевания пока получены противоречивые данные о характере изменений показателя у больных с различными формами АГ [7,8].

Исходя из сказанного, целью настоящего исследования явилось изучение возможных взаимосвязей между уровнем оксида азота в сыворотке крови у больных с первичной АГ и характером патологических изменений функции их сердечно-сосудистой и других систем органов. Для достижения названной цели нами была сформулирована задача исследования: определить частоту сердечно-сосудистых и органных поражений в группах больных АГ с раз-

личным уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови по данным клинико-биохимической и инструментальной диагностики.

Материал и методы

Исследование было проведено у 90 человек, в том числе у 62 больных с диагнозом первичная артериальная гипертензия (21 мужчина и 41 женщина в возрасте от 39 до 87 лет, в среднем — $63,7 \pm 2,7$ года). Контрольную группу составили 28 нормотензивных лиц (13 мужчин и 15 женщин, в возрасте от 30 до 85 лет, в среднем — $57,5 \pm 7,8$ года).

Для разделения больных на группы по тяжести АГ использовали классификацию европейских обществ ЕОГ/ЕОК (2007). Для характеристики ожирения использовали классификацию ВОЗ (1998), в которой избыток массы тела оценивается по индексу Кетле.

Пограничную гипертензию (ПГ) диагностировали при уровнях систолического АД (сАД) 140–149 мм рт. ст., диастолического АД (дАД) — 90–94 мм рт.ст. (14 больных, мужчин — 4, женщин — 10, возраст от 48 до 85 лет, в среднем — $61,3 \pm 4,9$). С ожирением в группе с ПГ было 3 больных, без ожирения — 11, с ожирением от 25 до 40 кг/м^2 было 3 больных. Женщин репродуктивного возраста было в группе 3, в менопаузе и постменопаузе — 6 и с экстирпацией матки в анамнезе — 1. Исходный средний уровень АД при госпитализации составлял в группе сАД $128,9 \pm 3,0$, дАД — $82,8 \pm 2,3$ мм рт. ст., число сердечных сокращений (ЧСС) — $76,7 \pm 4,1$ в мин. Гипотензивную терапию до настоящей госпитализации получал один пациент из группы, в стационаре — 7 из 14 больных. Целевые значения АД были достигнуты у всех этих пациентов.

АГ 1 степени тяжести диагностировали при сАД 140–159, дАД — 90–99 мм рт. ст. (15 больных: мужчин — 6, женщин — 9, возраст — от 39 до 83 лет, в среднем — $63,9 \pm 3,2$). Женщин репродуктивного возраста в группе было 4, в менопаузе и постменопаузе — 4, с экстирпацией матки в анамнезе — 1. С ожирением было 5 больных, без ожирения — 10, со степенью ожирения от 25 до 40 кг/м^2 — 4 больных, с ожирением свыше 40 кг/м^2 — 1. Средний уровень АД при поступлении составлял: сАД — $144,5 \pm 4,0$, дАД — $85,6 \pm 1,9$ мм рт.ст., ЧСС — $76,1 \pm 3,9$ в мин. До госпитализации гипотензивную терапию получали 5 больных, в стационаре — 9 из 15 больных. Целевые значения АД были достигнуты у всех больных в группе.

Диагностировали АГ II ст. при сАД 160–179, дАД — 100–109 (10 больных, мужчин — 3, женщин — 7, возраст от 50 до 82 лет, в среднем — $69,5 \pm 4,0$). В группе женщина репродуктивного возраста была 1, в менопаузе и постменопаузе — 6. С ожирением было 6 больных, без ожирения — 4, со степенью ожирения от 25 до 40 кг/м^2 — 4, с ожирением свыше 40 кг/м^2 — 2. Средний уровень АД в группе при поступлении

составлял: сАД — $175,3 \pm 2,5$, дАД — $95 \pm 2,7$ мм рт. ст., ЧСС — $73,5 \pm 3,6$ в мин. Гипотензивное лечение до госпитализации получали 6 из 10 пациентов этой группы, в стационаре — все пациенты, в том числе 2 препаратами — 7, 3 препаратами — 3 человека. Достичь целевых значений АД в этой группе удалось у 7 из 10 пациентов.

В группу III ст. АГ включили больных с сАД равным или превышающим 180, дАД — равным или превышающим 110 мм рт. ст. (12 больных: мужчин — 6, женщин — 6, возраст — от 49 до 82 лет, в среднем — $61,5 \pm 5,7$). Женщин репродуктивного возраста было 3, в менопаузе и постменопаузе — 3. С ожирением в группе было 10 больных, без ожирения — 2, с ожирением от 25 до 40 кг/м^2 — 6, с ожирением свыше 40 кг/м^2 — 4. Исходный уровень сАД в среднем в группе при поступлении составлял $195,4 \pm 7,7$, дАД — $110,8 \pm 5,5$ мм рт.ст., ЧСС — $85,7 \pm 8,9$ в мин. Все больные этой группы до госпитализации получали гипотензивную терапию 1–4 препаратами. В стационаре у 3 из них проводилось лечение двумя препаратами, у 2-х — тремя, у 7 назначались 4 и более препарата. Целевых значений АД удалось достичь у 8 больных из 12.

Критериями злокачественной, резистентной к гипотензивной терапии, АГ считали случаи с уровнем сАД выше 180 мм рт. ст., дАД — выше 110 мм рт. ст., при отсутствии его нормализации на фоне проводимой комплексной гипотензивной терапии и ухудшении течения сопутствующей коронарной, цереброваскулярной и почечной недостаточности, а также при прогрессировании нарушений зрения (11 больных: мужчин — 2, женщин — 9, возраст от 42 до 60 лет, в среднем — $51,9 \pm 2,5$). Женщин репродуктивного возраста в группе было 5, в менопаузе и постменопаузе — 3 и с экстирпацией матки в анамнезе — 1. С ожирением было 8 больных, без ожирения — 3. Со степенями ожирения от 25 до 40 кг/м^2 было 5, свыше 40 кг/м^2 — 3 больных. Уровень АД в группе при поступлении в среднем составлял: сАД — $207,2 \pm 11,9$, дАД — $115 \pm 4,9$ мм рт.ст., ЧСС — $71,3 \pm 5,1$ в мин. До госпитализации все больные принимали от 2 до 6 гипотензивных препаратов. В стационаре им была проведена терапия с коррекцией дозы: 2 препаратами — у 1, 3-мя — у 3-х и 4 — 6 препаратами — у 6 больных. Целевых значений АД удалось достичь у одного больного из группы.

В контрольной группе патология сердечно-сосудистой системы была диагностирована у 9 (32,1%) пациентов, в том числе кардиосклероз после перенесенного Q-инфаркта миокарда и острый инфаркт миокарда без зубца Q — у 2; кардиосклероз без сведений о перенесенном инфаркте миокарда — у 6; стенокардия 2–3 функционального класса (ФК) — у 3; пароксизмальная мерцательная аритмия — у 4; ревматизм, митральный порок сердца — у 1, варикозные вены нижних конечностей — у 1 больного.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, тяжесть артериальной гипертензии, частота выявляемой патологии и классы препаратов, использованные для лечения в группах больных АГ с низким (А) и высоким (Б) уровнем оксида азота в сыворотке крови (число больных, число случаев, частота признака в процентах, $M \pm m$ и средне-квадратичное отклонение)

Показатели	Группа А. АГ с NO ниже 65 мкмоль (n=29)	Группа Б. АГ с NO выше 65 мкмоль (n=33)
Мужчины	11 (37,9%)	10 (30,3%)
Женщины	18 (62,1%)	23 (69,7%)
Тяжесть АГ: ПГ	8	6
I ст.	8	7
II ст.	4	6
III ст.	4	8
ЗАГ	5	6
Лабильная АГ (ПГ, I ст.)	16 (55,2%)	13 (39,4%)
Стабильная АГ (II, III ст., ЗАГ)	13 (44,8%)	20 (60,6%)
Возраст больных	62,2±2,9 (39-84) $\sigma=13,2$	64,8±2,6 (43-87) $\sigma=12,7$
сАД (мм рт.ст.) при поступлении	159,8±6,8 (120-240) $\sigma=29,5$	170,8±7,8* (120-230) $\sigma=36,4$
дАД (мм рт.ст.) при поступлении	93,6±3,1 (80-130) $\sigma=13,7$	96,4±3,5 (70-130) $\sigma=16,3$
ЧСС (в мин.) при поступлении	75,1±3,6 (46-110) $\sigma=14,5$	76,3±2,4 (60-130) $\sigma=11,4$
Степень изменения сАД (в %) после лечения	-10,7±4,9% (от +7,1 до -20,6) $\sigma=9,8$	-25,4±4,0%* (от -8,9 до -50) $\sigma=12,2$
Степень изменения дАД (в %) после лечения	-12,0±3,5% (0 до -20) $\sigma=6,9$	-18,3±3,3% (0 до -33,3) $\sigma=9,9$
Анамнез АГ: длительность АГ более 5 лет менее 5 лет Наследств. отягощенность: по АГ по инфаркту миокарда по сахарному диабету по патологии почек Число больных получавших гипотензивную терапию до госпитализации	21 из 29 (72,4%) 17 4 0 0 0 3 15	21 из 33 (63,6%) 15 6 3 1 1 6 18
Гипертензивные кризы	11 (37,9%)	23 (69,7%)*
Терапия до госпитализации: иАПФ Блокаторы А1-рецепторов Бета-адреноблокаторы Антагонисты кальция Диуретики Центральные антиадренергические препараты Вазодилататоры Нитраты Антибиотики, уросептики Дезагреганты НПВС Сердечные гликозиды	15 из 29 (51,7%) 9 1 4 8 3 5 1 1 3 0 3 1 1	18 из 33 (54,5%) 15 4 12 8 11 3 6 1 10 1 1
Ожирение: нет есть: с ИМТ 25-40 кг/м ² с ИМТ свыше 40 кг/м ²	n=29 12 (41,4%) 17 (58,6%) 13 4	n=33 18 (54,6%) 15 (45,4%) 11 4

Жалобы: головная боль головокружение боли в сердце слабость одышка шаткость походки кашель отеки ног перебои в работе сердца тошнота, рвота нарушения зрения повышение температуры	27 из 29 (93,1%) 16 13 7 6 4 3 0 3 1 3 1 1 1	33 из 33 (100%) 19 11 11 5 10 1 1 3 0 1 0 1 0
Патология CCC: ИБС: кардиосклероз ИБС: ПИК Стенокардия 2-3 ФК НК 1-2 степени МА Нарушения ритма А-В-блокада и бради-кардия Стентирование коронарных артерий Мультифокальный атеросклероз Ревматич. порок сердца Варикозные вены нижних конечностей	22 из 29 (75,9%) 13 4 (12,5%) 22 (75%) 2 (6,2%) 13 (43,7%) 2 0 2 0 2	29 из 33 (87,9%) 9 11 (33,3%)* 12 (38,1%)* 8 (23,8%)* 5 (14,3%)* 3 2 2 2 6
Неврологические заболевания: ЦВБ: хроническая ишемия мозга ЦВБ: перенесенное ОНМК Энцефалопатия Вертебро-базиллярная недостаточность Гидроцефалия ЗЧМТ Диабетическая полинейропатия С-м Паркинсона Мышечно-тонический синдром	n=12 из 29 (41,3%) 5 4 1 1 0 1 0 1 0	n=15 из 33 (45,4%) 5 4 4 1 1 0 1 0 1
Патология органов дыхания: Хронический бронхит Пневмония Пневмосклероз Эмфизема легких Жидкость в полости плевры	6 из 29 (20,7%) 4 1 3 3 0	6 из 33 (18,2%) 3 1 1 0 1
Патология органов ЖКТ: ЖКБ Хр.панкреатит Хр.гастрит Язва 12-перстной кишки Стеатоз печени Хр. холецистит Киста печени Мембранозный колит Резекция: кишки желудка Колостома Дивертикул пищевода Увеличение печени по данным УЗИ	18 из 29 (62,1%) 12 (41,3%) 1 3 3 4 3 1 1 0 0 1 1 4	16 из 33 (48,5%) 5 (15,1%)* 4 3 1 1 0 0 3 1 0 7

Хронические формы патологии органов дыхания были диагностированы у 3 (10,7%) пациентов, в том числе: хронический бронхит — у 1, бронхиальная астма — у 1, долевая пневмония — у 1; такие осложнения, как эмфизема легких — у 1, пневмосклероз — у 1, бронхоэктазы — у 1 больного. У 6 (21,4%) больных имелась неврологическая патология, в том числе — цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия мозга — у 3, перенесенный ишемический инсульт — у 1, токсическая энцефалопатия — у 1, последствия закрытой черепно-мозговой травмы — у 1. У 7 (25%) пациентов отмечались признаки заболеваний желудочно-

кишечного тракта, в том числе: ЖКБ — у 3, стеатоз печени — у 2, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки вне обострения — у 2, резекция желудка в анамнезе — у 1, псевдомембранозный колит — у 1, атрофический гастрит — у 1, двухсторонняя паховая грыжа — у 1. У 4 (14,3%) пациентов были диагностированы заболевания мочевыводящей системы, в том числе: МКБ — у 2, киста почки — у 2, гидронефроз почки — у 1, нефроптоз — у 1. Гематологическая патология имела у 2 (7,1%) пациентов, в том числе у 2 — хроническая анемия. Патология гениталий (миома матки) была диагностирована у одной (3,6%) женщи-

Патология органов МВС.	22 из 29 (75,9%)	25 из 33 (75,7%)
Хр.пиелонефрит	1	4
Киста почки	1	1
Поликистоз почек	1	1
Нефроптоз	3	4
Дистопия, ротация почки	1	0
Вклинение паренхимы почки в ЧЛС, аномалии развития почечного синуса, неполное удвоение ЧЛС	4	3
МКБ	1	4
Нефроангиосклероз	4	7
Нефросклероз	3	0
Гидронефроз	0	1
Сморщенная почка	1	1
ХПН	0	3
Опухоль почки	0	3
Стриктура уретры	0	1
Мочевина в плазме больше 8,5 ммоль/л	3	3
Креатинин в плазме больше 115 мкмоль/л	4	1
Эндокринная патология.	12 из 29 (41,3%)	14 из 33(42,4%)
СД: легкий	3	4
средней тяжести, тя-желый	2	4
Узловой зоб	5	4
Диффузный токсический зоб	2	0
Киста щитовидной железы	2	0
Гипертиреоз	2	0
Гипотиреоз	3	0
Аденома гипофиза	0	2
Обезызвешивание шишковидной железы	0	1
Патология костно-мышечной системы.	8 из 29 (27,6%)	10 из 33 (30,3%)
Остеохондроз: шейный	1	4
грудной	3	4
поясничный	3	0
Подагра	0	1
Коксартроз	1	0
Ревматоидный артрит	1	0
Перелом шейки бедра	0	1
Артроз стопы	0	1
Патология гениталий.	3 из 18 (16,7%)	9 из 23(39,1%)*
Миома матки	3	4
Экстирпация матки	0	4
Резекция молочной железы	0	1
Гематологические заболевания.	2 из 29(6,9%)	8 из 33(24,2%)
Острая постгеморрагическая анемия	2	0
Хронические анемии	0	8(24,2%)*
Психо-неврологические заболевания.	1(6,9%)	3(9,1%)
Астено-депрессивный с-м	1	3
Офтальмологические заболевания.	3(10,3%)	3(9,1%)
Глаукома	3	2
Катаракта	1	0
Миопия высокой степени	0	1
Патология кожи и при-датков	3(10,3%)	1(3%)
Псориаз	2	0
Аллергический дерматит	1	1
Медикаментозная терапия в стационаре	22 из 29(75,8%)	27 из 33(81,8%)
Ингибиторы АПФ	12	17
Блокаторы А1-рецепторов	0	3
Бета-адреноблокаторы	14	17
Антагонисты кальция	4(13,8%)	11(33,3%)*
Диуретики	12	14
Центральные антиадрен-эргические препараты	1	1
Нитраты	1	1
Дезагреганты	14	11
Вазодилататоры	8	5
Антибиотики, уросептики	0	4
НПВС	3	0
Седативные средства	1	5
Инсулины	0	1
Соли	3	4

Обозначения: * — отмеченные величины достоверно отличаются в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Сокращения: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ПИК — постинфарктный кардиосклероз; ФК — функциональный класс стенокардии; НК — недостаточность кровообращения; МА — мерцательная аритмия; А-В — атрио-вентрикулярная проводимость; ЦВБ — церебро-васкулярная болезнь; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ЗЧМТ — закрытая черепно-мозговая травма; с-м — синдром; хр. — хроническая патология; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЧЛС — чашечно-лоханочная система почек; ХПН — хроническая почечная недостаточность; СД — сахарный диабет.

ны в группе. У 12 из 15 женщин контрольной группы был репродуктивный возраст с сохранным циклом, еще у 3 женщин — менопауза и постменопауза. Без ожирения было 19, с ожирением в пределах 25–38 кг/м² — 9 пациентов (32,1%).

Критерии исключения

В исследование не включали больных АГ с ранее верифицированным диагнозом нефрогенной, вазоренальной, надпочечниковой гипертензии, клинически выраженным гипертиреозом, миксодемой, коарктацией аорты, выраженным отеочным синдромом, декомпенсированной сердечной и почечной недостаточностью, тяжелым сахарным диабетом, кетоацидозом, желтухой, печеночно-клеточной недостаточностью, декомпенсированным легочным сердцем, генерализованной формой псориаза, онкологической патологией 2–3 стадии, с анемией и гемоглобином ниже 80 г/л.

Исследование проводили на 2–3 день от момента поступления больного в стационар. В период до исследования у больных в 1, 2 и у 4-х в 3-й группе гипотензивную терапию не проводили и назначали низкосолеватую диету. У больных с резистентной и злокачественной АГ назначали терапию ингибиторами АПФ (эналаприл, периндоприл, лизиноприл) и диуретиком гипотиазидом в дозе 25–50 мг ежедневно.

Для измерения концентрации оксида азота использовали метод оценки в сыворотке крови уровня его стабильных метаболитов — нитритов и нитратов по реакции их восстановления в присутствии хлористого ванадия и реакции диазотирования сульфаниламида образующимся нитритом, в модификации Miranda R.M. et al. [9]. Использовали пробы крови из кубитальной или подключичной вены, взятые утром сразу после просыпания больного, натощак, после 2–5 дневного периода отмены гипотензивной терапии, а у больных с тяжелой АГ и ЗАГ при этом продолжали терапию ингибиторами АПФ и диуретиками. Венозную кровь отбирали в сухую пробирку без консерванта.

Исследование выполняли совместно с сотрудниками биохимической лаборатории ГНИЦ профилактической медицины.

У всех 62 больных АГ проводили комплексное исследование и дифференциальную диагностику вторичных причин хронического повышения АД по 4-х этапной схеме, разработанной В.А.Люсовым и соавт. (2010), включающей клинический, функциональный и инструментальный, ангиографический и гормональный этапы.

Для проведения анализа полученных данных все 62 больных АГ были разделены по уровню оксида азота на две группы: группа А — с низким уровнем — 65 мкМ и ниже (от 35,3 до 63,4, в среднем — $49,9 \pm 2,1$ мкМ) — 29 больных, в том числе 11 мужчин и 18 жен-

Таблица 2

Данные лабораторного и инструментального исследования в группах больных артериальной гипертензией с низким (группа А) и высоким (группа Б) уровнем оксида азота в сыворотке крови (число наблюдений, число случаев патологии, частота признака в процентах к общему, $M \pm m$ и средне-квадратичное отклонение)

Метод, показатели, патологические признаки	Группа А. АГ с NO ниже 65 мкмоль (n=29)	Группа Б. АГ с NO выше 65 мкмоль (n=33)	Метод, показатели, патологические признаки	Группа А. АГ с NO ниже 65 мкмоль (n=29)	Группа Б. АГ с NO выше 65 мкмоль (n=33)
<u>Рентгенография грудной клетки</u>	n=29	n=33	<u>Динамическая сцинтиграфия почек</u>	n=11	n=15
Увелич. сердца: влево	10	11	Нефроптоз	0	3
в обе стороны	3	0	Асимметрия: по секрети	0	2
Пневмосклероз, эмфизема	8(27,7%)	3(9,1%)*	по экскреции	2	3
Пневмония	0	3	Паренхиматозные кривые:		
Шварты	0	5	одна почка	0	1
Застой в легких	0	3	две почки	0	1
Уплотнение АО	10	11	Обструктивная кривая:		
Без патологии	10 (34,5%)	11(33,3%)	одна почка	0	0
			две почки	2	0
<u>Электрокардиография</u>	n=29	n=33	Замедление экскреции:		
Гипертрофия ЛЖ	10 (34,5%)	22 (66,7%)*	одной почки	0	1
и перегрузка	0	4	двух почек	1	0
Рубцы: в передней стенке	3	2	Снижение перфузии:		
в задней-боковой	2	4	одной почки	2	0
стенке ЛЖ			двух почек	0	0
Ишемические изменения:			Без патологии:	4 (36,4%)	5 (33,3%)
в передней	2	9			
в задней-боковой	3	2	<u>Офтальмоскопия, пери-</u>	n=16	n=21
стенке ЛЖ			<u>метрия, тонометрия (глазное</u>		
Блокада правой ножки	3	0	<u>дно)</u>		
левой	0	9(27,3%)*	Сужение артерий:		
АВ-блокада, брадикардия	2	4	с расширением вен	8	4
Мерцательная аритмия	7	4	без изменения вен	8(50%)	15 (71,4%)*
Экстрасистолия	0	4	Сужение артерий	8(50%)	19 (90,5%)*
Без изменений	8(27,5%)	4(12,1%)	Склерозирование артерий	3	2
			Ангиопатия сетчатки	3	3
<u>Эхокардиография</u>	n=27	n=30	Выпадение полей зрения	0	2
Гипертрофия ЛЖ:	20	27	Катаракта	0	2
симметричная	20	25	Миопия высокой степени	0	2
с гипертрофией МЖП	0	1	Глаукома	0	4
Расширение полости: ЛП	7	12	Атрофия глазного яблока	0	2
ЛЖ	3	3	Диабетическая	0	4
ПП	3	0	ретинопатия		
ПЖ	3	0	Без патологии	0	0
Уплотнение аорты	17	22	<u>Анализ мочи</u>	n=29	n=33
Расширение АО	0	3	Изменение реакции	0	2
Атероматоз АО	1	3	Снижение удельной	6	6
Уплотнение клапанов, их	15	19	плотности		
кольца			Протеинурия	2	6
ПМК	1	3	Лейкоцитурия	2	8
Регургитация	4	6	Эритроцитурия	0	6
Гипокинез: ЗСЛЖ	5	6	Бактериурия	3	4
ПСЛЖ	0	2	Цилиндрурия	0	4
Диастолическая	1	0	Глюкозурия	0	3
дисфункция ЛЖ 1 типа			Без патологии	19 (65,5%)	13 (39,4%)*
Фракция выброса ЛЖ (в %)	56,3±2,3 (20-67)	60,9±1,7 (49-70)			
	$\sigma=9,2$	$\sigma=6,1$	Мочевина сыворотки крови	n=29	n=33
<u>УЗИ почек и органов МВС</u>	n=26	n=28	(ммоль/л)	6,61±0,46 (3,7-12,3) $\sigma=1,97$	6,46±0,47 (3,9-12,5) $\sigma=1,95$
Пиелонефрит	2	5	Глюкоза сыворотки крови	n=29	n=33
Нефроптоз	3	5	(ммоль/л)	5,31±0,18 (4,2-6,7) $\sigma=0,66$	5,70±0,48 (3,5-15,4) $\sigma=0,86$
МКБ	2	5	Холестерин сыворотки крови	n=29	n=33
Опухоль почки	2	1	(ммоль/л)	4,94±0,31 (2,3-7,6) $\sigma=1,2$	5,77±0,38 (3,7-9,6) $\sigma=1,58$
Киста почки	0	2	Триглицериды сыворотки	n=15	n=15
Поликистоз почек	2	1	крови (ммоль/л)	1,76±0,24 (1,3-2,6) $\sigma=0,48$	1,63±0,22 (1,0-1,98) $\sigma=0,37$
Гидронефроз	0	2			
Неполное удвоение ЧЛС	2	3			
Нефроангиосклероз	5	8			
Нефросклероз	3	0			
Сморщенная почка	2	1			
Без патологии	6 (23,1%)	6 (21,4%)			

Обозначения: * — отмеченные величины достоверно отличаются в группах ($p < 0,05$)

Сокращения: АО — аорта, ЛЖ — левый, ПЖ — правый желудочек сердца, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПП — правое предсердие, ПМК — пролапс митрального клапана, ЗСЛЖ — задняя, ПСЛЖ — передняя стенка левого желудочка, МКБ — мочекаменная болезнь.

щин в возрасте от 39 до 84 лет (в среднем — $62,2 \pm 2,9$), с ПГ — 8, с АГ I ст. — 8, II ст. — 4, III ст. — 4 и с ЗАГ — 5 больных и группа Б — 33 больных АГ с высоким уровнем NO — выше 65 мкМ (от 65,8 до 118,9, в среднем — $84,4 \pm 3,2$ мкМ), в том числе 10 мужчин и 23 женщины в возрасте от 43 до 87 лет, в среднем — $64,8 \pm 2,6$ года; с ПГ — 6, с АГ I ст. — 7, II ст. — 6, III ст. — 8 и с ЗАГ — 6 больных.

Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, при сравнении непрерывных переменных. При оценке признака, характеризующего частоту явления, использовали точный тест Фишера или χ^2 . Для сравнения величин с негауссовским распределением использовали критерий “U” Манна-Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование позволило выявить ряд значительных отличий в параметрах, отражающих частоту и характер патологии сердечно-сосудистой системы и в данных клинико-биохимического и инструментального исследования в группах больных АГ с низким и высоким уровнями оксида азота в сыворотке крови (табл. 1, 2).

В целом, у больных с высоким NO течение АГ было более тяжелым: в группе Б было больше пациентов со стабильной АГ (II, III ст. и ЗАГ) — на 15,8% (нд), у последних гипертензия чаще имела кризовое течение, нежели в группе А — на 31,8% ($p < 0,01$); средний уровень САД при поступлении у них был на 6,4% (нд), а ДАД на 4,0% (нд) выше. Под влиянием терапии в стационаре степень снижения АД в группе Б была более значительной: различие с группой А по уровню САД составляло 14,7% ($p < 0,05$), по ДАД — 6,3% ($p > 0,2$, нд.).

Общее число случаев патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) было больше у больных в группе Б — на 12% (нд), в том числе случаев кардиосклероза после перенесенного инфаркта миокарда — на 19,5% ($p < 0,05$), недостаточности кровообращения (НК) I-2 ст. — на 17,3% ($p > 0,05$, нд) больше. В группе А, напротив, чаще диагностировали стенокардию 2-3 ФК — на 39,5% ($p < 0,001$), мерцательную аритмию — на 29,7% ($p < 0,01$). Средний уровень концентрации холестерина в сыворотке крови имел тенденцию к отличию между группами — был на 14,4% выше в группе Б ($p > 0,1$, нд.).

Гематологическую патологию чаще диагностировали в группе больных с высоким NO — на 17,3% ($p > 0,05$), в том числе хроническую анемию (в 6 из 8 случаев — постгеморрагическую) — на 24,2% ($p < 0,03$, дв.).

Патология гениталий достоверно чаще выявлялась в группе Б — на 22,4% ($p < 0,05$), в основном за счет случаев миомы матки и перенесенной операции экстирпации последней при миоме.

Частота диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в группе была примерно сходной, но в группе А достоверно чаще выявлялись клинические и инструментальные признаки желчно-каменной болезни (ЖКБ) — на 26,2% ($p < 0,03$).

По данным анамнеза, процент наследственной отягощенности по таким видам патологии, как АГ, заболевания почек, инфаркт миокарда и сахарный диабет был на 23% ($p < 0,05$) выше в группе больных с высоким оксидом азота, при этом отягощенность по АГ выявлялась только у больных в группе Б (3 случая, 9,1%).

По результатам инструментальной диагностики признаки гипертрофии левого желудочка сердца чаще выявлялись у больных в группе Б: по данным ЭКГ — на 32,2% ($p < 0,01$), по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) — на 15,9% ($p > 0,1$, нд). Признаки ишемии миокарда в передне-перегородочной стенке ЛЖ, по данным ЭКГ, на 20,4% чаще ($p < 0,05$) выявлялись в группе Б. Нарушения внутрижелудочковой проводимости по левой ножке п. Гиса выявлялись только во 2-й группе больных — у 27,3% ($p < 0,03$), а правой ножки — только в группе А — у 10,4% (нд) больных. По данным ЭхоКГ, такой прогностически неблагоприятный патологический признак, как расширение аорты выявлялся только у больных в группе Б (в 9,1% случаев).

При офтальмоскопии признаки сужения артерий глаза на 40,5% чаще выявлялись у больных с высоким уровнем оксида азота ($p < 0,001$), а сужения артерий без изменения кровенаполнения вен — на 21,4% чаще ($p < 0,05$).

Хроническая патология органов дыхания выявлялась в группах больных с примерно равной частотой, однако по рентгенологическим данным, частота диффузного пневмосклероза и эмфиземы легких была на 18,5% ($p < 0,05$) выше в группе А.

По результатам инструментального исследования органов мочевыводящей системы (МВС) и их функции (УЗИ почек и динамическая сцинтиграфия с технецием-99^m -ТСК-6), значимых и существенных отличий в двух группах больных мы выявить не смогли. Однако, по данным исследования осадка мочи у больных с высоким NO достоверно чаще выявлялись: эритроцитурия — только во второй группе — у 18,2% больных ($p < 0,05$), лейкоцитурия — на 17,3% чаще ($p > 0,05$, нд), цилиндрурия — у 12,1% ($p > 0,1$, нд).

Гипотензивная терапия до госпитализации проводилась более чем у половины больных: у 51,7% в группе А и у 54,5% — в группе Б. В группе с высоким NO чаще, чем в группе А, проводилась терапия диуретиками — на 16,1% (нд), ингибиторами АПФ — на 14,4% (нд) и на 13,9% (нд) чаще ингибиторами медленных L-кальциевых каналов. Достоверными были отличия по частоте назначения больным препаратов класса

Таблица 3

Основные отличия в частоте показателей заболеваемости, симптомов, лабораторных и инструментальных исследований, превышающие в группе больных АГ с высоким уровнями оксида азота показатели противоположной группы

Позиция	Показатель, заболевание, признак	Степень различия в %	Достоверность различий, $P_{A,B}$
1.	Сужение артерий глазного дна (офтальмоскопия)	40,5	<0,001
2.	Гипертрофия миокарда ЛЖ (ЭКГ)	32,2	<0,01
3.	Гипертонические кризы	31,8	<0,01
4.	Блокада левой ножки пучка Гиса (ЭКГ)	27,3	<0,03
5.	Хроническая анемия	24,2	<0,03
6.	Наследственная отягощенность по АГ, инфаркту миокарда, заболеваниям почек, сахарному диабету	23,0	<0,05
7.	Терапия антагонистами кальция в стационаре	22,5	<0,05
8.	Заболевания гениталий у женщин (миома матки)	22,4	<0,05
9.	Ишемия передней стенки миокарда ЛЖ (ЭКГ)	20,4	<0,05
10.	Лечение дезагрегантами в период перед госпитализацией	20,0	<0,05
11.	Кардиосклероз после Q-инфаркта миокарда	19,5	<0,05
12.	Недостаточность кровообращения 1-2 степени	18,3	<0,05
13.	Эритроцитурия (ан.мочи)	18,2	<0,05
14.	Степень снижения сАД при терапии в стационаре	14,7	<0,05
С переходной тенденцией к достоверности			
15.	Частота гематологических заболеваний	17,3	>0,05
16.	Лейкоцитурия (ан.мочи)	17,3	>0,05

деагрегантов (аспирин, пентоксифиллин, плавикс) — на 20% ($p<0,05$) чаще в группе Б.

При лечении в стационаре наиболее значимым и достоверным было различие по частоте назначения антагонистов кальция — на 22,5% ($p<0,05$) чаще больным в группе Б.

Таким образом, мы установили, что у больных АГ с различным уровнем оксида азота в сыворотке крови связан целый ряд особенностей сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, кровотока, частоты поражения генеративных органов у женщин и чувствительности к различным видам гипотензивной терапии.

Обсуждение результатов

Данные проведенного исследования позволили установить, что высокий уровень оксида азота в сыворотке крови у больных первичной АГ различной тяжести был существенно связан с целым рядом патологических изменений в сердечно-сосудистой системе — таких, как сужение артерий глазного дна, гипертрофия миокарда левого желудочка, гипертонические кризы, нарушения внутрисердечной проводимости, частота перенесенного Q-инфаркта миокарда, ЭКГ-признаки ишемии в передне-перегородочной стенке левого желудочка, а низкий уровень — с более высокой частотой стенокардии 2-3 ФК и мерцательной аритмии (табл.3,4).

Так как оксид азота, по данным физиологов, обладает мощным эффектом вазодилатации [10,11], то увеличение его уровня у исследованных нами больных АГ с измененным просветом артерий глазного дна можно связать с компенсаторной активацией продукции NO сосудистым эндотелием в противодействие вазоспастическому влиянию симпатико-адреналовой системы или сужению просвета сосудов в результате их структурной перестройки (ремоделирования). Возможное участие в сужении артерий глаза не только вазоспазма, но и процессов ремоделирования сосудов с их структурной перестройкой подтверждается и выявленной в нашем исследовании значимой связью между высоким уровнем оксида азота у части больных АГ и признаками ремоделирования стенки левого желудочка, так как, по данным инструментальных исследований, у них отмечалась более высокая частота признаков гипертрофии миокарда ЛЖ.

Констрикция сосудов глазного дна у больных АГ с высоким уровнем NO может быть предположительно связана не только с рецепторным влиянием медиаторов симпатико-адреналовой системы, но также и с местным воздействием на них эндотелин-зависимых контрактильных веществ. Так, в эксперименте на спонтанно гипертензивных крысах было показано, что в сосудистой стенке вазодилатирующему действию оксида азота противодействует сразу несколько эндотелин-зависимых контрактиль-

ных веществ, в том числе ангиотензин II, эндотелины, аденозин и др. [12].

Выявленная в нашем исследовании связь между низким уровнем оксида азота и более частой симптоматикой стенокардии напряжения в группе больных с АГ, видимо отражает тот факт, что, помимо анатомического стенозирования коронарных артерий, на процесс развития болевого приступа существенное влияние может оказывать недостаточное образование в коронарном русле эндогенных вазодилатирующих веществ, в том числе оксида азота [3,5]. Возможно, что с этими механизмами связаны и описанные в литературе варианты стенокардии напряжения у больных при минимальных дистальных поражениях и отсутствии ангиографических изменений в магистральных коронарных артериях, так называемый Х-синдром [13].

Наши данные позволяют предположительно охарактеризовать и варианты течения ишемической, коронарной болезни сердца (ИБС) у исследованных больных АГ в зависимости от уровня оксида азота в сыворотке крови. Так, у больных АГ и ИБС с высоким уровнем оксида азота некрозы миокарда чаще имели симптоматику Q-инфаркта, нарушения внутрижелудочковой проводимости — форму блокады левой ножки пучка Гиса, признаки ишемии миокарда, по данным ЭКГ, в покое чаще локализовались в передней стенке ЛЖ, а кардиосклероз чаще осложнялся развитием застойной сердечной недостаточности 1-2 степени, чем у больных АГ с низким уровнем NO.

Напротив, у больных АГ с низким уровнем оксида азота заболевание чаще протекало со стенокардией напряжения 2-3 ФК, а кардиосклероз реже носил очаговый характер и чаще осложнялся развитием постоянной и пароксизмальной форм мерцания и трепетания предсердий.

В исследовании нам удалось идентифицировать и несколько других патологических факторов, связанных с высоким уровнем NO в организме больных АГ, не упоминаемых в литературе, посвященной изучению вопроса, в том числе причины и заболевания, приводящие к развитию хронической анемии: кровотокающие миомы матки, потеря эритроцитов с мочой, лечение препаратами, уменьшающими агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

Из полученных нами данных можно предположить, что оксид азота возможно влияет не только на контрактильность гладких мышц сосудов сопротивления, но, видимо, может активировать и механизмы эндотелиальной проницаемости. Такие свойства NO были выявлены в нескольких исследованиях на изолированных сосудах экспериментальных животных и человека [12,14].

В нашем исследовании более выраженный гипотензивный эффект у больных АГ с высоким уровнем оксида азота был связан с достоверно более частым

применением препаратов из группы антагонистов медленных L-кальциевых каналов.

В доступной литературе, посвященной изучению вопроса, мы не нашли сведений о том, насколько эффективно гипотензивные препараты снижают повышенное АД у больных АГ в зависимости от уровня оксида азота в кровотоке. Однако, имеются сведения о положительной динамике этого показателя при продолжительном лечении больных АГ бета-адреноблокатором небивололом [6], при комбинированной терапии ингибитором АПФ и антагонистом кальция [8].

Таким образом, данные проведенного исследования подтвердили наличие значимой связи между уровнем оксида азота у больных АГ и характером течения сопутствующей ИБС, нарушениями ряда функций сердечно-сосудистой системы, позволили уточнить связь этого показателя с эффективностью проводимой гипотензивной терапии, выявили ряд других патологических факторов и симптомов, определяющих уровень оксида азота в организме этих больных.

Выводы

1. Высокий уровень оксида азота в сыворотке крови у больных АГ существенно связан с целым рядом патологических изменений в сердечно-сосудистой системе — таких, как сужение артерий глазного дна, гипертрофия миокарда левого желудочка, гипертонические кризы, очаговые некрозы миокарда, ишемические изменения ЭКГ в передней стенке левого желудочка, нарушения внутрижелудочковой проводимости, а низкий уровень NO — с более высокой частотой стенокардии 2-3 ФК и мерцательной аритмии.

2. Выявленная в исследовании зависимость между низким уровнем оксида азота и более частой симптоматикой стенокардии напряжения у больных с АГ, возможно отражает тот факт, что, помимо анатомического стенозирования коронарных артерий, на процесс развития болевого приступа существенное влияние может оказывать недостаточное образование в коронарном русле эндогенных вазодилатирующих веществ, в том числе оксида азота.

3. У больных АГ с высоким уровнем оксида азота в сыворотке крови прослеживается связь показателя с хроническими анемиями, в том числе с постгеморрагическими, и такими причинами кровотечения, как миома матки, потеря эритроцитов с мочой, применение препаратов, снижающих агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

4. Более выраженный эффект гипотензивной терапии у больных АГ в группе с высоким уровнем оксида азота был существенно связан с более частым назначением в моно- или комбинированной терапии препаратов со свойствами ингибиторов медленных L-кальциевых каналов.

Литература

1. Bell D., Campbell M., Wang H. et al. Adrenomedullin gene delivery is cardioprotective in a model of chronic nitric oxide inhibition combining pressure overload, oxidative stress and cardiomyocyte hypertrophy// Cell.Physiol. Biochem. — 2010.- V.26 (3). -P. 383-394.
2. Tang EH., Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? // Phlугers Arch. — 2010. V.459 (6).- P. 995-1004.
3. Raji L. Nitric oxide and cardiovascular and renal effects// Osteoarthritis. Cartilage. — 2008.- V.16, Suppl.2. — S. 21-26.
4. Canon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the Endothelium// Clin.Chem. — 1998.- V.44.- P.1809-1819.
5. Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин В.Т. и др. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда // Клиническая медицина. 2000.- №3.- С.19-23.
6. Tzemos N., Lim PO., MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study// Circulation. 2001. — 104(5). — P. 511-514.
7. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Долотовская П.В. и соавт. Суточная продукция NO у больных артериальной гипертензией 2 стадии // Российский кардиологический журнал. 2001. — №6.- С. 34-37.
8. Краснова Н.М., Калашникова Т.П., Венгеровский А.И. и соавт. Влияние комбинации верапамила с эналаприлом и индапамидом на плазменный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и биохимические маркеры дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом// Российский кардиологический журнал. 2008. — №3. — С. 49-54.
9. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D. Nitric Oxide// Biol. and Chem. 2001. — N5. — P. 62-71.
10. Berdt DS. Endogenous nitric oxide synthesis biological functions and Pathophysiology // Free Rad. Res. 1999. — V.31. — P. 577-596.
11. Martin J.R., Martinez MA. Role of nitric oxide in pathophysiology and pathological conditions// Pharmacol.Ther. 1997. — V.75. — P.111-134.
12. Wu CC., Yen MH. Higher level of plasma nitric oxide in spontaneously hypertensive rats// Am. J. Hypertens. 1999.-N12. — P. 476-482.
13. Колтунов И.Е., Мазаев В.П., Марцевич С.Ю. Комплексная оценка результатов проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле для стратификации больных на группы риска //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. — т.2.,№3.-с.49-52.
14. Chang HR., Lee RP., Wu CY., Chen HI. Nitric oxide in mesenteric vascular reactivity: comparison between rats with normotension and hypertension// Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.-2002.-V. 29.- P. 275 — 280.

Поступила 14/05 — 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: cardio03@list.ru

[Метельская В. А. — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории гормонально-клеточных взаимодействий, Оганов Р. Г. — д. м. н., профессор, академик РАМН, Евсиков Е.М. (*контактное лицо) — д. м. н., профессор кафедры, Теплова Н. В. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии].

CARDIO.MEDI.RU — Интернет-сайт для врачей-кардиологов

med.ru » Подробно о лекарствах » Кардиология » Российский кардиологический журнал

Информация для профессионалов здравоохранения!

Российский кардиологический журнал

Содержание об использовании

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

2011:

№1 | №2 | №3 |

2010:

№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2009:

№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2008:

№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2007:

№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2006:

№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2005:

№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2004:

№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2003:

№1 | №2 | №3 | №4 | №5 | №6 |

2002:

ВНИМАНИЕ! Внесены изменения в правила для авторов: если статья входит в автореферат, и нужно ускорить ее публикацию, требуется предоставить в Редакцию письмо с датой защиты научной работы.

ВНИОК

Всероссийское научное общество кардиологов

Главный редактор Писов В.А., д.м.н., профессор
Зам. гл. редактора Котляков Е.В., д.м.н., профессор

Зам. гл. редактора Гордеев И.Г., д.м.н., профессор
Отв. редактор Неврасова Л.И., к.б.н.
Отв. секретарь Таратулова Е.О., к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Белов Ю.В., д.м.н., член корр. РАМН
Белоруков Ю.В., д.м.н., член корр. РАМН
Бринов А.Н., д.м.н., профессор
Гуревич М.А., д.м.н., профессор
Заболотниченко В.С., д.м.н., профессор
Оганов Р.Г., д.м.н., академик РАМН
Орлов В.А., д.м.н., профессор
Потешкин Н.Г., д.м.н., профессор
Тюлькин Е.Е., д.м.н., профессор
Чепов И.Е., д.м.н., профессор
Швачкин Н.М., д.м.н., профессор
Школьников М.А., д.м.н., профессор

Адрес Редакции:
111539, Москва,
Вешняковское ут., 23, ГСК №15
главный корпус, 4-й этаж,
2-е кардиологическое
отделение,
отв. секретарию —
Таратулову
Евгению Олеговичу,
тел. 918-7264,
e-mail: cardio03@list.ru

Информация о подписке
Зарубежная подписка
К сведению авторов

Кардиология на MEDIRU

Темы MEDIRU

- Кардиология
- Аритмии
- Атеросклероз
- Гипертония
- Стенокардия
- Бета-блокаторы
- Ингибиторы АПФ
- Блокаторы Са²⁺ каналов
- Нитраты
- Метаболический синдром

Искать на MEDIRU:

слова
выражения
темы

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЙ ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛИЗМА И ГЕМОСТАЗА НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКИХ АНГИОПАТИЙ

Петрик Г.Г.^{*}, Павлищук С.А.

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар.

Резюме

Сопоставлены параметры углеводного, белкового, липидного спектра, гемостаза пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа с прогрессированием микро- и макрососудистых поражений за пятилетний период.

Прогрессирование микро- и макрососудистых поражений сопряжено с дискоагуляцией и метаболическими изменениями и имеет особенности при различных типах СД. При этом изменение параметров белкового метаболизма и гемостаза не менее значимые факторы риска прогрессирования ангиопатий, чем нарушения углеводного и липидного спектра.

Ключевые слова: сахарный диабет, микро- и макроангиопатии, параметры метаболизма, гемостаз.

Тотальная ангиопатия, высокая распространенность кардио — церебральных расстройств и их главенствующая роль в инвалидизации и смертности больных, позволили причислить сахарный диабет (СД) к сердечно-сосудистым заболеваниям [2]. Специфическим фактором, ускоряющим развитие сосудистых поражений и ключевым звеном в цепи метаболических, гемостазиологических и последующих структурно-функциональных расстройств признана гипергликемия [1]. Между тем, согласно результатам исследований DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation, 2008), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2009), достижение и поддержание околонормогликемии — очевидное условие профилактики микрососудистых поражений — не столь доказательно в отношении макрососудистых расстройств. Данный парадокс, как правило, связывают с техническими недочетами. При этом комплексных исследований, в которых на одном репрезентативном клиническом материале проанализирован весь спектр свойственных СД метаболических и гемостазиологических нарушений в аспекте развития и прогрессирования микро- и макроангиопатий, нет.

В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка влияний параметров углеводного, белкового, липидного спектра, гемостазиологических факторов на прогрессирование микро- и макрососудистых поражений у пациентов с СД 1 и 2 типа за пятилетний период.

Материал и методы

В исследование включены 73 пациента с СД 1 (49 женщин, 24 мужчин), медиана возраста — 28,0 (22,0; 39,0) лет, длительность заболевания — 10,0 (5,0; 18,0) лет и 103 пациента с СД 2 типа — 71 женщина и 32 мужчины, медиана возраста — 55,0 (49,0; 60,0) длительность

заболевания — 8,0 (4,0; 10,0) лет. Основными критериями включения были: возраст пациентов от 18 до 65 лет, предшествующее лечение сахароснижающим препаратом не менее трех месяцев и постоянное использование этого же препарата на протяжении последующих пяти лет. Основными критериями исключения служили — проведение антикоагулянтной, антиагрегантной, гиполлипидемической терапии, заместительная терапия половыми гормонами, развитие диабетических ком, наличие клинико-лабораторных и инструментальных признаков “вторичного” сахарного диабета, острых сердечно-сосудистых катастроф как минимум за год до начала исследования, дыхательной, сердечной, печеночной или почечной недостаточности. Длительность наблюдения за пациентами составила пять лет.

Гемограмму и суточную протеинурию исследовали на анализаторе ADVIA 1200 (Bayer); биохимические показатели (в том числе общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды, гликированный гемоглобин) на ADVIA 1650 (Bayer), разгон белковых фракций осуществляли электрофоретическим методом на приборе HYDRASIS (Sebia, Франция), микроальбуминурию исследовали на мочевого анализаторе Clintek status (Bayer) и при помощи Micral-test (Roche). Показатели биохимической коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), фибриноген. Для выявления растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) использовали ортофенантролиновый тест. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбодиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (“Технология-стандарт”,

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых [Me (25; 75)]

Показатель	СД 1, n=73	СД 2, n=103
Возраст, годы	28,0 (22,0; 39,0)	55,0 (49,0; 60,0)
Женский пол	n=49	n=71
Стаж болезни, годы	10,0 (5,0; 18,0)	8,0 (4,0; 10,0)
Диабетическая нефропатия		
• Нет	17/5	31/16
• I стадия	24/8	53/5
• II стадия	25/2	16/3
• III стадия	7/-	3/1
Ангиоретинопатия		
• нет	10/3	15/5
• I стадия	35/17	60/31
• II стадия	19/2	26/6
• III стадия	9/-	2/2
Стенокардия		
• Случаев исходно	2	26
• Повышение ФК или новых случаев через 5 лет	3	35
Перенесенный инфаркт миокарда		
• Случаев исходно	1	6
• Новых случаев через 5 лет	-	10
Ампутаций н/конечностей через 5 лет	3	5

Примечание: слэш означает число случаев “на старте” исследования / число случаев прогрессирования через пять лет; ФК — функциональный класс.

Россия) в конечной концентрации 1,25 мкг/мл (АДФ_{1,25}). Клиническая характеристика обследуемого контингента представлена в табл. 1, биохимические и гемостазиологические показатели — в табл. 2.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ STATISTICA (StatSoft, версия 6.1, USA). При описании полученных результатов использовались медиана, верхний и нижний квартили [Me (25; 75), где Me — медиана, 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили] со сравнением средних рангов для всех групп. Для выявления связей между сопоставляемыми показателями применялся метод рангового корреляционного анализа Спирмена, в случае наличия одного качественного показателя использовалась статистика гамма. При оценке достоверности различий между двумя группами в случае количественных показателей использовали ранговый критерий Манна-Уитни, взаимосвязи между качественными переменными исследовали с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона). Оценку влияний измененных параметров метаболизма и гемостаза на прогрессирование ангиопатий осуществляли посредством модели бинарных откликов (логистическая регрессия, сочетанный метод оценивания: Хука-Дживиса и квази-ньютоновский). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Среди пациентов, вошедших в исследование, на старте наличие ретинопатии выявлено у 86% паци-

ентов с СД 1 и у 88% — с СД 2, нефропатии — у 77% вне зависимости от типа диабета. В подавляющем большинстве случаев выраженность микроангиопатий не превышала вторую стадию (табл. 1). Через пять лет появление или отчетливое прогрессирование диабетической нефропатии отмечено у 21 % с СД 1 ($p<0,001$) и у 24 % ($p<0,001$) при СД 2 типа, ретинопатии — у 30% ($p<0,001$) и 42% ($p<0,001$) соответственно. При этом значимых различий в скорости прогрессирования микрососудистых поражений при СД 1 и СД 2 за пятилетний период не обнаружено (соответственно $\chi^2=0,75$ и $2,17$ $p>0,05$).

Прогрессирование нефропатии при СД 1, по данным корреляционного анализа, связано с повышением концентрации гликированного гемоглобина, ОХС, альфа₁-глобулинов, фибриногена, изменением числа тромбоцитов, показателем тромбоцрита, способности КП к дезагрегации (табл.3). При СД 2 обнаружены невысокой силы кооперации риска прогрессирования нефропатии с ОХС, ХС-ЛПНП, альфа₂-глобулинами, фибриногеном, АЧТВ, числом кровяных пластинок (КП), скоростью агрегации, интенсивностью реакций выброса.

Созданием модели бинарных откликов выявлено, что наиболее существенные влияния на прогрессирование диабетической нефропатии при СД 1 оказывают повышение концентрации гликированного гемоглобина (оценка параметра регрессии=0,43 $p=0,04$) и альфа₁-глобулинов (оценка параметра регрессии=0,64 $p=0,05$). Значимость вклада тромбоцитарных параметров, концентрации фибриногена, ОХС —

Таблица 2

Биохимические и гемостазиологические показатели обследуемых [Me (25;75)]

Показатели	СД 1 типа, n=73	Контроль для СД 1 типа, n=34	СД 2 типа, n=103	Контроль для СД 2 типа, n=25
Биохимические показатели				
Глюкоза, ммоль/л	10,7 (8,5; 13,2)**	4,2 (4,3; 5,3)	8,1 (6,7; 9,6)**	4,5 (4,2; 4,9)
Гликированный гемоглобин, %	9,4 (7,1; 11,1)**	4,9 (4,7; 5,0)	10,6 (9,6; 12,5)**	4,6 (4,4; 4,8)
ОХС, ммоль/л	5,1 (4,7; 6,0)**	4,0 (3,4; 4,9)	6,1 (5,2; 7,1)*	4,9 (4,4; 5,3)
ЛПНП, ммоль/л	4,2 (3,3; 5,4)**	2,5 (1,9; 3,5)	4,5 (3,5; 5,9)*	3,7 (3,1; 4,2)
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,7)**	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,4)
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (1,0; 1,8)	1,4 (1,1; 1,7)	2,0 (1,4; 2,6)*	1,2 (0,87; 1,3)
Альбумины, г/л	41,3 (39,2; 45,8)	42,6 (40,6; 43,8)	42,7 (40,2; 45,0)	41,9 (38,5; 44,5)
Альфа ₁ -глобулины, г/л	4,4 (3,6; 5,3)*	4,1 (2,9; 4,6)	4,5 (3,8; 4,9)*	3,9 (1,5; 4,8)
Альфа ₂ -глобулины, г/л	6,9 (5,8; 8,3)*	5,8 (5,3; 6,0)	7,1 (6,1; 8,0)*	6,3 (5,4; 7,2)
Бета-глобулины, г/л	7,9 (6,7; 8,8)	7,9 (7,5; 9,0)	9,2 (7,8; 10,2)*	7,9 (7,5; 9,0)
Гамма-глобулины, г/л	12,9 (11,5; 14,9)	13,3 (12,6; 14,6)	14,3 (12,8; 15,4)	13,3 (12,6; 14,6)
Креатинин, ммоль/л	81,0 (70,0; 93,0)	71,8 (60; 80,0)	78,5 (64,3; 85,0)	70,0 (67,4; 80,0)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	92,0 (66,0; 111,0)	83,9 (59,6; 114)	89,8 (69,0; 112)	92,9 (77; 120)
Гемостазиологические показатели				
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	231 (197; 284)*	300 (242; 360)	231 (195; 262)	242 (202; 316)
СОТ, мкм ³	9,7 (8,8; 11,4)**	7,8 (7,3; 9,0)	9,8 (8,7; 10,0)*	8,9 (8,2; 9,7)
Тромбоциты, %	23,9 (19,4; 28,4)	24,8 (19,4; 28,5)	21,2 (17,8; 25,5)	21,6 (17,4; 25,7)
Площадь, см ²	32,5 (15; 46,1)**	12,7 (8,7; 19,0)	25,4 (14,8; 40,1)*	14,0 (9,2; 24,6)
Число случаев дезагрегации	37*	29	47*	20
АЧТВ	32,5 (29,4; 35,5)*	37,8 (33,1; 40)	29,8 (26,9; 34,3)*	32,7 (29,1; 36,7)
Фибриноген, г/л	4,0 (3,7; 5,0)	3,8 (3,1; 4,2)	4,7 (3,9; 5,3)*	3,7 (3,6; 3,9)

Примечание: достоверность различий по отношению к контролю: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; сокращения: ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, СОТ – средний объем тромбоцитов.

менее существенна. При СД 2 типа основной вклад в прогрессирование диабетической нефропатии вносят изменения концентрации альфа₂-глобулинов (оценка параметра регрессии=0,53 $p=0,02$), фибриногена (оценка параметра регрессии=0,38 $p=0,05$), активация внутреннего пути коагуляции (оценка параметра регрессии=0,13 $p=0,04$).

Прогрессирование диабетической ретинопатии при СД 1 обнаруживает сильные связи прямой направленности с гликированным гемоглобином и слабые – с ОХС, общим белком, РФМК; и обратные – со средним объемом тромбоцитов (СОТ). При СД 2 развитие диабетической офтальмопатии положительно связано с концентрацией альфа₂-глобулинов, АЧТВ, РФМК, интенсивностью реакций выброса и обратно – с СОТ, скоростью агрегации (табл. 3).

Оценка параметров регрессии метаболических и гемостазиологических изменений в прогрессировании диабетической ретинопатии при СД 1 обнаруживает наибольшее влияние уровня гликированного

гемоглобина (оценка параметра регрессии=0,53; $p=0,02$). У пациентов с СД 2 значимое влияние оказывают АЧТВ (оценка параметра регрессии=0,17, $p=0,009$) и концентрация альбуминов (оценка параметра регрессии=0,14, $p=0,04$).

Таким образом, значимые условия прогрессирования микроангиопатий при СД 1 и 2 типа неоднотипны. Ведущим фактором при СД 1 является нарушение углеводного обмена, при СД 2 – изменения гемостаза. Дополнительный вклад в прогрессирование диабетической нефропатии вне зависимости от типа СД вносят изменения белкового обмена.

Макрососудистые поражения в исходном состоянии обнаружены у трех пациентов с СД 1 из 73-х, вошедших в данный фрагмент: двое имели клинические проявления стенокардии, один – перенесенный инфаркт миокарда. Спустя пять лет зарегистрировано два новых случая стенокардии и один – её прогрессирования. У трех пациентов, в связи с развитием критической ишемии, была выполнена ампутация конеч-

Таблица 3

Коэффициенты корреляции “гамма” между исходными параметрами метаболизма, гемостаза и риском прогрессирования микрососудистых поражений при СД 1 и 2 типа

Параметры	Микроангиопатии				Макроангиопатии
	ангиоретинопатия		нефропатия		
	СД 1 типа	СД 2 типа	СД 1 типа	СД 2 типа	
Гликированный гемоглобин	0,71 p=0,02	-	0,44 p=0,01	-	-
ОХС	0,27 p=0,04	-	0,29 p=0,04	0,23 p=0,02	0,20 p=0,04
ХС-ЛПНП	-	-	-	0,26, p=0,01	-
Общий белок	0,29 p=0,03	-	-	0,29 p=0,003	-
Альбумины	-	-0,27 p=0,03	-	-	-
Альфа ₁ – глобулины	-	-	0,29 p=0,04	-	-
Альфа ₂ – глобулины	-	0,26 p=0,007	-	0,31 p=0,002	-
Гамма-глобулины	-	-	-	-	0,19 p=0,04
Скорость клубочковой филь- трации	-	-	-	-	-
Суточная протеинурия	-	-	-	0,23 p=0,02 0,25 p=0,01	-0,26 p=0,008 -
АЧТВ	-	0,42 p=0,000	-	0,28 p=0,005	0,20 p=0,03
РФМК	0,32 p=0,02	0,32 p=0,001	-	-	-
ФГ	-	-	0,36 p=0,01	0,25 p=0,01	-
Тромбоциты	-	-	-0,60 p=0,00	-0,23 p=0,02	-0,22 p=0,02
Тромбокрит	-	-	-0,53 p=0,00	-	-0,24 p=0,008
СОТ	-0,31 p=0,01	-0,19, p=0,05	-	-	0,17 p=0,04
Скорость за 30с	-	-0,24, p=0,01	-	-0,28 p=0,03	-
Площадь АДФ _{2,5мкмоль/л}	-	-	-	-0,21 p=0,03	-
Степень агрегации _{2,5мкмоль/л}	-	0,26, p=0,06	-	-	-
Дезагрегация	-	-	-0,42 p=0,03	-	-

ностей. Таким образом, утяжеление нелетальных макроангиопатий зафиксировано у 8% пациентов с СД 1. Смерть в данном контингенте констатирована у двух больных — вследствие сепсиса и ХПН.

Иная картина отмечена в отношении макрососудистых поражений при СД 2. Исходно 25% больных имели клинически манифестную стенокардию или перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе. За пятилетний период прогрессирование или появление новых случаев стенокардии отмечено у 35 пациентов, инфаркт миокарда и ампутацию конечностей перенесли 10 и 5 пациентов соответственно. Таким образом, усугубление нелетальных макроангиопатий произошло у 49% больных СД 2 ($p<0,001$), что шестикратно превысило аналогичные показатели при СД 1 ($p<0,001$). В этой группе зарегистрировано 10 смертельных исходов: вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности — 6, “другие причины смерти” — 4.

Развитие макроангиопатий при СД 2 обнаруживает обратные ассоциации небольшой силы с числом КП, показателем тромбоцитрита, скоростью клубочковой фильтрации и прямые — с концентрацией ОХС, креатинина, гамма-глобулинов, АЧТВ, средним объемом тромбоцитов (табл.3). При этом, согласно результатам логистической регрессии, наиболее значимое влияние на прогрессирование макрососудистых поражений оказывает изменение концентрации гамма-глобулинов (оценка параметра регрессии=0,18; $p=0,04$) и АЧТВ (оценка пара-

метра регрессии=0,13 $p=0,04$). Кроме того, при СД 2 имеются тесные корреляционные связи между скоростью прогрессирования микро- и макрососудистых поражений, составившие в парах макроангиопатия — диабетическая ретино- и нефропатия ($r=0,65$ $p<0,000$; $r=0,71$ $p<0,001$ соответственно).

Обсуждение

Комплексный анализ параметров метаболизма и гемостаза в контингентах больных с хронической гликемией продемонстрировал наличие многочисленных разнонаправленных связей между прогрессированием ангиопатий и нарушениями углеводного, белкового, липидного спектра. Приоритетный вклад в прогрессирование микрососудистых поражений при СД 1 вносит повышение содержания гликированного гемоглобина, при СД 2 наибольшую значимость имеет активация внутреннего пути коагуляции. Оба типа СД демонстрируют сопряженность прогрессирования микроангиопатий с изменениями параметров белкового метаболизма.

Связь между гипергликемией и микрососудистыми осложнениями при сахарном диабете общеизвестна (The DCCT, 1993; UKPDS, 1998). Данные, полученные в клинических условиях и на животных моделях, показывают главенствующую роль хронической гипергликемии в развитии всех типов диабетической микроангиопатии. В работе [8] показана нелинейная непрерывная зависимость

между величиной гликемии и риском развития и прогрессирования этих осложнений. Выраженная гипергликемия способствует процессам атерогенеза путем гликирования белков сосудистой стенки, коллагена, активации перекисного окисления липидов, развития гемореологических сдвигов [5]. Индуцированная гипергликемией ранняя микроваскулярная гипертензия способствует экстравазации ростовых факторов, стимулирующих гиперпродукцию компонентов внеклеточного матрикса, индуцирует экспрессию генов эндотелиальных и поддерживающих клеток, включая транспортеры глюкозы, ростовые факторы, рецепторы, молекулы адгезии [7], общим патофизиологическим исходом которых является прогрессирующая обструкция вплоть до конечной окклюзии просвета сосудов. В этой связи немаловажными представляются обнаруженные в нашем исследовании влияния измененных параметров белкового спектра на прогрессирование ангиопатий. Патологическая утечка шифф – положительных белков плазмы и их отложение в стенке капилляров способны стимулировать выработку ростовых факторов и внеклеточного матрикса перицитами и мезангиальными клетками, участвовать в реализации феномена “метаболической памяти”. Имеющаяся однонаправленность патогенетических механизмов формирования микроангиопатий вне зависимости от типа СД объясняет сопоставимость скорости прогрессирования микрососудистых поражений у наших пациентов за пятилетний период.

В отличие от высокоспецифичной для сахарного диабета микрососудистой патологии, макрососудистые поражения напоминают таковые у лиц с неизменной толерантностью к глюкозе. Однако при СД сердечно-сосудистая патология более обширна, быстрее прогрессирует и характеризуется большей частотой мультисосудистых поражений. С одной стороны, это может быть обусловлено имеющимися фоновыми нарушениями углеводного обмена – многие корреляционные исследования выделяют

гипергликемию в качестве постоянного фактора риска макроангиопатий [9,10], что, по нашим данным, нашло отражение в наличии тесных связей между прогрессированием микро- и макрососудистых расстройств, с другой – широким спектром модифицирующих влияний. Гипергликемия не является единственно значимым условием развития макрососудистой патологии. При повышении содержания HbA1c с 5,5 до 9,5% наблюдается десятикратное увеличение микроангиопатических поражений, тогда как риск макроангиопатий возрастает лишь в два раза [8]. В этой связи принято разделять эффекты, обусловленные гипергликемией и инсулинорезистентностью, стимулирующей процессы атерообразования посредством формирования дислипидемии и эндотелиальной дисфункции [6]. Именно обширностью модифицирующих влияний инсулинорезистентности можно объяснить наличие в нашем исследовании многочисленных слабых связей между измененными параметрами метаболизма, гемостаза и прогрессированием макрососудистых поражений. При этом наряду с хорошо известными липидными и тромбоцитарными факторами риска, обнаруживаются значимые влияния дисгаммаглобулинии и активации внутреннего пути коагуляции.

Заключение

Прогрессирование микро- и макрососудистых поражений при СД сопряжены с гемостазиологическими и дисметаболическими нарушениями. При этом изменение параметров белкового спектра и гемостаза являются не менее значимыми факторами риска прогрессирования ангиопатий, чем нарушения углеводного обмена. Указанные обстоятельства определяют необходимость включения в план профилактических мероприятий по прогрессированию ангиопатий не только достижение целевых значений углеводного и липидного обмена, но и строгий контроль за показателями белкового спектра и гемостаза.

Литература

1. Coutinho M, Gerstin HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years // *Diabetes Care* 1999; 22:233-240.
2. Grundy SM, Hansen B, Smith SC et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Insulin. American Heart Association conference of scientific issues related to definition // *Arter Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:13–18.
3. Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes // *Diabetes Vasc. Dis. Research* 2007; 4:84.
4. Irvine WT, Di Mario V, Iavicoli M et al. Immune complexes and diabetic microangiopathy // *J.Clin.Lab.Immunol* 1978; 1:187-191.
5. Keen H, Jarrett R J. The WHO multinational study of vascular disease in diabetes: 2. Macrovascular disease prevalence // *Diabetes Care* 1979; 2:187-195.
6. King G, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications // *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 2: 255-270.
7. Kopp JB, Factor VM, Mozes M. et al. Transgenic mice with increased plasma levels of TGF- β develop progressive renal disease // *Lab Invest* 1996; 74: 991-1003.
8. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M. et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl J Med* 1995; 332:1251-55.
9. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects // *Diabetes* 1994; 43: 960-967.
10. Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Ann. Med.* 1996; 28:415-418.
11. Lindsay RS, Krakoff J, Hanson R.L. et al. Gamma globulin levels predict type 2 diabetes in the Pima Indian population // *Diabetes* 2001; 50:1598-603.

Abstract

The parameters of carbohydrate, protein, lipid metabolism and haemostasis were analysed in patients with Type 1 and 2 diabetes mellitus (DM-1, DM-2), who demonstrated the progression of micro- and macroangiopathy over the five-year follow-up period.

Micro- and macroangiopathy progression was associated with haemostatic and metabolic disturbances, and also had some DM type-specific features. The disturbances of protein metabolism and haemostasis were as important as carbohydrate and lipid metabolism disturbances in predicting angiopathy progression.

Key words: Diabetes mellitus, micro- and macroangiopathy, metabolic parameters, haemostasis.

Поступила 20/01 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: pgg@mail.ru

[Петрик Г.Г. (*контактное лицо) — профессор, зав.кафедрой терапии №1 ФПК и ППС, Павлищук С.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии №1 ФПК и ППС].

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
- в виде архива для скачивания с сайта 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
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.

АДИПОНЕКТИН И ПОКАЗАТЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Шевченко О.П.¹, Шевченко А.О.¹, Шин Е.В.^{1*}, Туликов М.В.², Слесарева Ю.С.¹, Гинзбург Л.М.³

РГМУ Росздрава, кафедра кардиологии ФУВ¹, Москва; ФГУ Клиническая больница УДП РФ², Москва; Люберецкая районная больница №1³, Люберцы.

Резюме

Изучены связи уровней адипонектина и показателей атеросклеротического ремоделирования сонных артерий у 50 больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлено, что у больных с повышенными уровнями адипонектина в крови отмечается меньшая выраженность атеросклероза сонных артерий (достоверно меньшее среднее значение показателя суммарного объема атером) и большая эластичность артериальной стенки (характеризующаяся меньшим средним значением показателя жесткости — I_{compl}), чем в группе пациентов с низкими уровнями адипонектина.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, адипонектин, атеросклероз сонных артерий, артериальная жесткость.

Адипонектин — адипоцитокин, оказывающий благоприятное действие на метаболизм углеводов и липидов и обладающий противовоспалительным действием [5]. Основным источником адипонектина у лиц молодого и среднего возраста, не страдающих ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), являются негипертрофированные адипоциты. Показано, что у лиц молодого и среднего возраста без признаков недостаточности кровообращения содержание адипонектина в крови обратно пропорционально выраженности абдоминального ожирения. На фоне прогрессирования ожирения уровни адипонектина в крови повышаются, в то время как физическая нагрузка и снижение веса сопровождаются снижением его уровней в крови. Данные о связи уровней адипонектина в крови с риском развития нежелательных сердечно-сосудистых событий весьма противоречивы. Так, у лиц молодого и среднего возраста выявление низких уровней адипонектина является независимым предиктором развития нежелательных сердечно-сосудистых событий [8]. В то же время у лиц старшего возраста, больных ИБС и больных с ХСН, отмечается повышение уровней адипонектина в крови по сравнению с практически здоровыми и более молодыми лицами. Более того, выявление повышенных уровней адипонектина у таких пациентов является предиктором неблагоприятного прогноза [2,9]. По данным литературы, адипонектин образуется не только в жировой ткани; было выявлено, что источником адипонектина в крови могут являться также клетки скелетной мускулатуры и кардиомиоциты [1,12,13]. Нельзя исключить, что повышение уровней адипонектина у больных ИБС, ХСН и лиц старшего возраста может быть связано именно с усилением его экстраадипоцитарного синтеза под действием ряда факторов, при

этом неизвестно, сохраняется ли благоприятное действие адипонектина у этих больных.

Цели и задачи исследования

Целью нашего исследования было выяснить, как связаны уровни адипонектина с морфологическими и функциональными показателями атеросклероза сонных артерий у больных ИБС. Для этого были поставлены следующие задачи:

- изучить уровни адипонектина в плазме крови больных ИБС и выявить их связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- оценить величину показателя толщины интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) и показателя податливости артериальной стенки общей сонной артерии (I_{compl}).
- при помощи контрастной компьютерной томографии изучить морфологические особенности, выполнить морфометрическое исследование атеросклеротических бляшек и оценить выраженность атеросклероза в бассейне сонных артерий.
- изучить связь уровней адипонектина с морфологическими, морфометрическими и функциональными показателями атеросклеротического ремоделирования бассейна сонных артерий у больных ИБС.

Материал и методы

Результаты исследования были получены на основании обследования 50 больных ИБС (28 лиц мужского пола и 22 лица женского пола) в возрасте от 43 до 78 лет (средний возраст — $59,6 \pm 9,3$ лет). Клиническая характеристика исследуемых лиц представлена в табл.1.

В исследование не включались больные ИБС с острыми заболеваниями или обострениями хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение менее 4-х недель

до начала исследования, с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, а также состояниями, могущими оказать влияние на уровни адипонектина в крови или противопоказаниями для проведения компьютерной томографии с контрастом.

Помимо общеклинических рутинных методов обследования, у всех больных определяли уровни адипонектина в плазме крови. Адипонектин в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью диагностического тест-набора и реагентов производства “BioVendor” (Чехия).

Всем больным проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий с доплеровским картированием потока, на основании которых оценивались ТИМ ОСА, а также жесткость сосудистой стенки. Индекс жесткости стенки общей сонной артерии (I_{compl}) рассчитывался как величина, обратно пропорциональная времени ускорения пульсовой волны (aT) и изменению площади поперечного сечения артерии ($\pi D^2/4$), приведенных к величине систоло-диастолической разницы артериального давления (ΔP).

Всем больным была проведена контрастная компьютерная томография головы и шеи, при помощи которой были визуализированы и изучены атеросклеротические бляшки в бассейне сонных артерий: оценивались объем, наличие кальциноза, эксцентричность, средняя рентгеновская плотность выявленных атером. На основании этих показателей рассчитывали общий объем каротидного атеросклероза, индекс каротидного кальциноза, индекс эксцентричности.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS 11.5 (LEAD Technologies Inc., Chicago, IL, USA). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по критерию Манна-Уитни. Достоверность различий качественных признаков определялась путем построения таблиц сопряженности и их анализа с помощью критерия χ -квадрат. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для нормализации распределения значения уровней адипонектина были преобразованы в виде натуральных логарифмов.

Результаты

Результаты обследования показали, что уровень адипонектина в группе больных ИБС колебался от 4,0 мкг/мл до 44,0 мкг/мл, в среднем — $15,7 \pm 1,9$ мкг/мл. В зависимости от уровней адипонектина больные были распределены на 3 группы, соответствующие терциям распределения этих значений (табл. 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых лиц

Параметр	Количество пациентов, среднее значение
Пациенты с ИБС	50
Мужчин	28 (56%)
Женщин	22 (44%)
Возраст, годы, $M \pm s$	$59,6 \pm 9,3$
Индекс массы тела, $M \pm s$	$29 \pm 5,4$
Пациенты с ХСН	33 (66%)
I ФК / II ФК - III ФК (по NYHA)	10 (20%) / 23 (46%)
Пациенты без ХСН	17 (34%)
Сахарный диабет 2 типа	8 (16 %)
Артериальная гипертензия	32 (64 %)
Инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	24 (48 %)

Таблица 2

Распределение уровней адипонектина по терциям.

Тертили	Границы	Средние значения
T1 (высокий уровень)	>18 мкг/мл	$35,8 \pm 15,9$ мкг/мл
T2 (средний уровень)	10-18 мкг/мл	$14,6 \pm 2,8$ мкг/мл
T3 (низкий уровень)	<10 мкг/мл	$6,7 \pm 1,9$ мкг/мл

Была изучена связь уровня адипонектина в плазме крови с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска: возрастом, полом, индексом массы тела (ИМТ), уровнями липидов, а также уровнями глюкозы натощак. Была выявлена положительная связь уровней адипонектина с возрастом ($r=0,17$) и уровнями ХСЛВП ($r=0,36$), а также отрицательная связь с ИМТ ($r=-0,13$), уровнями общего холестерина ($r=-0,32$), ТГ ($r=-0,26$), ХСЛПНП ($r=-0,46$). Достоверных различий средних уровней адипонектина у больных с сахарным диабетом и без него выявлено не было. Уровни адипонектина в плазме крови у лиц мужского пола были достоверно ниже, чем у лиц женского пола ($14 \pm 8,8$ и $25,4 \pm 17,6$, соответственно, $p=0,004$.) (рис.1).

У больных ХСН II-III ФК, ХСН I ФК, и больных без ХСН уровни адипонектина составили $24,4 \pm 10,3$ мкг/мл, $15,6 \pm 9,2$ мкг/мл и $11,3 \pm 7,4$ мкг/мл, соответственно; различия уровней адипонектина среди больных ХСН II-III ФК и больных без ХСН были достоверны, $p<0,05$ (рис. 2).

Выявлена статистически обратная зависимость между уровнями адипонектина в крови и ТИМ ОСА ($r=-0,36$). Также был оценен индекс жесткости стенки сонной артерии: у больных в группе с высоким, средним и низким уровнями адипонектина средние значения составили 1107 ± 585 , 1208 ± 512 , 1812 ± 515 соответственно. Таким образом, у больных с низкими уровнями адипонектина показатель жесткости арте-

Таблица 3

Значения уровней адипонектина и показателей атеросклеротического ремоделирования сонных артерий

Уровни адипонектина	Суммарный объем атером сонных артерий (мм ³)	Средний индекс эксцентричности атером	Средняя относительная рентгеновская плотность атером
T1 (высокий уровень)	2.8±0.7	0.19±0.09	207.8±51.1
T2 (средний уровень)	6.2±1.8	0.39±0.1	196.7±57.7
T3 (низкий уровень)	8.2±4.2	0.33±0.09	159.6±34.9

риальной стенки был выше, чем у больных с высокими уровнями, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

Показатели атеросклеротического поражения сонных артерий, оцененные на основании результатов компьютерного томографического исследования, представлены в табл. 3.

У больных с высокими уровнями адипонектина суммарный объем атером и средний индекс эксцентричности атером в бассейне сонных артерий были достоверно ниже, а средняя относительная рентгеновская плотность — достоверно выше, чем у больных с низкими уровнями адипонектина (рис. 3).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что уровни адипонектина в крови у больных ИБС и ХСН II-III ФК достоверно выше, чем у больных ИБС без ХСН. Была выявлена обратная зависимость между уровнями адипонектина и индексом массы тела. Изучение связи уровней адипонектина и показателей атеросклеротического ремоделирования сонных артерий показало, что у больных с повышенными уровнями адипонектина в крови отмечается меньшая выраженность атеросклероза сонных артерий (что выражается в достоверно меньшем среднем значении показателя суммарного объема атером) и большая эластичность артериальной стенки (характеризующаяся меньшим средним значением показателя показателя жесткости — I_{compl}). В то же время

у больных с низкими уровнями адипонектина фенотип атеросклеротических бляшек характеризуется большей эксцентричностью и меньшей рентгеновской плотностью, что предполагает более высокий риск развития атеротромбоза. Эти данные свидетельствуют о том, что адипонектин, уровни которого в крови определяются взаимодействием различных механизмов, обладает ангиопротективным действием. Выявленная связь уровней адипонектина и выраженности СН подтверждает опубликованные результаты исследований [3,7,13,15].

Повышение уровней адипонектина в крови у больных ИБС и ХСН может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, в связи с тем, что адипонектин обладает противовоспалительным и инсулин-сенситизирующим действиями, повышение уровней адипонектина может быть объяснено как компенсаторное увеличение его синтеза для восстановления метаболического гомеостаза [10]. Адипонектиновые рецепторы 1-го типа (AdipoR-1) в основном экспрессируются в скелетных мышцах, рецепторы 2-го типа (AdipoR-2) — в печени. Посредством воздействия на рецепторы 1-го типа адипонектин регулирует эффективность утилизации глюкозы мышечной тканью [4]. Стимуляция адипонектиновых рецепторов приводит к активации протеинкиназы AMP и ядерных рецепторов PPAR-альфа. Активация протеинкиназы AMP способствует усилению использования глюкозы в качестве энергетического субстрата и окислению жирных кислот,

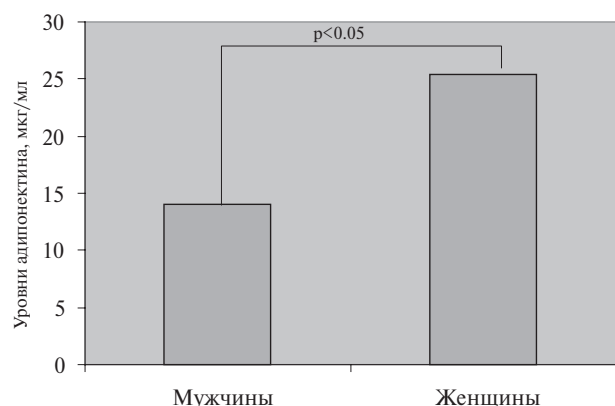


Рис. 1. Уровни адипонектина у лиц мужского и женского пола.

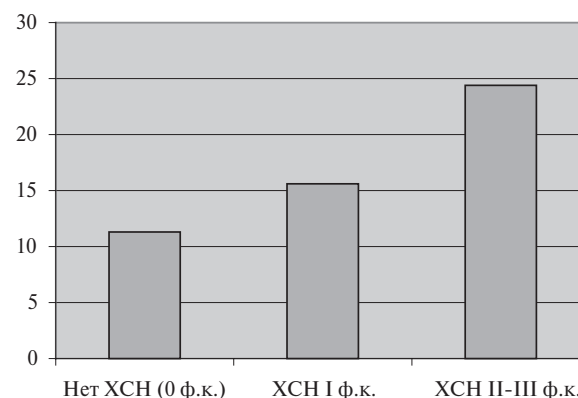


Рис. 2. Уровни адипонектина у больных с хронической сердечной недостаточностью.

в то время как PPAR-альфа является ключевым фактором ядерной транскрипции, регулирующим экспрессию генов, ответственных за захват и использование тканями жирных кислот. Это означает, что адипонектин способствует усилению потребления глюкозы скелетными мышцами, подавлению глюконеогенеза и стимуляции бета-окисления жирных кислот. Во-вторых, как показали результаты опубликованных исследований, существует корреляция между уровнями адипонектина и натрий-уретических пептидов. Натрий-уретические пептиды и адипонектин могут отражать степень сердечной недостаточности, не играя существенной роли в патогенезе заболевания. При этом, возможно, натрий-уретические пептиды могут стимулировать секрецию адипонектина [14]. Не исключено также, что у лиц старшего возраста, больных ИБС и больных с синдромом сердечной недостаточности развивается резистентность к адипонектину [6].

Заключение

Таким образом, адипонектин является адипоцитокинном, содержание которого в крови определяется не только синтезом в жировой ткани, но и, как минимум, в поперечной полосатой мускулатуре. У боль-

Литература

1. Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, et al. Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology*. 2004; 145: 5589–5597.
2. Ferrante G, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study *Eur Heart J* (2008) 29(15): 1922–1923.
3. George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2006; 92: 1420–1424.
4. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005; 26: 439–451.
5. Karbowska J, Kochan Z. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57: 103–113.
6. Kintscher U. Does adiponectin resistance exist in chronic heart failure? *Eur Heart J*. 2007; 28: 1676–1677.
7. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 112: 1756–1762.
8. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003; 144: 2195–2200.
9. McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2007; 28: 829–835.
10. Norrelund H, Wiggers H, Halbirk M, et al. Abnormalities of whole body protein turnover, muscle metabolism and levels of metabolic hormones in patients with chronic heart failure. *J Intern Med*. 2006; 260: 11–21.
11. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett*. 2005; 579: 5163–5169.
12. Skurk C, Wittchen F, Suckau L, et al. Description of a local cardiac adiponectin system and its deregulation in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1168–1180.
13. Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, et al. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J*. 2007; 71: 623–630.
14. Tanaka T, Tsutomoto T, Sakai H, et al. Effect of atrial natriuretic peptide on adiponectin in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 360–366.
15. Tsutomoto T, Tanaka T, Sakai H, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1723–1730.

Abstract

The associations between adiponectin levels and atherosclerotic remodelling of carotid arteries were investigated in 50 patients with coronary heart disease. Among patients with increased adiponectin levels, carotid atherosclerosis was less severe (significantly lower mean values of total plaque volume), while arterial wall elasticity was higher (lower mean values of arterial stiffness, Icompl), compared to individuals with lower adiponectin concentrations.

Key words: Coronary heart disease, adiponectin, carotid artery atherosclerosis, arterial stiffness.

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: esheen@inbox.ru

[Шевченко О.П. — профессор, зав. кафедрой, Шевченко А.О. — д.м.н., профессор кафедры, Шин Е.В. (*контактное лицо) — аспирант кафедры, Туликов М.В. — врач-кардиолог, Слесарева Ю.С. — аспирант кафедры, Гинзбург Л.М. — врач-кардиолог].

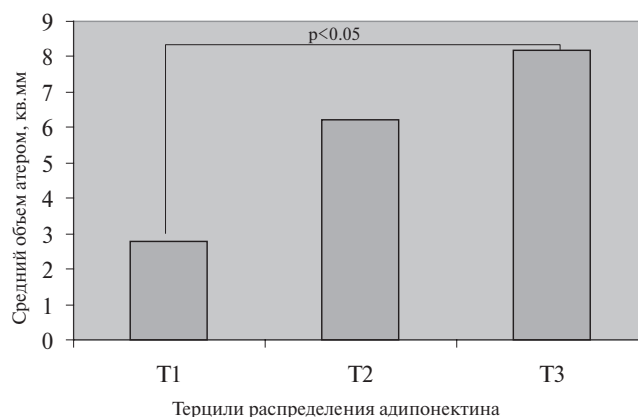


Рис. 3. Средний объем атером в бассейне сонных артерий у больных с различными уровнями адипонектина.

ных ИБС и ХСН уровни адипонектина косвенно отражают выраженность сердечной недостаточности и снижения толерантности к физическим нагрузкам; кроме того, не исключено, что повышение уровней адипонектина может иметь компенсаторный характер. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что адипонектин обладает антиатеросклеротическими и ангиопротективными свойствами.

АССОЦИАЦИЯ СТЕНОКАРДИИ С ТРАДИЦИОННЫМИ И “БОЛЕЗНЬ-ОБУСЛОВЛЕННЫМИ” ФАКТОРАМИ РИСКА У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Синеглазова А.В.^{*}, Калев О.Ф.

ГМА Росздрава, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, Челябинск.

Резюме

С целью определения взаимосвязи стенокардии с традиционными и ассоциированными с ревматоидным артритом факторами риска обследовано 64 женщины. Синдром стенокардии установлен у 53 % больных и имеет прямую связь с возрастом, менопаузой, ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией, потреблением животных жиров, а также с длительностью ревматоидного артрита, числом болезненных суставов, функциональными нарушениями суставов, терапией глюкокортикоидами и метотрексатом.

Ключевые слова: стенокардия, факторы риска, ревматоидный артрит, женщины.

Ведущей причиной снижения продолжительности жизни при ревматоидном артрите (РА) являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов [2, 6]. Развитие сердечно-сосудистой патологии у больных РА имеет сложный генез и обусловлено, помимо влияния традиционных факторов риска, наличием иммуновоспалительных (“болезнь-обусловленных”) механизмов и побочными эффектами лекарственной терапии (нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК), базисных противовоспалительных препаратов) [2, 3, 4, 5]. Нерешенным остается вопрос о связи вышеизложенных факторов со стенокардией, как одной из наиболее частых клинических форм ишемической болезни сердца (ВНОК).

Цель. Оценить взаимосвязь синдрома стенокардии с традиционными факторами риска сердечно-сосудистой патологии, характеристиками ревматоидного артрита и проводимой противоревматической терапией у женщин.

Материал и методы

Обследовано 64 женщины с достоверным диагнозом РА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Челябинской областной клинической больницы. Средний возраст — $46,8 \pm 11$ лет. Средняя длительность РА — $9,8 \pm 1$ лет. В менопаузе находились 37 женщин (58 %). У большинства отмечен положительный ревматоидный фактор (69 %). Преобладала 2 степень активности (48,4 %), 3 рентгенологическая стадия (40,6 %), 2 степень функциональной недостаточности (67,2 %). Проводилось детальное объективное и лабораторно-инструментальное обследование, включая подсчет числа припухших и болезненных суставов с подсчетом интегрированного индекса активности Disease Activity Score (DAS 28). Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата оценивалась согласно классификации РА и по анкете оценки здо-

ровья Health Assessment Questionnaire (HAQ). Антропометрические показатели: вес (кг), рост (см), окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см) измерялись согласно рекомендациям ВОЗ. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по известной формуле (вес, кг / рост, м²) и оценивался по классификации ВОЗ, 1997 г. Все больные заполняли стандартный опросник программы СИНДИ Всемирной организации здравоохранения для оценки факторов риска хронических неинфекционных заболеваний [7] и стандартизованный опросник на выявление синдрома стенокардии Роуза, обладающего высокой чувствительностью (91,4 %) [1], согласно которому была выделена определенная и вероятная стенокардия. Лабораторное обследование включало определение ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), развернутую липидограмму. Содержание холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС-липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови (ммоль/л) определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с антилипидным фактором. Использовались реагенты фирмы “HUMAN”, Германия. Концентрация ХС-липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС-очень низкой плотности (ЛПОНП) (ммоль/л) вычислялась по формуле, исходя из концентрации холестерина, триглицеридов и ЛПВП. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым: $КА = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$. Всем обследованным проводилось комплексное обследование внутренних органов с целью выявления системных проявлений ревматоидного артрита. Эхокардиография выполнялась в двухмерном режиме на аппарате фирмы Hewlett-Packard и описывалась по стандартному протоколу эхокардиографического исследования взрослых. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) измерялась в предплечье, поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра, методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar

Таблица 1

Средние значения традиционных факторов кардиоваскулярного риска у женщин с ревматоидным артритом в зависимости от наличия синдрома стенокардии ($M \pm m$)

Всего, n = 64	Без стенокардии, n = 30	Вероятная стенокардия, n = 16	Определенная стенокардия, n = 18
	1	2	3
Возраст, годы	43 $\pm$ 2	45,9 $\pm$ 2,2	53,9 $\pm$ 1,6 ^{^**}
САД, мм рт ст	118,4 $\pm$ 3,1	126,7 $\pm$ 4,7	137,8 $\pm$ 4,1 ^{**}
ДАД, мм рт ст	75,9 $\pm$ 2	81,3 $\pm$ 2,2	84,7 $\pm$ 1,8 ^{**}
ИМТ, кг/м ²	23,8 $\pm$ 0,88	27,5 $\pm$ 1 [*]	27,7 $\pm$ 1,3 [#]
ХС, ммоль/л	4,6 $\pm$ 0,16	5,3 $\pm$ 0,19 [*]	5,9 $\pm$ 0,32 ^{**}
ЛПНП, ммоль/л	2,9 $\pm$ 0,15	3,4 $\pm$ 0,16 [*]	3,6 $\pm$ 0,3 [#]
ЛПВП, ммоль/л	1,27 $\pm$ 0,05	1,37 $\pm$ 0,08	1,5 $\pm$ 0,09 [#]
КА	3,9 $\pm$ 0,16	4 $\pm$ 0,18	4 $\pm$ 0,14

Примечание: ^{**} p < 0,01 при сравнении 3 и 1 групп; [#] p < 0,05 при сравнении 3 и 1 групп; ^{*} p < 0,05 при сравнении 2 и 1 групп; [^] p < 0,05 при сравнении 3 и 2 групп

Prodigy-3, США. Учитывался прием базисных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов с расчетом суммарной дозы метотрексата (МТ) и ГК.

Критериями включения являлись: женский пол, возраст 25-70 лет, достоверный РА, верифицированный в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации 1987 года, согласие на участие в исследовании, отсутствие психических заболеваний и ментальных расстройств, затрудняющих контакт. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета SPSS (17 версия) и метода характеристических интервалов.

Результаты

По данным анкеты — опросника, у 18 женщин (28 %) установлена определенная стенокардия, у 16 (25 %) — вероятная стенокардия, у остальных 30 пациенток (47%) стенокардии отмечено не было.

При анализе классических факторов риска сердечно-сосудистой патологии у женщин с РА (табл. 1) показано, что лица с определенной стенокардией были достоверно старше женщин без стенокардии и пациенток, имеющих вероятную стенокардию. Обследованные с определенной стенокардией имели более высокие цифры как систолического артериального давления (САД), так и диастолического (ДАД) и достоверно отличались от показателей в группе лиц без стенокардии. У пациенток с вероятной и определенной стенокардией отмечены достоверно более высокие значения ИМТ, уровня ХС и ЛПНП. Установлены также более высокие показатели ЛПВП в группе больных с определенной стенокардией по сравнению с женщинами без стенокардии. Отличий по значению КА получено не было.

У пациенток с определенной стенокардией достоверно чаще отмечена менопауза и ожирение, чем

Таблица 2

Частота традиционных факторов кардиоваскулярного риска у женщин с ревматоидным артритом в зависимости от наличия синдрома стенокардии

Всего n = 64	Без стенокардии n = 30	Вероятная стенокардия n = 16	Определенная стенокардия n = 18
	1	2	3
	n % ДИ	n % ДИ	n % ДИ
Менопауза	8 27 12-46	6 38 15-65	13 72 [*] 47-90
Курение	5 17 6-35	4 25 7-52	0 0 0-18
Ожирение	3 10 2-25	7 43 20-70	9 50 [*] 26-74
Употребление животных жиров	14 47 28-66	10 62 35-85	14 78 52-94
Дислипидемия	22 73 54-88	14 88 62-98	18 100 81-100

Примечание: ^{*} p < 0,05 при сравнении 3 и 1 групп.

у женщин без стенокардии. Достоверных различий по частоте других традиционных факторов сердечно-сосудистого риска между группами установлено не было, однако обращало внимание нарастание частоты употребления животных жиров и дислипидемии у женщин с вероятной и определенной стенокардией по сравнению с пациентками без стенокардии (табл.2).

Отличия по характеристикам РА между группами представлены в табл.3. У женщин с определенной стенокардией отмечена большая длительность РА как

Таблица 3

Средние значения ассоциированных с ревматоидным артритом факторов кардиоваскулярного риска у женщин в зависимости от наличия синдрома стенокардии ($M \pm m$)

Всего, n = 64	Без стенокардии, n = 30	Вероятная стенокардия, n = 16	Определенная стенокардия, n = 18
	1	2	3
Длительность РА, годы	6,8 ± 1,2	8,8 ± 2	15,9 ± 2,3 ^{^**}
DAS 28	5,4 ± 0,26	5,9 ± 0,2	6,1 ± 0,3
HAQ, баллы	1,2 ± 0,1	1,71 ± 0,16 [#]	1,73 ± 0,14 ^{**}
ВАС, мм	59,2 ± 4,4	52,8 ± 6,6	65 ± 5,6
СОЭ, мм/ч	30,6 ± 3,3	31 ± 3,9	28,4 ± 3,5

Примечание: ^{**} p < 0,01 при сравнении 3 и 1 групп; [#] p < 0,01 при сравнении 2 и 1 групп; [^] p < 0,05 при сравнении 3 и 2 групп.

Таблица 4

Частота ассоциированных с ревматоидным артритом факторов кардиоваскулярного риска у женщин в зависимости от наличия синдрома стенокардии

Всего n = 64	Без стенокардии n = 30	Вероятная стенокардия n = 16	Определенная стенокардия n = 18
	n % ДИ	n % ДИ	n % ДИ
РФ	22 73 54-88	11 69 41-90	11 61 36-83
Системные проявления	10 33 17-53	9 56 30-80	8 44 22-69
Терапия ГК	13 44 25-63	10 62 35-85	14 78 52-94
Терапия МТ	7 24 10-42	10 62 35-85	10 56 31-79
ОП	15 50 31-69	6 38 15-65	8 44 22-69

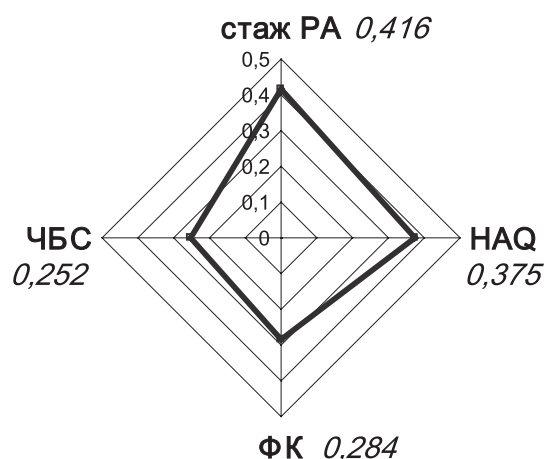


Рис. 1. Взаимосвязь стенокардии с характеристиками ревматоидного артрита.

Примечание: ЧБС – число болезненных суставов, НАQ – Health Assessment Questionnaire, ФК – функциональный класс.

при сравнении с пациентками с вероятной стенокардией, так и при сопоставлении с женщинами без стенокардии. Функциональная недостаточность, оцененная по индексу НАQ, была более выражена у пациенток с определенной и вероятной стенокардией. Отличий по активности ревматоидного воспаления между группами установлено не было.

Частота ассоциированных с РА факторов сердечно-сосудистого риска была сопоставима в группах больных со стенокардией и без нее. Наблюдалась тенденция к нарастанию частоты приема ГК среди женщин со стенокардией (табл. 4).

При корреляционном анализе наиболее сильная взаимосвязь установлена между стенокардией и артериальной гипертензией (АГ): уровнем систолического артериального давления ($r = 0,492$, $p = 0,000$), диастолического артериального давления ($r = 0,435$, $p = 0,001$), стадией АГ ($r = 0,478$, $p = 0,000$), а также

уровнем общего холестерина ($r = 0,46$, $p = 0,000$), отношением окружности талии к окружности бедер ($r = 0,410$, $p = 0,003$). Отмечена прямая связь стенокардии с возрастом ($r = 0,395$, $p = 0,001$), индексом массы тела ($r = 0,351$, $p = 0,004$), наличием менопаузы ($r = 0,321$, $p = 0,01$), употреблением животных жиров ($r = 0,307$, $p = 0,015$). Менее значимая взаимосвязь имела между стенокардией и значением ЛПНП ($r = 0,294$, $p = 0,025$), триглицеридов ($r = 0,274$, $p = 0,031$), ЛПВП ($r = 0,273$, $p = 0,036$), ЛПОНП ($r = 0,271$, $p = 0,039$) и длительностью менопаузы ($r = 0,268$, $p = 0,032$).

Установлена прямая корреляция стенокардии с характеристиками РА (рис. 1): стажем РА ($r = 0,416$, $p = 0,001$), индексом НАQ ($r = 0,375$, $p = 0,002$), функциональным классом (ФК) – ($r = 0,284$, $p = 0,023$), числом болезненных суставов (ЧБС) – $r = 0,252$, $p = 0,046$.

Из всех базисных противовоспалительных препаратов прямая корреляционная взаимосвязь стенокардии установлена только с метотрексатом (рис. 2): продолжительностью его приема ($r = 0,382$, $p = 0,002$) и суммарной дозой ($r = 0,357$, $p = 0,006$). ГК-терапия также прямо коррелировала с клиническими проявлениями стенокардии: установлена связь с длительностью приема ГК ($r = 0,368$, $p = 0,003$), суммарной ($r = 0,366$, $p = 0,003$), поддерживающей ($r = 0,344$, $p = 0,006$) и максимальной дозой ГК ($r = 0,332$, $p = 0,011$).

Таким образом, на основании комплексного исследования установлены особенности взаимосвязи стенокардии с традиционными поведенческими, биологическими факторами кардиоваскулярного риска, а также факторами, обусловленными ревматоидным артритом и его терапией.

Выводы

1. Синдром стенокардии выявлен у 53 % женщин с ревматоидным артритом: 28 % имели определенную, 25 % — вероятную стенокардию.

2. Наиболее сильная взаимосвязь стенокардии установлена со степенью и стадией артериальной гипертензии, уровнем общего холестерина, отношением окружности талии к окружности бедер. Имелась достоверная связь стенокардии с возрастом, длительностью менопаузы, повышенным ИМТ, уровнем триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП.

Литература

1. Кардиология: Руководство для врачей / Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. — М.: Медицина, 2004. — 848 с.: ил.
2. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит — модель атеротромбоза // Русский медицинский журнал — 2005. — Т. 13, № 8. — С. 509—512.
3. Насонов, Е.Л., Чичасова Н.В, Супонина Е.В. Глюкокортикоиды при ревматоидном артрите: за и против // Русский медицинский журнал — 2004 — Т.12, №6. — С. 408—414.
4. Полякова С.А., Раскина Т.А. Кардиоваскулярные факторы риска и толщина комплекса интима-медиа у женщин репродуктивного возраста, больных ревматоидным артритом

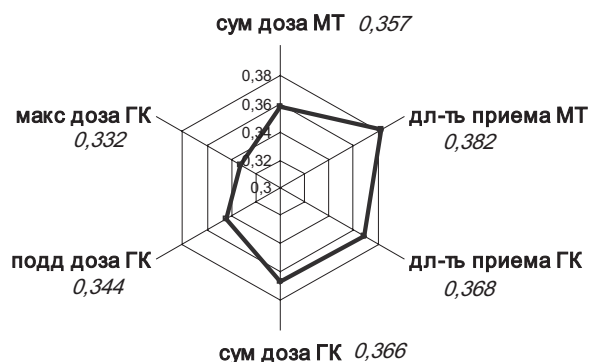


Рис. 2. Взаимосвязь стенокардии с противоревматоидной терапией.

Примечание: МТ — метотрексат, ГК — глюкокортикоиды.

3. Наличие стенокардии ассоциируется с рядом характеристик РА: числом болезненных суставов, степенью функциональной недостаточности суставов, оцененной по традиционной классификации РА и с помощью индекса HAQ.

4. Установлена прямая взаимосвязь стенокардии с терапией ГК, включая поддерживающую, максимальную, суммарную дозу и длительность приема ГК.

5. Терапия метотрексатом (длительность приема и суммарная доза) прямо коррелирует с наличием стенокардии.

Abstract

To assess the link between angina pectoris and traditional or rheumatoid arthritis-associated risk factors, 64 female patients were examined. Angina syndrome was diagnosed in 53%, being linked to such factors as age, menopause, obesity, dyslipidaemia, arterial hypertension, animal fat consumption, as well as to rheumatoid arthritis duration, the number of involved joints, severity of joint dysfunction, and steroid and methotrexate therapy.

Key words: Angina pectoris, risk factors, rheumatoid arthritis, women.

Поступила 14/06 — 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: albishechka@mail.ru

[Синеглазова А.В. (*контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры, Калев О.Ф. — д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЕЙШЕГО ПЕРИОДА
ИНФАРКТА МИОКАРДА

Белая И.Е.^{*}, Добрин Б.Ю., Коломиец В.И.

Луганский государственный медицинский университет, Украина.

Резюме

На примере атипичного клинического течения инфаркта миокарда продемонстрированы преимущества системного подхода в диагностике его острейшего периода. Использован новый кардиодиагностический комплекс, позволяющий в автоматическом режиме рассчитывать параметры петель векторкардиограммы, детально рассматривать сомнительные участки трассы, увеличивая их до 3000 раз за счет применения современных информационных технологий. Метод векторкардиографии дополнительно к ЭКГ-исследованию выявил повреждение в зоне реципрокных изменений, дистрофию миокарда, нарушение проводимости и процесса реполяризации на фоне перегрузки камер сердца, что дало возможность детализировать степень поражения и вовлечения в патологический процесс тканей сердца.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, атипичное течение, кардиодиагностический комплекс, векторкардиография.

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются основными причинами инвалидности и смертности. Количество больных ишемической болезнью сердца составляет 32,1%. При такой распространенности ишемическая болезнь сердца является причиной смерти в 40% случаев, а в структуре смертности преобладает инфаркт миокарда (ИМ) [2]. Госпитальная летальность от острого периода ИМ в последние годы стабильно удерживается на уровне 17-18%, даже в специализированных отделениях достигая 13-15%. Однако еще 15-20% больных с острым периодом ИМ погибают на догоспитальном этапе [5]. В сложившейся ситуации качество диагностики на догоспитальном этапе становится одной из приоритетных задач. Это позволит уменьшить процент осложнений, таких как кардиогенный шок, острая митральная регургитация, внутренние разрывы сердца, полная поперечная блокада, рецидивирующие пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии, повторяющаяся фибрилляция желудочков при своевременно начатой адекватной терапии [7]. Однако, существует ряд обстоятельств, ухудшающих прогноз, которые не связаны с профессиональной деятельностью медперсонала. Так, позднее обращение коррелирует со сравнительно поздней госпитализацией, при этом в первые 90 минут острого периода инфаркта миокарда наступает половина всех летальных исходов [5]. Кроме этого, известны ограниченные возможности электрокардиографической (ЭКГ) диагностики. До 6% больных с острым периодом ИМ не имеют изменений на первоначально снятой ЭКГ, так как их появление может существенно отставать от развития клинических признаков заболевания [4]. Также имеются существенные различия в диагно-

стической трактовке изменения ферментов и биомаркеров. Так, в первые часы развития инфаркта миокарда неоднозначность оценки миоглобина как биомаркера, особенно при атипичной клинической картине и отсутствии соответствующих изменений на ЭКГ, требует динамического наблюдения за пациентом, что может удлинить сроки топической диагностики. Поэтому любое расширение и углубление представлений об изменениях в миокарде в первые часы и сутки, несомненно, должно сказаться на результатах диагностического поиска и сроках начала патогенетической терапии.

Сравнительно новые методы диагностики, такие как поликардиография (электро- и векторкардиография (ВКГ)) из-за сложности применения, отсутствия автоматической обработки материала, многоэтапности анализа, большого разброса результатов и, как следствие, отсутствия временных характеристик, не получили достаточно широкого распространения [1]. И только в последние годы появилась тенденция к возрождению метода ВКГ-исследования, но уже с использованием последних достижений в области компьютерной графики, информационных технологий с учетом новых требований к «системному подходу в диагностике [3,8,9,12], под которым понимается совокупность и закономерность признаков, обеспечивающих видовую достаточность».

В течение последних лет Луганский государственный медицинский университет, Восточно-украинский национальный университет им. В.Даля в тесном сотрудничестве с научно-производственным объединением «Микротерм» г.Северодонецка разработали новый кардиодиагностический комплекс МТМ-СКМ, который в автономном режиме

Таблица 1

Результаты расчета векторкардиограммы больного П

Показатели	1 ПРОЕКЦИЯ		2 ПРОЕКЦИЯ		3 ПРОЕКЦИЯ		4 ПРОЕКЦИЯ		5 ПРОЕКЦИЯ	
	норма	Показатели больного	норма	Показатели больного	норма	Показатели больного	норма	Показатели больного	норма	Показатели больного
Величина максимального вектора QRS, см	1,06±0,096	1,46	0,65±0,10	0,87	0,99±0,18	1,29	1,20±0,08	1,63	1,25±0,10	1,6
Площадь петель QRS, мм ²	66,58±12,56	59,6	30,19±5,48	4,03	30,25±5,47	4,03	45,37±6,21	121	45,39±6,21	120
Угловое расхождение вектора QRS-T, °	30±15	76	110±20	64	150±15	81	10±3	140	12±4	44
Величина максимального вектора T, см	0,64±0,09	0,25	0,37±0,09	0,42	0,48±0,13	0,26	0,63±0,09	0,39	0,55±0,08	0,32
Площадь петель T, мм ²	2,73 ±1,18	4,46	1,32 ±0,56	3,13	1,32±0,56	3,08	1,91±0,67	8,68	1,90±0,67	7,18
Величина максимального вектора P, см	0,14±0,03	0,087	0,10±0,02	0,065	0,09±0,02	0,081	0,12±0,02	0,084	0,15±0,03	0,130
Площадь петель P, мм ²	0,26 ±0,08	0,43	0,13 ±0,05	0,27	0,13 ±0,04	0,25	0,152±0,06	0,46	0,15 ±0,06	0,43
Угловое расхождение вектора QRS-P, °	45±5	26	90±20	20	140±10	10	12±3	31	7±3	24

позволяет осуществлять, во-первых, мониторинг с первых часов наблюдения за больным, и далее, в масштабе реального времени, рассчитывать параметры составляющих, детально рассматривать сомнительные участки петель путем их увеличения до 3000 раз. И еще одно обстоятельство дает возможность увеличивать информацию об электродвижущей силе сердца: возврат к прекардиальному расположению электродов по методу многогранника, состоящему из пяти проекций, позволяющих создать виртуальное размещение сердца в искусственно созданной и подлежащей объективному изучению электронной оболочке. Результаты, ожидаемые при конструировании новой системы, себя оправдали.

Приводимое в качестве иллюстрации клиническое наблюдение демонстрирует преимущества системного подхода в диагностике острейшего периода инфаркта миокарда с использованием электро-векторкардиографического исследования.

Больной П., 53 лет, обратился в поликлинику с жалобами на давящие боли по передней поверхности грудной клетки и боли в нижней челюсти, общую слабость, головокружение. За два дня до этого почувствовал зубную боль, обратился в стоматологическую поликлинику. После лечения зуба кратковременно потерял сознание. В анамнезе подобный болевой синдром отсутствовал. Периодически регистрировалась суправентрикулярная экстрасистолия. Лечился нерегулярно. При осмотре терапевтом общее состояние средней тяжести. Кожные покровы, видимые слизистые и губы бледные. Частота дыхания – 18 в минуту. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Левая граница относительной тупости сердца определялась на уровне левой среднеключичной линии. Деятельность сердца ритмичная, частота сердечных сокращений соответствовала пульсу – 60 в минуту. Артериальное давление 100/40 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень – у края реберной дуги. Голени пастозны.

Больному в ургентном порядке на догоспитальном этапе были сделаны ЭКГ и ВКГ.

При ЭКГ- исследовании регистрировался ритм синусовый, правильный, 63 удара в минуту, вольтаж ЭКГ сохранен, нормальное положение электрической оси сердца, элевация сегмента ST во II, III стандартных отведениях, avF, при этом сегмент ST сливается с положительным зубцом T, и реципрокные изменения в V₁₋₅ в виде депрессии сегмента ST, что характерно для графики трансмурального повреждения – I стадии инфаркта миокарда задне-нижней области левого желудочка [10](рис. 1).

Полученные результаты ВКГ- исследования и их анализ позволил выявить ряд дополнительных патологических изменений и объективизировать признаки острейшего периода инфаркта миокарда соответствующей локализации (рис. 2).

Таблица 2

Скорость распространения возбуждения по петле QRS, мв/с

Показатели больного	Нормативные показатели	Скорость распростране- ния возбуждения			
		1 ПРОЕКЦИЯ	2 ПРОЕКЦИЯ	3 ПРОЕКЦИЯ	4 ПРОЕКЦИЯ
-	114,55±44,95	в обл. V no	в обл. V no	в обл. V no	в обл. V no
98,0	167,21±19,71	в обл. V ko	в обл. V ko	в обл. V ko	в обл. V ko
508,1	408,36±38,04	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
573,4	414,88±27,90	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
-	133,87±18,78	в обл. V no	в обл. V no	в обл. V no	в обл. V no
-	129,16±24,14	в обл. V ko	в обл. V ko	в обл. V ko	в обл. V ko
186,8	289,24±32,38	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
117,4	241,03±27,62	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
-	178,24±23,82	в обл. V no	в обл. V no	в обл. V no	в обл. V no
-	94,5	в обл. V ko	в обл. V ko	в обл. V ko	в обл. V ko
258,5	419,62±57,07	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
167,1	283,89±41,34	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
-	94,67±16,98	в обл. V no	в обл. V no	в обл. V no	в обл. V no
209,4	144,78±18,01	в обл. V ko	в обл. V ko	в обл. V ko	в обл. V ko
528,0	402,26±30,22	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
749,2	445,86±23,04	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
-	98,11±16,94	в обл. V no	в обл. V no	в обл. V no	в обл. V no
146,1	125,82±13,66	в обл. V ko	в обл. V ko	в обл. V ko	в обл. V ko
517,3	447,02±40,27	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
562,3	444,32±29,21	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли

Таблица 3

Скорость распространения возбуждения по петлям Т и Р, мв/с

Скорость распростране- ния возбуждения по петле Р	Скорость распро- странения возбужде- ния по петле Т	ПОКАЗАТЕЛИ			
		1 ПРОЕКЦИЯ	2 ПРОЕКЦИЯ	3 ПРОЕКЦИЯ	4 ПРОЕКЦИЯ
33,43±4,31	53,76±8,49	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
24,32	28,28	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
35,17±5,20	87,77±13,08	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
19,04	44,82	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
26,09±3,28	34,75±7,33	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
18,64	23,01	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
25,98±4,27	49,87±11,38	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
12,24	57,50	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
26,47±3,36	45,08±10,79	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
20,63	19,22	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
22,02±2,97	64,86±16,17	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
11,34	34,92	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
27,44±3,45	52,85±7,79	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
20,96	11,91	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
32,58±5,14	86,45±13,78	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
19,17	40,04	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
31,39±4,33	46,04±5,98	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
24,62	26,70	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли	в нач. части петли
41,29±6,28	78,36±11,17	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли
25,82	51,00	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли	в кон. части петли

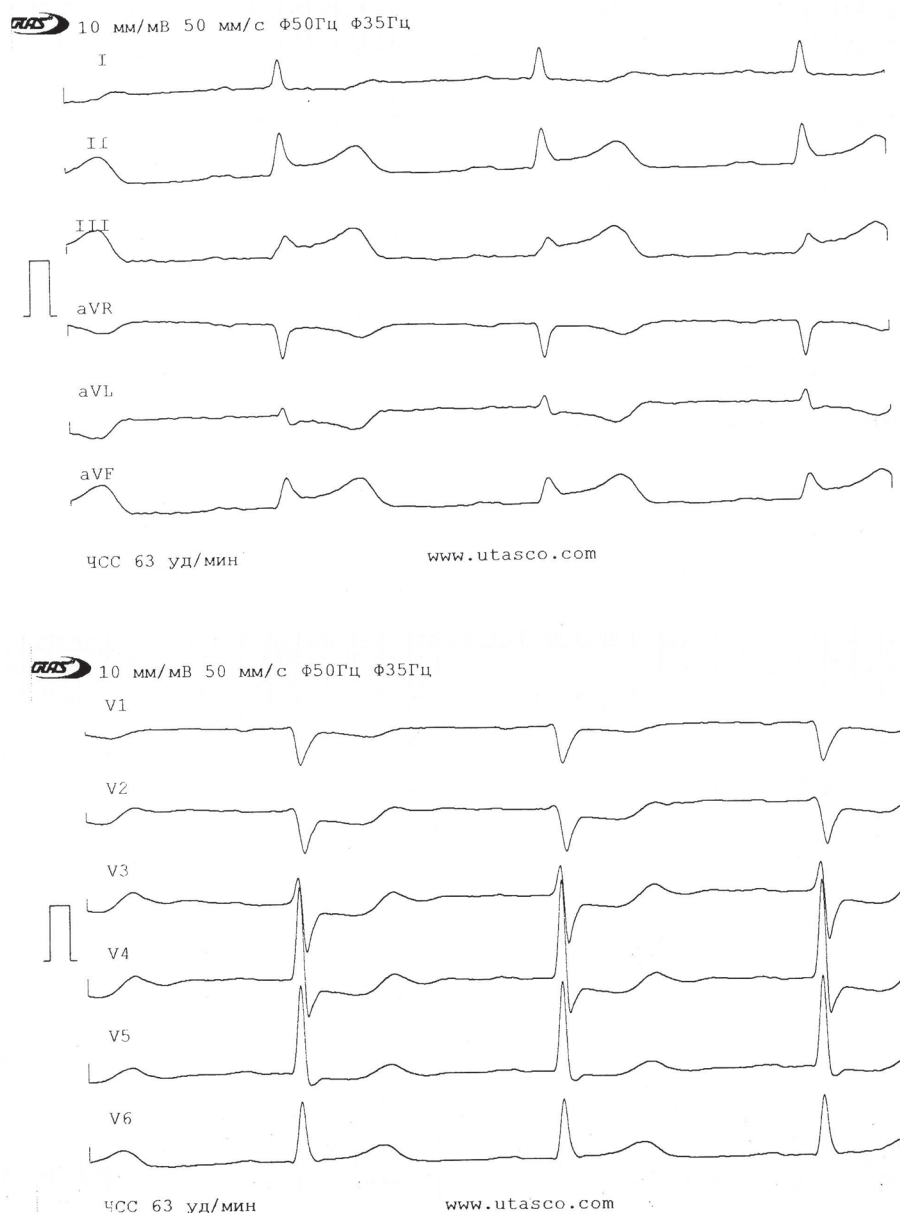


Рис. 1. Электрокардиограмма больного П. с острейшим периодом инфаркта миокарда задне-нижней (диафрагмальной) области левого желудочка.

В BA_1 петля QRS располагается в IV квадранте, конечная ее часть – в III квадранте. При таком расположении петля QRS должна записываться против часовой стрелки [11], у больного же происходит вращение петли по часовой стрелке. Во II проекции наблюдается вращение петли QRS по часовой стрелке, а в III проекции – против часовой стрелки, что является явным отклонением от нормы. Изменение направления движения луча, вычерчивающего петлю QRS, особенно во II и III проекциях прекардиальной системы, относится к патологическим признакам и свидетельствует о значительном нарушении распространения возбуждения по желудочкам, что подтверждается работами В.С.Гасилина [6]. В BA_4 направ-

ление вращения петли – против часовой стрелки, что является вариантом нормы. Запись петли QRS по часовой стрелке в BA_5 соответствует нормальному направлению.

Петля QRS в системе координат ориентирована влево и вниз.

Трасса петель QRS во всех проекциях гладкая, без узлообразования. Во II и III проекциях наблюдается сужение петель (рис. 3), что проявляется в виде сближения начальной и конечной частей трассы [6]. Кроме того, в этих отведениях регистрируются петли II типа, когда ось пересекает петлю QRS [11].

Величина максимального вектора петель QRS увеличена во всех проекциях. Площадь этих петель

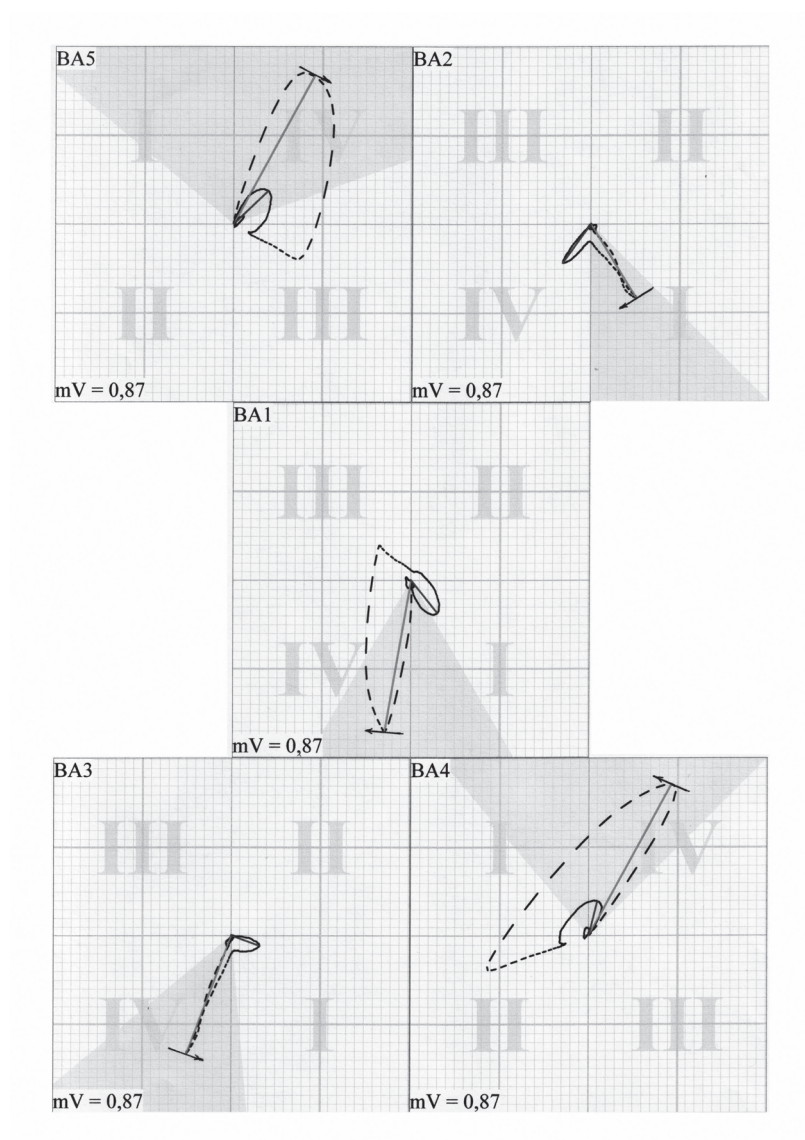


Рис 2. Векторкардиограмма больного П. с острым периодом инфаркта миокарда задне-нижней (диафрагмальной) области левого желудочка.

значительно уменьшена во II и III проекциях, что позволяет оценить эти изменения как признаки дистрофии в задней стенке левого желудочка, не выявляемые на ЭКГ. В IV и V проекциях площадь петель QRS увеличена при нормальных значениях площади в BA_1 . При этом суммарная площадь исследуемых петель значительно превышает предельные значения (табл. 1).

При изучении скорости распространения возбуждения по петле QRS (табл. 2) определяется сгущение отметок времени в области вектора конечного отклонения в BA_1 , а также в начальной и конечной частях петель QRS в $BA_{2,3}$ как отражение глубины поражения. На остальных участках трассы петель в I, IV и V проекциях отмечается разряжение отметок времени.

Угловое расхождение вектора QRS-T увеличено в $BA_{1,4,5}$. Петли T уширены и регистрируются в виде

подковы в BA_{1-5} . Отмечается уменьшение величины максимального вектора петли T в $BA_{1,3,4,5}$, увеличение площади петель T во всех проекциях (табл. 1) и сгущение отметок времени в начальной и конечной частях петель T в I, III, IV и V проекциях и в начальной части петли T во II проекции (табл. 3). В $BA_{1,2,3}$ петли T расположены вне петель QRS, а в $BA_{4,5}$ – внутри. Кроме этого, во всех проекциях регистрируется размыкание петель QRS и T. При этом во II и III проекциях вектор S-T направлен вниз и влево и указывает на локализацию очага поражения в нижней (диафрагмальной) области левого и, вероятно, правого желудочка. В BA_1 вектор S-T имеет направление вверх и вправо, что отражает повреждение передней стенки левого желудочка, в то время как электрокардиографически депрессия S-T в этой же области свидетельствует только о реципрокных изменениях при

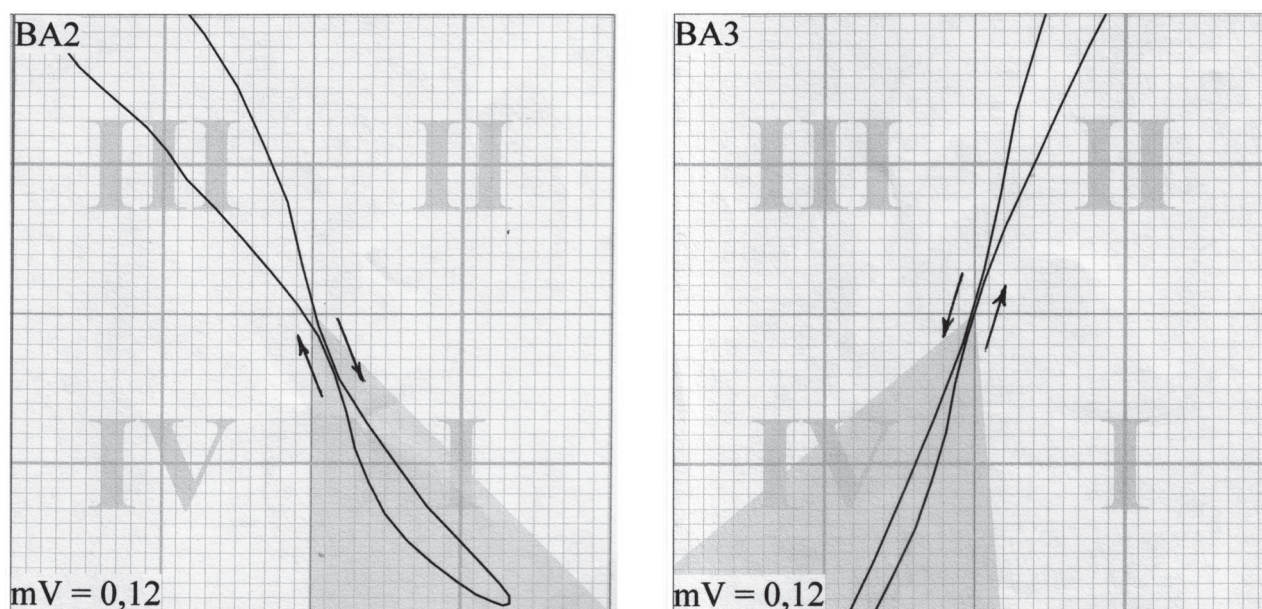


Рис. 3. Участки сближения во второй и третьей проекциях векторкардиограммы больного П. представлены увеличенными в 3000 раз.

трансмуральном повреждении на противоположной электроду стенке [10]. Незамкнутость петель QRS и T в $BA_{4,5}$ соответствует коронарной недостаточности в области верхушки и в базальных отделах левого и правого желудочков.

Величина максимального вектора петли P уменьшена в $BA_{1,2,4}$, площадь предсердных петель увеличена во всех проекциях при наличии сгущения отметок времени на трассе петель P в BA_{1-5} . Угловое расхождение петель QRS-P увеличено в IV и V проекциях (табл. 1, 3).

Таким образом, атипичное вращение петель QRS в I, II и III проекциях, сужение петель QRS в $BA_{2,3}$ за счет сближения начальной и конечной частей и уменьшение их площади, замедление распространения импульса по миокарду задне-диафрагмальной области желудочков, а также деформация петли T и ее расположение вне петли QRS в $BA_{2,3}$, замедление скорости распространения возбуждения по петле T и наличие размыкания петель QRS и T в этих проекциях при направлении вектора ST вниз и влево указывают на повреждение нижней (диафрагмальной) области левого желудочка на фоне предшествовавших дистрофических изменений и, очевидно, правого желудочка. В BA_1 вектор S-T направлен вверх и вправо при расположении петли T вне петли QRS, что позволило обнаружить повреждение передней стенки. При этом ЭКГ-трактовка патологии в этой области свидетельствует только о реципрокных изменениях. Увеличение углового расхождения QRS-T, изменение формы и нарушение скоростных показателей петли T и наличие несмыкания петель QRS и T при расположении петли T внутри петли QRS в IV и V проекциях свидетельствуют о коронарной недоста-

точности в области верхушки и базальных отделах желудочков. Кроме этого, “переливание” площади QRS в сторону вектора конечного отклонения в BA_1 и сгущение отметок времени в этой области являются отражением замедления распространения импульса по миокарду базальных отделов желудочков.

Увеличение площади петель QRS и ускорение распространения возбуждения по миокарду в IV и V проекциях свидетельствуют о перегрузке желудочков за счет неповрежденного участка миокарда.

Четко регистрируются гемодинамическая перегрузка предсердий и нарушение внутрисердечной проводимости, что подтверждается увеличением площади петель P и замедлением скорости распространения импульса по миокарду во всех проекциях.

Увеличение углового расхождения петель QRS-P в IV и V проекциях соответствует нарушению процессов реполяризации в задне-боковой области левого предсердия и задней стенке правого предсердия.

Больной с диагнозом острейшего периода инфаркта миокарда задне-диафрагмальной области левого желудочка был госпитализирован в инфарктное отделение. В этих условиях в клиническом анализе крови в день поступления — лейкоцитоз 11×10^9 кл./л при СОЭ 8 мм/ч, эритроцитов — $4,9 \times 10^{12}$ кл./л, гемоглобин — 142 г/л. В динамике через 4 дня отмечалось снижение содержания лейкоцитов до $7,2 \times 10^9$ кл./л, при этом регистрировалось ускоренное СОЭ — 48 мм/ч. Сахар крови фракционно составил 6,0 ммоль/л — 6,9 ммоль/л — 4,8 ммоль/л. В коагулограмме несколько снижен протромбиновый индекс до 80% и удлинено протромбиновое время до 26 с, повышен уровень фибриногена до 5,99 г/л. В биохимическом анализе крови АлАТ (0,53 мкмоль/л) и АсАТ (0,4 мкмоль/л) —

в пределах нормы. В плазме крови несколько повышено содержание калия (6,4 ммоль/л), уровень натрия — 145 ммоль/л — не изменен. Концентрация креатинина соответствует нормальному значению — 0,09 ммоль/л.

Следовательно, использование метода синтетической поликардиографии (электро- и векторкардио-

графии) в сочетании с лабораторными методами исследования даже при атипичной клинической картине заболевания позволяет регистрировать самые ранние патологические изменения в острейшем периоде инфаркта миокарда и детализировать их глущину и локализацию.

Литература

1. Акулиничев И.Т. Практические вопросы векторкардиоскопии.- М.: Медгиз, 1960.- 214 с.
2. Бойцов С.А., Якушин С.С., Лиферов Р.А. и др. Углубленный анализ распространенности острых форм ИБС и смертности от них в Рязани (в рамках многоцентрового исследования РЕЗОНАНС) // Кардиологический вестник.- 2008.- Т. 3, №2. — С. 31-38.
3. Бурдина Е.Н., Ховаева Я.Б., Головской Б.В. и др. Подход к оценке состояния миокарда по данным векторкардиографии в модифицированном варианте и эхокардиографии // Ультразвуковая и функциональная диагностика.- 2008.- № 4.- С. 48-52.
4. Внутренняя медицина: Учебник: В 3 т.- Т. 1. Е.Н.Амосова, О.Я. Бабак, В.Н.Зайцева и др.; /Под ред. проф. Е.Н.Амосовой.- К.: Медицина, 2008.- 1064 с.
5. Габинский Я.Л., Гришина А.А. Структура летальности больных с острым коронарным синдромом на догоспитальном этапе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2007.- № 6 (6).- С. 22-29.
6. Гасилин В.С. Векторкардиография. Куйбышев: Куйбышевский медицинский институт, 1963.- 114 с.
7. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ / Российские рекомендации // Приложение к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2007.- № 6(8).- С. 22.
8. Добрин Б.Ю., Белая И.Е. Патофизиологические механизмы нарушения электродвижущей силы сердца в векторкардиографическом представлении // Український медичний альманах.- 2006.- Т. 9, № 2.- С. 42-45.
9. Ена Л.М., Кондратюк В.Е. Патофизиологические механизмы формирования гипертензивного сердца // Український кардіологічний журнал.- 2004.- № 3.- С. 117-122.
10. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии.- М.: Медицина, 1983.- 528 с.
11. Тартаковский М.Б. Основы клинической векторкардиографии.- Л.: Медицина, 1964.- 435 с.
12. David G., Strauss B., Charles W. Vectorcardiogram synthesized from the 12-lead electrocardiogram to image ischemia // J. Electrocard.- 2009.- Vol. 42, Is. 2.- P. 190-197.

Abstract

Atypical clinical course of myocardial infarction (MI) is used as an example, in order to demonstrate the benefits of systematic diagnostic approach in the acute MI phase. A new cardiac diagnostic complex, using the modern information technologies, allows automatic calculation of vector electrocardiogram (VECG) loop parameters, as well as detailed analysis of specific VECG parts magnified 3000 times. VECG method, as an addition to standard ECG, demonstrated myocardial damage in the reciprocal zone, disturbed conductivity and repolarisation, and cardiac overload, which gave an opportunity to specify the degree and the spread of pathological changes in the myocardium.

Key words: Myocardial infarction, atypical clinical course, cardiac diagnostic complex, vector electrocardiography.

Поступила 01/06 — 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: belayainna@mail.ru

[Белая И.Е. (*контактное лицо) — к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины № 1, Добрин Б.Ю. — заслуженный деятель науки и техники Украины, д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины № 3, Коломиец В.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1].

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Миллер О.Н.^{1*}, Тарасов А.В.², Поздняков Ю.М.², Лучинский С.А.², Дощицин В.Л.³

Новосибирский государственный медицинский университет¹, Новосибирск; Московский областной кардиологический центр², Жуковский; Медицинский центр Управления делами президента РФ³, Москва.

Резюме

Изучены клиническая эффективность, безопасность, влияние на показатели систолической и диастолической функции левого желудочка Пропанорма[®] и Кордарона[®] у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), осложненных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Рандомизировано 218 пациентов, из них в исследование включено 189 (132 – группа Пропанорма[®] и 57 – группа Кордарона[®]), период наблюдения составил 12 месяцев. Первичные конечные точки: общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда и инсульты, частота госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН или рецидивами ФП. Вторичные точки: частота эпизодов ФП, их длительность, частота желудочковых сокращений (ЧЖС) во время пароксизма ФП, уровень АД, динамика тяжести ФК ИБС, ХСН на фоне базисной терапии с применением антиаритмика, показатели систолической и диастолической функции ЛЖ, оценка безопасности применения при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ с учетом нежелательных явлений. Через 12 месяцев терапии эффективность Пропанорма[®] в предупреждении пароксизмов ФП составила 61,4%, что не уступает таковой при использовании Кордарона[®]. У 31,8% пациентов при приеме Пропанорма[®] отмечено снижение числа эпизодов тахикардии на 82,4%, суммарной длительности – на 86,6%, ЧЖС во время пароксизма – на 16,1%. Улучшение характера диастолического наполнения ЛЖ на фоне базисной терапии с использованием Пропанорма[®], привело к увеличению количества больных I ФК ХСН на 50% и снижению числа госпитализаций на 72,9%. Пропанорм[®] имеет лучший профиль безопасности по сравнению с Кордароном[®] у больных АГ, ИБС и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, поскольку частота нежелательных явлений составила 1,5% против 45,6% соответственно.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, диастолическая функция левого желудочка.

Возникновение и рецидивирование фибрилляции предсердий (ФП), прежде всего, ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями – такими, как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), часто осложненных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [16,19,22]. Но и сама по себе, часто рецидивирующая ФП “включается в патологическую цепь” развития сердечно-сосудистых заболеваний, тем самым способствуя ухудшению и прогрессированию течения таковых [33]. Известно, что тяжесть ХСН пропорциональна риску развития ФП, а частота встречаемости этой аритмии с 10% у больных со II функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) возрастает до 40% и даже 50% при IV классе [12,25]. Так, в исследовании V-HeFT у пациентов с I-II ФК ХСН фибрилляция предсердий выявлена в 14% случаев, а с III ФК диагностирована в 20-27% [29]. В рекомендациях ВНОК (2007) по диагностике и лечению ХСН сообщается, что более 55% пациентов с клиническими проявлениями недостаточности кровообращения имеют нормальную или практически нормальную

сократимость миокарда (ФВ>50%), в подобных случаях целесообразно говорить о пациентах с сохраненной фракцией выброса (ФВ) или диастолической дисфункцией левого желудочка (ДД ЛЖ) [1,27]. Ряд авторов указывает на более высокую распространенность ДД, поскольку, например, у пациентов с АГ таковая встречается в 50-90% случаев и коррелирует как со степенью повышения АД, так и длительностью заболевания [8,16].

Известно, что нарушение диастолической функции ЛЖ часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к появлению и нарастанию признаков ХСН даже в тех случаях, когда такие показатели, как фракция выброса (ФВ), ударный, минутный объем крови, сердечный индекс еще не изменены [9]. ДД ЛЖ, снижение способности стенок миокарда к расслаблению во время диастолы, в этом случае рассматривается как одно из самых ранних патологических проявлений заболевания [6]. На диастолическое наполнение сердца оказывают влияние множество кардиальных и экстракардиальных факторов [23]. Патогенетическими факторами, которые способствуют развитию ДД, являются гипер-

трофия, ишемия, фиброз миокарда, а также возрастание постнагрузки на сердце, например, при АГ [8,23]. Взаимодействие перечисленных факторов способствует увеличению концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, что, в свою очередь, приводит к снижению податливости миокарда ЛЖ, нарушению процесса расслабления сердечной мышцы, изменению нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ, повышению конечного диастолического давления (КДД) [18]. Для полноценного наполнения кровью ЛЖ, как компенсаторный механизм, "срабатывает" ЛП, которому приходится сокращаться с большей нагрузкой, а гемодинамическая перегрузка последнего приводит к его дилатации, что способствует повышению эктопической активности [5]. В условиях нормосистолии, при отсутствии нарушений диастолического расслабления, вклад систолы предсердий в сердечный выброс не превышает 25-30%, и роль предсердий в этом случае расценивается как дополнительный насос для наполнения желудочков. Однако при прогрессировании ХСН систола предсердий приобретает принципиально важную компенсаторную роль [19]. В результате ответа на растяжение ЛП, происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), системы натрийуретических пептидов, ангиотензина II и трансформирующего фактора роста β_1 [24]. Как гемодинамическая перегрузка ЛП, его дилатация и замещение фиброзной тканью, так и диастолические нарушения могут способствовать возникновению, прежде всего ФП, определяя тем самым тесную связь и единый патогенез дисфункции и тахикардии. Данное обстоятельство согласуется с мнением авторов, указывающих на прирост числа пароксизмов ФП у больных с ДД ЛЖ, который составляет 14% ежегодно [13,29]. Таким образом, диастолические нарушения могут послужить одним из первых звеньев патофизиологических изменений, приводящих к ремоделированию камер сердца при длительно сохраняющейся тахикардии.

Если говорить о лечении диастолической ХСН, то, к сожалению, четких рекомендаций и схем терапии таковой в настоящее время не существует. Европейское общество кардиологов (ESC) в 2005 году опубликовало лишь общие направления терапии больных с диастолической ХСН, некоторые из которых требуют коррекции с точки зрения современных воззрений на патогенез этого заболевания [31]. Известно, что при длительно существующей тахикардии большую роль приобретают такие факторы как отсутствие координированных сокращений предсердий, высокая частота и нерегулярность желудочкового ритма, снижение кровоснабжения миокарда, которые способны привести к развитию предсердной и желудочковой кардиомиопатии. Во-первых, нарушение координированной механической функции

предсердий при длительной фибрилляции приводит к снижению сердечного выброса на 5-15% и этот эффект более выражен у пациентов со сниженной податливостью желудочков, у которых сокращение предсердий вносит значительный вклад в наполнение желудочков. Во-вторых, высокая частота желудочкового ритма, сопровождающаяся нарушением наполнения желудочков вследствие уменьшения диастолы, замедление меж — или внутрисердечного проведения, зависящего от частоты сердечных сокращений, может способствовать диссинхронии ЛЖ и дополнительному снижению сердечного выброса. Восстановление же синусового ритма при пароксизмальной и персистирующей форме ФП приводит к существенному улучшению диастолического наполнения желудочков за счет восстановления нормальной физиологической последовательности сокращения камер сердца, а если этого нельзя достичь, становится важным контроль частоты ритма [24,31]. С учетом вышесказанного возникает необходимость четкого разделения ХСН на диастолическую и систолическую дисфункцию ЛЖ для понимания механизмов патогенеза этих состояний и правильного выбора тактики лечения данной категории больных. Изучение ДД ЛЖ и исследование точек воздействия на таковую становится приоритетной проблемой кардиологии. Учитывая то, что прослеживается единая патогенетическая связь между ДД ЛЖ и ФП, это требует выработки единой стратегии лечения и изучения путей вторичной профилактики осложнений данного патологического процесса.

Что касается антиаритмических препаратов (ААП) при ФП, то назначение таковых может сопровождаться не только побочными и нежелательными эффектами, но способствовать ухудшению показателей систолической и диастолической функций ЛЖ. В рекомендациях 2006 года АСС/АНА/НRS эксперты рекомендовали амиодарон и дофетилид в качестве препаратов "первой линии" для поддержания синусового ритма у пациентов с ФП и ХСН [17]. Согласно же рекомендациям ESC 2010 года, применение дофетилида не рекомендуется [10]. Предлагаемый новый ААП дронедазон противопоказан для пациентов с III-IV ФК ХСН и не рекомендован для пациентов со II ФК с недавней декомпенсацией кровообращения [20]. Действительно, много вопросов возникает в связи с использованием, так называемого "амиодарона без йода" (дронедазона), который у больных с тяжелой ХСН и желудочковыми аритмиями достоверно повышал смертность по сравнению с группой плацебо [21], в то время как его назначение с целью профилактики ФП у менее тяжелых больных (I-II ФК) привело к достоверному снижению сердечно-сосудистой смертности [7]. Различия в исследованном контингенте больных и характере аритмии позволяют рекомендовать препарат одним пациентам

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	1 группа (n=132)	2 группа (n=57)	p (U)
Возраст, годы	54,5±3,8	54,4±3,3	p=0,73
Мужчины	77 (58,3%)	32 (56,1%)	p=0,74
Женщины	55 (41,7%)	25 (43,9%)	p=0,88
I степень АГ (n=13)	9 (6,8%)	4 (7,0%)	p=0,85
САД (мм рт.ст.)	155,1±6,12	157,3±4,11	p=0,72
ДАД (мм рт.ст.)	96,4±3,1	94,7±3,5	p=0,78
II степень (n=144)	102 (77,3%)	42 (73,6%)	p=0,72
САД (мм рт.ст.)	178,8±4,52	179,2±3,67	p=0,85
ДАД (мм рт.ст.)	102,3±3,38	106,4±2,8	p=0,87
III степень (n=32)	21 (15,9%)	11 (19,4%)	p=0,047
САД (мм рт.ст.)	196,2±8,5	197,8±9,5	p=0,82
ДАД (мм рт.ст.)	114,3±5,6	116,5±7,4	p=0,86
ХСН I ФК (n=51)	36 (27,3%)	15 (26,3%)	p=0,68
ХСН II ФК (n=131)	92 (69,7%)	39 (68,4%)	p=0,53
ХСН III ФК (n=7)	4 (3,0%)	3 (5,3%)	p=0,004
ИБС I ФК (n=28)	15 (11,4%)	13 (22,8%)	p=0,0014
ИБС II ФК (n=22)	13 (9,8%)	9 (15,7%)	p=0,006
ИБС III ФК (n=10)	4 (3,0%)	6 (10,5%)	p=0,0012
Пароксизмальная ФП	94 (71,2%)	41 (71,9%)	p=0,66
Персистирующая ФП	38 (29,8%)	16 (28,1%)	p=0,65

Примечание: р* — U-критерий Манна-Уитни — статистический критерий, используемый для оценки различий между двумя выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно и позволяющий выявлять различия в значении параметра между малыми выборками; высокие значения вероятности в этом столбце означают, что исходные данные имеют одинаковые характеристики и могут быть использованы в исследовании.

и не рекомендовать другим, не распространяя данные одного исследования на всю популяцию. Однако американские эксперты в большинстве своем предпочитают дофетилиду или дронедазону амиодарон в качестве первого ААП у пациентов с ФП и ХСН по причине более эффективного средства в профилактике повторных эпизодов ФП. Основным опасением при выборе дофетилида или амиодарона является то, что последний прост в использовании, а риск развития желудочковой тахикардии типа “пируэт” намного ниже [7,28]. Вопрос о возможности применения ААП IC класса у лиц с “органическим поражением сердца” можно было бы и не поднимать, если бы аритмии у этих больных успешно устранялись препаратами других классов. Существующий якобы “запрет” на использование ААП IC класса у пациентов с “органическим заболеванием сердца” является далеко не столь категоричным, как принято считать. В частности, для лечения пароксизмальной ФП у больных с митральным стенозом рекомендуется использование препаратов именно IC и III класса [7,11]. Кроме того, не столь уж редко препараты IC класса оказываются более эффективными, чем антиаритмики III класса. Необходимо подчеркнуть, что под фразой “...использование ААП IC класса при ФП...” надо понимать применение только двух представителей этой группы — флекаинида и пропафенона, поскольку аллапинин и этагизин не имеют достаточного научного обоснования и доказательной базы

при лечении пациентов с данным нарушением сердечного ритма. Манипулирование слишком широким и неоднозначным понятием “органическое поражение сердца” не должно заменять конкретных клинических ситуаций при решении вопроса выбора эффективного ААП для пациента. Таким образом, оснований для отказа от использования ААП IC класса у больных с любым “органическим поражением сердца” нет. Необходимо сказать о том, что само понятие “органическое поражение сердца” в аспекте данной проблемы отличается крайней широтой толкования. При решении вопроса о назначении препаратов IC класса больным с “органическим поражением сердца” необходимо придерживаться основных принципов. На сегодняшний день применение ААП IC класса у больных с ФП противопоказано при следующих состояниях [7]: 1) любые острые формы ИБС; 2) перенесенный ранее инфаркт миокарда (в первые 6-12 месяцев назначение препаратов IC класса, безусловно, противопоказано, но в отношении больных с большей давностью инфаркта отсутствуют достоверные сведения об опасности либо безопасности назначения таковых, что не дает оснований полностью отказаться от их применения со “старым” инфарктом в анамнезе); 3) стенокардия высокого ФК, особенно при доказанном коронарном атеросклерозе; 4) ХСН III-IV ФК или II-III стадии и/или ФВ ЛЖ менее 35%; 5) выраженная гипертрофия левого (более 14 мм) и/или правого желудочка; 6) выра-

Таблица 2

Базисная терапия, используемая у пациентов

Препараты	1 группа (n=132)	2 группа (n=57)
АСК*	68 (51,5%)	32 (56,1%)
Непрямые антикоагулянты (варфарин)	64 (48,5%)	25 (43,9%)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	121 (91,7%)	54 (94,7%)
иАПФ	114 (86,4%)	50 (87,7%)
БРА	21 (15,9%)	9 (15,8%)
БАБ	120 (90,9%)	52 (91,2%)
Антагонисты кальция	38 (28,8%)	18 (31,6%)
Антагонисты альдостерона	54 (40,9%)	21 (36,8%)
Петлевые диуретики	38 (28,8%)	18 (31,6%)
Статины	23 (17,4%)	10 (17,5%)

Примечание: * – АСК – ацетилсалициловая кислота.

женная дилатация ЛЖ, кардиомегалия; 7) злокачественные желудочковые аритмии по J. Bigger; 8) синдром Бругада (исключение составляет хинидин). В действительности же, в России препараты IC класса продолжают использоваться у самого широкого круга пациентов, но с осторожностью у тех пациентов, которым не могут быть назначены или недостаточно эффективны другие антиаритмические средства. Положительный опыт такого использования показан в небольших выборках больных, что рождает потребность в проведении серьезных рандомизированных сравнительных исследований по тактике ведения таких пациентов. Таким образом, на сегодняшний день остается ряд важнейших вопросов, которые необходимо решить в ближайшем будущем. Во-первых, необходимо уточнить, какая именно органическая патология и какая степень выраженности таковой должны считаться противопоказаниями к применению ААП IC класса. Во-вторых, необходимы серьезные клинические исследования по препаратам IC класса, причем таковые должны отвечать всем современным принципам доказательной медицины. По крайней мере, данные исследования могут подтвердить или отвергнуть возможность их применения у определенных групп больных с органической патологией сердца. В настоящее время в России проводится исследование ПРОСТОР, направленное на сравнение эффективности и безопасности пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП и ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. Данный фрагмент работы посвящен анализу показателей диастолической, прежде всего, и систолической функции левого желудочка при использовании препаратов IC и III классов.

Материал и методы

Исследование ПРОСТОР является многоцентровым, проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным с использованием параллельных групп. Критерии включения: 1) мужчины и жен-

щины 30 лет и старше, страдающие АГ I-III степени и/или ИБС с I-III ФК стенокардии; 2) наличие пароксизмальной и/или персистирующей ФП в анамнезе; 3) сохраненная систолическая функция левого желудочка (ФВ $\geq$ 40%); 5) до назначения ААП пациенты должны иметь стабильный I-III ФК ИБС и I-III ФК ХСН (NYHA); 6) подписанная форма “Информированного согласия пациента” на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) любые острые формы ИБС, перенесенный инфаркт миокарда любой давности; 2) ХСН IV ФК по NYHA (ФВ<40%); 3) вторичная (симптоматическая) АГ; 4) выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (более 14 мм); 5) врожденные и приобретенные пороки сердца; 6) АВ блокады II-III степени или брадикардия (<50 уд/мин во время скрининга); 7) заболевания или состояния, являющиеся противопоказаниями для назначения ААП.

Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию по поводу АГ, ИБС и ХСН и на момент включения в исследование имели синусовый ритм. Коррекция дозы пропafenона или амиодарона проводилась в зависимости от показателей ЭКГ, ЭхоКГ, результатов ХМ ЭКГ, клинического течения АГ, ИБС и ХСН, побочных и нежелательных явлений, а также эффективности назначенного ААП. Терапия считалась эффективной, если через 12 месяцев наблюдения отмечалось полное прекращение рецидивов ФП, либо происходило снижение их числа более, чем в 2 раза по сравнению с исходными данными (анамнез, анализ дневников пациентов, интервьюирование по телефону, результаты суточного мониторирования ЭКГ).

Первичные конечные точки в исследовании ПРОСТОР: 1) общая смертность; 2) сердечно-сосудистая смертность; 3) фатальные и нефатальные инфаркты миокарда и инсульты; 4) частота госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН или рецидивами ФП. Вторичные точки: 1) частота эпизодов ФП за 12 месяцев; 2) длительность каждого эпизода ФП; 3) частота желудочковых сокращений (ЧЖС) во время пароксизма ФП; 4) уровень АД, динамика тяжести

Таблица 3

Показатели диастолической функции ЛЖ “с замедленной релаксацией” в группе Пропанорма® и Кордарона® через 1 месяц терапии

Показатели	Группа Пропанорма® (n=93)			Группа Кордарона® (n=38)		
	Исходно	1 месяц	p	Исходно	1 месяц	p
Е, м/с	0,45±0,03	0,52±0,04	нд	0,56±0,02	0,52±0,04	нд
А, м/с	0,65±0,04	0,60±0,03	нд	0,58±0,03	0,63±0,03	нд
Е/А	0,69±0,02	0,86±0,07	нд	0,96±0,01	0,83±0,05	нд
IVRT, мс	91,5±4,21	95,7±5,06	нд	94,8±4,13	94,2±4,23	нд
ЛП, мм	42,2±1,02	41,6±1,01	нд	42,3±1,05	42,9±1,02	нд

Примечание: Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А — пиковая скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А — соотношение скоростей, IVRT — время изоволюмического расслабления, ЛП — переднезадний размер левого предсердия.

ФК ИБС, ХСН на фоне базисной терапии с применением ААП; 5) динамика показателей систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне Пропанорма® и Кордарона®.

Период наблюдения составил 12 месяцев, в течение которого осуществлено 5 визитов (скрининг, рандомизация через 1, 6 и 12 месяцев терапии). Во время визитов проводились: 1) сбор анамнеза, где уточнялась стадия, степень АГ, ФК ИБС и ХСН, а также осложнения, связанные с основным заболеванием; 2) анализ клинических и биохимических исследований; 3) запись ЭКГ; 4) эхокардиографическое исследование, включая доплер-эхокардиографию (ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ); 5) холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ); 6) анализ дневников пациентов по уровню АД, количеству эпизодов ФП, ЧЖС во время тахикардии, ее длительности, приверженности к терапии, переносимости препарата, нежелательным явлениям и осложнениям (инсульты, транзиторные ишемические атаки, инфаркты миокарда, количество госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН или возникновением эпизода ФП, а также смертельные исходы и причины таковых).

Рандомизация проводилась на две группы путем конвертов, в зависимости от используемого ААП. В начале исследования рандомизировано 218 пациентов, которые соответствовали критериям включения/исключения и начали принимать исследуемые препараты. Из исследования выбыли 29 пациентов, успешно завершили участие в исследовании 189, из них 109 мужчин и 80 женщин, средний возраст — 54,4±3,2 года. В 1 группу включено 132 пациента, принимающих Пропанорм® в суточной дозе 450 мг, 2 группа представлена 57 больными, которые принимали Кордарон® в поддерживающей дозе 100-200 мг/сут. Допустимым, но требующим коррекции назначенной дозы ААП, считали увеличение интервала QT_c не более 450 мс или не более чем на 25% первоначальной величины. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы определяли уровень гормонов (ТТГ, антитела к тиреоидной пероксидазе, Т₄).

Пациентам, принимающим Кордарон®, повторное определение уровней гормонов проводилось через 3 месяца терапии, затем через 6 и 12 месяцев. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Медикаментозное лечение АГ, ИБС и ХСН проводилось согласно рекомендациям ВНОК и заключалось в назначении основных групп препаратов, что представлено в табл. 2.

Эхокардиография (ЭхоКГ) в одномерном, двухмерном и доплеровском режимах выполнялась всем больным с оценкой показателей систолической и диастолической функций ЛЖ. Для изучения состояния диастолической функции ЛЖ оценивали динамику его заполнения путем исследования характеристик трансмитрального диастолического потока (ТМДП). С этой целью в режиме импульсной доплер-ЭхоКГ измеряли пик скорости раннего диастолического наполнения (Е), пик скорости позднего наполнения (А), соотношение Е/А, в постоянно волновом режиме измеряли время изоволюмического расслабления (ВИР — IVRT). Любое негативное изменение в состоянии здоровья пациента расценивалось как нежелательное явление (НЯ). Если явление было связано с исследуемым ААП, то оно рассматривалось как побочный эффект терапии. В случае развития серьезных побочных эффектов, которые могли нанести вред здоровью, пациент исключался из исследования. Статистический анализ проводился с использованием стандартных компьютерных программ MS Excel 2002 и SPSS 11.5, Статистика 6.0 с представлением данных в виде средней величины, ее стандартного отклонения ($M \pm m$), парного теста Стьюдента, а для оценки различий между двумя выборками использован критерий Манна-Уитни. Критерием статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

В обеих группах по первичным конечным точкам в течение периода наблюдения не было зарегистрировано смертельных исходов, нефатальных инфарктов миокарда и инсультов. ДД ЛЖ “с замедленной

Таблица 4

Показатели при “псевдонормальном” типе диастолической дисфункции ЛЖ в группе Пропанорма® и Кордарона® через 1 месяц терапии

Показатели	Группа Пропанорма® (n=31)			Группа Кордарона® (n=11)		
	Исходно	1 месяц	p	Исходно	1 месяц	p
Е, м/с	0,55±0,03	0,56±0,02	нд	0,57±0,04	0,56±0,03	нд
А, м/с	0,45±0,02	0,43±0,04	нд	0,44±0,02	0,43±0,03	нд
Е/А	1,23±0,14	1,31±0,12	нд	1,34±0,16	1,31±0,12	нд
IVRT, мс	68,2±3,12	71,1±4,10	нд	67,3±3,16	70,2±4,23	нд
ЛП, мм	43,1±1,03	43,3±1,26	нд	42,4±2,11	43,3±1,41	нд

Сокращения: Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А – соотношение скоростей, IVRT – время изоволюмического расслабления, ЛП – переднезадний размер левого предсердия.

релаксацией” выявлена у 93 пациентов 1 группы (70,5%) и у 38 больных 2 группы (66,7%). Показатели диастолической функции ЛЖ в зависимости от ее типов представлены в таблицах 3,4,5.

Как видно из табл.3, замедление активной релаксации, снижение жесткости миокарда сказывались на процессе наполнения камеры желудочка в раннюю диастолу, в результате чего увеличивалось ВИР ЛЖ, а поток раннего диастолического наполнения уменьшался. Данный тип ДД ЛЖ коррелировал с ФК ХСН, поскольку он имел место у 11 пациентов 1 группы с I ФК и у 48 пациентов со II ФК ХСН ($r=-0,52$; $p=0,0014$); во 2 группе – у 8 больных с I ФК и у 12 пациентов со II ФК ХСН ($r=-0,056$; $p=0,0017$). “Псевдонормальный” тип ДД отмечался у 42 пациентов (22,2%), т. к. изменения спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП) занимали промежуточное положение (табл. 4). “Псевдонормальный” тип ДД имели 31 больной 1 группы (23,5%) и 11 пациентов 2 группы (19,3%). (19,3%). В 1 группе данный тип дисфункции выявлен у 25 больных с I ФК ($r=-0,48$; $p=0,0014$) и у 40 пациентов со II ФК ХСН ($r=-0,51$; $p=0,0001$); во 2-й группе – у 7 и 22 пациентов ($r=-0,59$; $p=0,0011$; $r=-0,47$; $p=0,0013$) соответственно. “Рестриктивный” тип имел место у 8 пациентов 1 (6,1%) и 8 больных 2 группы, (14,0%), имеющих II ФК (9 пациентов) и III ФК ХСН (7 больных) ($r=-0,58$; $p=0,0012$). У этих пациентов отмечено изменение и характера ТМДП, в частности, увеличение пика Е и уменьшение пика А, укорочение временных интервалов ВИР, что представлено в табл. 5. На фоне базисной терапии через 1 месяц не произошло достоверных изменений таких морфометрических показателей, как КДР ($p>0,05$), КСР ($p>0,05$), толщины МЖП ($p>0,05$), ЗСЛЖ ($p>0,05$), ММЛЖ ($p>0,05$), также не отмечено значимого изменения и показателя систолической функции ЛЖ, т. е. ФВ ($p>0,05$).

Через 12 месяцев терапии пароксизмы ФП отсутствовали у 81 пациента, принимающих Пропанорма® и у 36 больных на фоне Кордарона®, что составило 61,4% и 63,2% соответственно. Несмотря на то, что через 12 месяцев терапии рецидивы тахикардии

сохранялись у 72 больных (38,1%), из них у 42 пациентов 1 группы (31,8%), частота эпизодов ФП снизилась на 67,2%, длительность – с $384,2\pm 23,1$ до $40,1\pm 12,6$ мин ($p=0,0023$). У 15 больных 2 группы (26,3%) частота рецидивирования снизилась на 71,3%, длительность – с $336,7\pm 31$ до $25,57\pm 17,2$ мин ($p=0,0017$). Отмечалось уменьшение клинической выраженности симптомов во время эпизодов ФП, поскольку ЧЖС во время тахикардии снизилась по сравнению с исходными данными со $138,4\pm 23,1$ до $116,2\pm 22,5$ уд/мин при постоянном приеме Пропанорма® и со $136,6\pm 26,4$ до $108,6\pm 25,9$ уд/мин в группе Кордарона® ($p<0,05$). В связи с неэффективностью антиаритмической терапии на догоспитальном этапе госпитализированы 11 больных, из них 7 пациентов в группе Пропанорма® (5,3%) и трое – в группе Кордарона® (5,2%). Неэффективной признана терапия у 9 пациентов 1 (6,8%) и 6 больных 2 группы (10,5%), поскольку не было отмечено какой-либо положительной динамики в частоте возникновения, длительности и клинических проявлениях тахикардии. На фоне проводимой терапии в 1 и 2 группах удалось добиться целевых значений АД у 85 пациентов (64,4%) и у 38 (66,7%) соответственно. Увеличилось число пациентов, имеющих I ФК ХСН с 27,3% до 77,3% в 1 группе (102 пациента) и с 26,3% до 75,4% – во 2 (43 пациента). За период наблюдения как в группе Пропанорма®, так и Кордарона® претерпели изменения типы ДД. Увеличилось количество пациентов с “замедленным типом релаксации” ЛЖ за счет улучшения показателей диастолической функции больных, имеющих исходно “псевдонормальный” и “рестриктивный” типы: “замедленный” тип ДД имели уже 114 пациентов 1 (86,4%) и 46 больных 2 группы (80,7%), “псевдонормальный” – 15 больных (11,4%) и 9 (15,8%); “рестриктивный” – 3 пациента (2,2%) и 2 (3,5%) соответственно. Улучшение показателей ДД коррелировало с изменением ФК тяжести ХСН ($r=-0,53$; $p=0,0017$). Через 12 месяцев на фоне Пропанорма® и Кордарона® достоверно уменьшились показатели КДР и КСР ($p=0,0085$ и $p=0,042$).

Таблица 5

Показатели при “рестриктивном” типе диастолической дисфункции ЛЖ в группе Пропанорма® и Кордарона® через 1 месяц терапии

Показатели	Группа Пропанорма® (n=8)			Группа Кордарона® (n=8)		
	Исходно	1 месяц	p	Исходно	1 месяц	p
Е, м/с	0,88±0,05	0,87±0,02	нд	0,89±0,04	0,86±0,02	нд
А, м/с	0,38±0,01	0,36±0,09	нд	0,38±0,03	0,37±0,03	нд
Е/А	2,32±0,16	2,41±0,13	нд	2,33±0,09	2,31±0,11	нд
IVRT, мс	62,3±6,21	63,7±5,31	нд	63,4±6,17	63,2±4,27	нд
ЛП, мм	43,4±1,22	43,3±1,05	нд	43,3±1,16	43,5±1,10	нд

Сокращения: Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А — пиковая скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А — соотношение скоростей, IVRT — время изоволюмического расслабления, ЛП — переднезадний размер левого предсердия.

соответственно), толщины ЗСЛЖ ($p=0,011$), ММЛЖ ($p=0,0034$), размера ЛП ($p=0,017$), ФВ имела тенденцию к увеличению ($p=0,075$), что представлено в табл. 6.

Таким образом, добавление к проводимой базисной терапии АГ, ИБС и ХСН как Пропанорма®, так и Кордарона®, сопровождалось улучшением показателей диастолической функции, отсутствием ухудшения насосной функции, о чем свидетельствует тенденция к увеличению ФВ ($p=0,075$), что можно расценивать как положительный эффект и важный прогностический фактор в профилактике рецидивирования тахикардии. За 12 месяцев наблюдения по поводу декомпенсации ХСН госпитализированы 5 больных группы 1 (3,8%) и 4 пациента 2 группы (7,0%).

Выбыли из исследования 29 пациентов, из них “Информированное согласие” отозвано одним больным из группы Пропанорма®, у трех причиной явился амиодарон-ассоциированный гипотиреоз, у двух — гипертиреоз, что потребовало отмены Кордарона®. Повышение уровня печеночных трансаминаз через 3 месяца терапии (без развития амиодарон-ассоциированного гепатита) выявлено у трех больных, фотодерматоз — у пяти. Удлинение интервала QT имело место у 11 пациентов, принимающих Кордарон®, причем у 6 больных удлинение интервала QT и QT_c имело место уже через 1 месяц терапии (средняя величина составила $511,2\pm9,6$ и $471,2\pm11,1$ мс соответственно). У 5 пациентов препарат был отменен через 3 месяца лечения (QT, QT_c составили $487,6\pm8,2$ и $447,2\pm12,1$ мс). Развитие брадикардии (ЧСС < 50 уд/мин) отмечено у 27 пациентов при приеме Пропанорма® (20,5%) и у 18 — Кордарона® (31,6%), а причиной таковой явилось использование антиаритмиков в сочетании с β-адреноблокаторами, которые были отменены у 11 пациентов группы 1 и у 10 — группы 2, после чего ЧСС нормализовалась. У 16 больных 1 и у 8 — 2 группы доза β-адреноблокаторов была снижена и пациенты продолжили участие в исследовании. При отмене β-адреноблокатора выраженная брадикардия с клиническими проявлениями сохранялась у 2 больных в 1 и у одного — во 2 группе, что потребовало отмены

ААП и после 5 периодов полувыведения этим пациентам проведен тест чреспищеводной электростимуляции для верификации диагноза СССУ. Таким образом, Пропанорм® продемонстрировал лучший профиль безопасности по сравнению с Кордароном®, поскольку частота нежелательных явлений составила 1,5% против 45,6% соответственно.

Обсуждение

Неоспорим тот факт, что в большинстве случаев нарушения сердечного ритма являются следствием сердечно-сосудистых заболеваний и поэтому эффективный контроль АД, стабилизация тяжести ФК ИБС и ХСН приводит к снижению частоты рецидивирования эпизодов ФП, что было показано в ряде крупных международных исследований [10,11]. Эффективность Пропанорма® через 12 месяцев составила 61,4%, Кордарона® — 63,2%, что связано не только с непосредственным влиянием препаратов на тахикардию, но и прямым эффектом лекарственных средств, используемых при лечении АГ, ИБС и ХСН. Показано, что применение антигипертензивных препаратов способствовало достижению целевых уровней АД у 64,4% пациентов 1 группы и у 66,7% — 2 группы. На фоне базисной терапии с применением ААП увеличилось число пациентов, имеющих ИФК ХСН с 27,3% до 77,3% в 1-й ($p>0,05$) и с 26,3% до 75,4% — во 2-й группе ($p>0,05$). За период наблюдения по поводу декомпенсации ХСН госпитализированы 3,8% пациентов 1-й и 7,0% больных 2-й группы, в связи с пароксизмами ФП — 5,3% и 5,2% соответственно. По сравнению с данными до включения пациентов в исследование, количество госпитализаций по поводу ухудшения течения АГ, ИБС и/или декомпенсации ХСН снизилось на 72,9% и 74,5% соответственно ($p>0,05$).

Диастолическую функцию необходимо принимать во внимание при обследовании больных ХСН, поскольку в многочисленных исследованиях показано, что нарушение диастолического наполнения играет не меньшую, а в некоторых случаях даже большую роль, чем систолическая дисфункция [31,33]. Однако значительное число противоречивых данных

Таблица 6

**Показатели систолической функции левого желудочка в группе Пропанорма®
и Кордарона® через 12 месяцев терапии**

Показатели	Группа Пропанорма® (n=132)		Группа Кордарона® (n=57)	
	Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев
ЛП, мм	42,7±1,11	40,1±0,94*	42,5±1,10	40,12±1,11*
КДР, мм	53,5±0,67	51,2±0,38*	52,4±0,16	50,5±0,63*
КСР, мм	33,6±0,68	31,1±0,70*	32,7±0,98	31,2±0,73*
ЗСЛЖ, мм	12,3±0,21	11,8±0,16*	12,4±0,13	11,5±0,12*
МЖП, мм	12,2±0,12	12,0±0,15	12,4±0,16	12,1±0,14
ММЛЖ, г	317,3±23,1	206,3±32,3**	323,1±31,4	211,4±26,1**
ФВ, %	52,0±1,32	53,2±1,31	53,3±1,16	54,1±1,12

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; сокращения: ЛП – переднезадний размер левого предсердия, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ФВ – фракция выброса.

не позволяет полностью определить истинное место и значение диастолической функции в ряду других факторов патогенеза ХСН – таких, как состояние периферической гемодинамики, активность нейро-гуморальных систем, а также оценить самостоятельное влияние систолической и/или диастолической дисфункции на клинические проявления, течение заболевания, его прогноз. Диастолическая дисфункция ЛЖ "с замедленной релаксацией" выявлена у 70,5% пациентов 1-й и у 66,7% больных 2-й группы. У 42 пациентов имел место "псевдонормальный" тип ДД, однако необходимо подчеркнуть, что такой же тип спектра бывает в норме у здоровых людей. В этом случае указывается на необходимость дифференцировать "псевдонормальный" тип нарушения от нормы и "рестриктивного" типа на основании продолжительности времени замедления пика Е раннего наполнения, который, как известно, укорачивается при "псевдонормальном" и "рестриктивном" типах ДД [5]. Правомерность такого подхода вызывает сомнения в свете наличия в литературе данных о существенном влиянии на продолжительность временных интервалов диастолы частоты сердечных сокращений в момент исследования. Ряд авторов считает, что методика цветной доплеровской М-модальной ЭхоКГ помогает отличить "псевдонормальный" тип наполнения от "рестриктивного" и нормы [2]. Но в то же время остается открытым вопрос о степени и характере влияния на точность измерений в этом режиме таких факторов, как частота сердечных сокращений, вязкость крови, состояние миокарда ЛП и др. По мнению некоторых авторов, цветное доплеровское исследование не имеет принципиальных преимуществ перед обычной доплерографией, потому что при М-модальном режиме цветного доплеровского изображения также проводится измерение временных интервалов, а, значит, сохраняется и влияние различных ограничивающих факторов [14]. "Рестриктивный" тип выявлен у 16 пациентов (8,5%), семь из которых имели III ФК и 9 – II ФК ХСН, что

предполагает наличие значительной ригидности миокарда желудочка, а для формирования таковой необходимы высокое КДД в полости ЛЖ и высокое давление в полости ЛП [5]. Пропанорм®, как ААП IC класса, не усугублял диастолическую функцию ЛЖ, поскольку увеличилось количество пациентов с "замедленной релаксацией" ЛЖ за счет улучшения показателей диастолической функции больных, имеющих исходно "псевдонормальный" тип и через 12 месяцев терапии "замедленный" тип ДД имели уже 114 пациентов (86,4%) этой группы, "псевдонормальный" – 15 (11,4%) и "рестриктивный" – 3 больных (2,2%). Подобные изменения ТМДП могут свидетельствовать как о тенденции к истинно нормальному типу диастолического наполнения ЛЖ, так и о приближении ТМДП к так называемому "псевдонормальному" типу, что довольно тесно связано с функциональным состоянием пациента [17]. Улучшение показателей ДД коррелировало с изменением ФК тяжести ХСН ($r = -0,53$; $p = 0,0017$), что согласуется с мнением P. Spirito et al., которые еще в 1986 году в своей работе показали, что параметры спектра ТМДП тесно коррелируют с таковой [30]. Учитывая отмечавшееся существенное улучшение клинического статуса пациентов можно предположить, что произошедшие за время наблюдения изменения в характере ТМДП свидетельствуют именно об улучшении характера диастолического наполнения ЛЖ, о создании более благоприятных условий для опорожнения ЛП во время предсердной систолы и об улучшении функционирования этой камеры сердца. По мнению R. Devereux, взаимосвязь нарушений диастолического наполнения ЛЖ, клинических проявлений декомпенсации и функционального статуса пациента в настоящее время является предметом углубленных исследований [15]. В частности, динамика показателя Е/А от I до IV ФК ХСН имеет нелинейный характер, поэтому изолированная интерпретация этого показателя в оценке диастолической функции без учета направленности изменений тяжести ХСН может при-

вести к ошибочным выводам. С другой стороны, нарушение диастолической функции позволяет делать достоверные прогнозы, поскольку увеличение соотношения $E/A > 2,0$ ассоциируется с повышенным риском смерти больных ХСН, причем важно отметить, что связь тяжести ФК ХСН с показателями ДД в этих работах была существенно выше, чем с параметрами систолической функции [9,25]. Почему показатели ДД не изменились через 1 месяц терапии на фоне сохраняющегося синусового ритма? Думается, что своеобразная компенсация должна обеспечиваться в период систолы предсердий, когда объем крови, необходимый для адекватного наполнения ЛЖ, поступает во время активного сокращения камеры предсердия, т. е. предсердный вклад в формирование ударного объема сердца должен возрастать [2,3,4]. Однако этот процесс растяжим во времени, при нем может не быть существенного повышения давления в камере ЛП и соответственно не происходит существенных изменений гемодинамики, поскольку механическая функция предсердий восстанавливается не сразу, а через 3–4 недели при обязательном условии сохранения синусового ритма [26]. Полученные нами данные через 12 месяцев наблюдения свидетельствовали о положительном воздействии базисной терапии с использованием ААП IC класса Пропанорма® на морфометрические показатели, что выражалось в достоверном уменьшении КДР ($p < 0,05$), КСР ($p < 0,05$), толщины ЗСЛЖ ($p < 0,05$), ММЛЖ ($p < 0,01$), размера ЛП ($p < 0,05$), при этом показатель систолической функции ЛЖ, в частности, ФВ имела тенденцию к увеличению ($p = 0,075$).

Полученные в работе данные раскрывают потенциальные возможности применения ААП IC класса Пропанорма® для профилактики пароксизмов

ФП у больных ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. Проведенное исследование еще раз показало, что использование препаратов IC класса безопасно при условии тщательного подбора больных по функциональному состоянию, сопровождается положительным влиянием на исходные показатели систолической и диастолической функции левого желудочка и способствует процессам обратного ремоделирования.

Выводы

1. Профилактическая антиаритмическая эффективность Пропанорма® при пароксизмальной и/или персистирующей ФП через 12 месяцев терапии составляет 61,4%, что не уступает таковой при использовании Кордарона®. У 31,8% пациентов при приеме Пропанорма® отмечается уменьшение количества эпизодов тахикардии на 82,4%, суммарной длительности — на 86,6%, частоты желудочковых сокращений во время пароксизма — на 16,1%.

2. Базисная терапия АГ, ИБС и ХСН в сочетании с Пропанормом® улучшает диастолическое наполнение левого желудочка, что подтверждается изменением характера трансмитрального диастолического потока.

3. Типы диастолической дисфункции коррелируют с тяжестью ХСН ($r = -0,53$; $p = 0,0017$), а изменение таковых в ходе терапии способствовало увеличению количества больных I ФК на 50% и снижению числа госпитализаций на 72,9%.

4. Пропанорм® имеет лучший профиль безопасности по сравнению с Кордароном® у больных АГ, ИБС и ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, поскольку частота нежелательных явлений составила 1,5% против 45,6% соответственно.

Литература

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА—О—ХСН) // Сердечная недостаточность 2004;5(1):4–7.
2. Барац С.С., Закроева А.Г. Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации // Кардиология 1998;5:69–76.
3. Башинский С.Е., Осипов М.А. Диагностическая ценность изучения диастолической функции левого желудочка при проведении стресс-доплер-эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология 1999;9:28–31.
4. Жаров Е.И., Зиц С.В. Значение спектральной доплер-эхокардиографии в диагностике и оценке тяжести синдрома застойной сердечной недостаточности // Кардиология 1997;1:47–50.
5. Зиц С.В. Диагностика и лечение диастолической дисфункции левого желудочка. Труды первого международного научного форума “Кардиология-99”. М., 1999;333.
6. Кушаковский М. С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Санкт-Петербург 1998;319.
7. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца / Под ред. Сулимова В.А. Издательская группа “ГЭОТАР Медиа”. Москва 2011;99–193.
8. Пристрон М.С., Сушинский В.Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы лечения // Медицинские новости 2008;12:17–19.
9. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность 2000;2(1):12–19.
10. A.John Camm, Paulus Kirchhof, Gregory Y.H.Lip et al.; ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2010;6:121–127.
11. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. JACC 1998;32(5):1486–588.
12. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy // Am J Cardiol 2003;91(1):2–8.
13. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // JAMA 1994;271:840.
14. Christopher P., Appleton M.D., Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue // JACC 1993;21(7):1697–700.
15. Devereux R.B. Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance // J Am Coll Cardiol 1989;13:337–9.
16. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) // Am J Cardiol 1994;74:236–41.

17. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(7):257–354.
18. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *New Engl J Med* 1991;325:1557–64.
19. Heist EK, Ruskin JN. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48(4):256–69.
20. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. et. al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(7):668–678.
21. Kober L., Torp-Pedersen C, McMurray J.J. et. al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2678–87.
22. Levy S, Maarek M, Coumel P, et.al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The Alfa Study. *Circulation* 1999;99:3028–35.
23. Little W. S., Downes T.R. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Diseases* 1990;32:273–90.
24. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D.
25. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40–48.
26. Nishimura, R.A., Tajik A.J. Evaluation of Diastolic Filling of left ventricle in health and disease: doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8–18.
27. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et. al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355(3):251–259.
28. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED et. al. Comparative efficacy of dronedarone end amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patient with atrial fibrillation// *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089–1095.
29. Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, et al. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study// *J Am Coll Cardiol* 2004;43:429.
30. Spirito P., Maron B.J., Bonow R.O. Noninvasive assessment of ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques// *J Am Coll Cardiol* 1986;7:518–26.
31. The task force on heart failure of the European society of cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure// *Eur Heart J* 2005;26.
32. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women// *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636.
33. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure? European study group on diastolic heart failure// *Eur Heart J* 1998;19:990–1003.

Abstract

Clinical effectiveness, safety, and the impact on left ventricular (LV) systolic and diastolic function were assessed for Propanorm® and Cordarone® in patients with atrial fibrillation (AF), arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), and chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction (EF). In total, 218 patients were randomised, and 189 were included in the study (132 in the Propanorm® group, and 57 in the Cordarone® group). The follow-up period lasted for 12 months. Primary end-points included all-cause mortality, cardiovascular mortality, fatal and non-fatal myocardial infarction or stroke, and hospitalisation due to decompensated CHF or recurrent AF. Secondary end-points included AF episode frequency, their duration, ventricular rate (VR) during AF paroxysms, blood pressure levels, dynamics of CHD and CHF functional class (FC), LV systolic and diastolic function, treatment safety and adverse effects in patients with CHF and preserved LV EF. At 12 months, Propanorm® effectiveness, in terms of AF paroxysm prevention, reached 61,4% and was similar to that for Cordarone®. In 31,8% of the patients from the Propanorm® group, the number of tachyarrhythmia episodes decreased by 82,4%, the total paroxysm duration was reduced by 86,6%, and VR during the paroxysm decreased by 16,1%. Improved LV diastolic filling resulted in the increased proportion of FC I CHF patients (by 50%), and reduced hospitalisation rates (by 72,9%) among the patients from the Propanorm® group. In patients with AH, CHD, and CHF with preserved LV EF, Propanorm® demonstrated a better safety profile, compared to Cordarone, since the respective adverse effect incidence was 1,5% vs. 45,6%.

Key words: Atrial fibrillation, chronic heart failure, left ventricular diastolic function.

Поступила 11/07 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: miller@online.nsk.su
Тел.: (905) 955-70-40

[Миллер О.Н. (*контактное лицо) — профессор кафедры неотложной терапии ФПК и ППв].

ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ – ВОЗМОЖНОСТИ ЗОФЕНОПРИЛА

Морозова Т.Е.^{1*}, Андрущишина Т.Б.¹, Ошорова С.Д.²

ГОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздравсоцразвития России¹, Москва; МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова»², Улан-Удэ

Резюме

Метаболический синдром (МС) представляет актуальную проблему современной медицины в силу значимого влияния его компонентов на риск сердечно-сосудистых осложнений. Висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим широкий спектр биологически активных веществ — адипокинов, оказывающих влияние на процессы прогрессирования атеросклероза, тромбообразования, инсулинорезистентность и пр.

Целью исследования явилась оценка активности адипокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления у больных артериальной гипертензией (АГ) с МС на фоне терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) зофеноприлом. Было проведено открытое простое исследование по изучению антигипертензивных и плейотропных эффектов зофеноприла у 32 больных АГ I- II степени и критериями МС (мужчин — 18, женщин — 14), средний возраст составил 54 (48; 60,5) года. Под влиянием зофеноприла наряду с хорошим антигипертензивным эффектом было выявлено достоверное снижение уровня лептина с 18,7 (12,8; 34,0) до 17,5 (12,5; 30,6) нг/мл ($p=0,001$); тенденция к повышению уровня адипонектина с 10,4 (7,5; 14,1) до 13,6 (6,5; 17,7) мкг/мл ($p=0,12$); снижение активности эндотелина-1 с 0,38 (0,25; 1,03) до 0,34 (0,14; 0,88) фмоль/мл ($p=0,001$) и показателя экспрессии эндотелия — ICAM (молекулы межклеточной адгезии) с 323,9 (242,25; 512,31) до 315,47 (187,31; 424,38) нг/мл ($p=0,03$).

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, зофеноприл, плейотропные эффекты.

Метаболический синдром представляет собой актуальную проблему современной медицины в силу значимого влияния его компонентов на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим широкий спектр биологически активных веществ — адипокинов, оказывающих влияние на процессы прогрессирования атеросклероза, тромбообразования, инсулинорезистентность и пр. Зофеноприл обладает дополнительными плейотропными свойствами, позволяющими активно воздействовать на уровень адипокинов, имеющих значение в развитии хронического воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом.

При выборе тактики рациональной фармакотерапии и конкретных лекарственных средств (ЛС) современный врач должен следовать принципам персонализированной медицины, ориентированной на максимальное сближение возможностей лекарства и потребностей пациента. Основу персонализированной медицины, в развитие которой большой вклад внес академик РАМН, профессор В.Г.Кукес, составляет фармакогенетическое тестирование. Однако сегодня, когда фармакогенетические методы еще не получили широкого внедрения в клиническую практику, понятие персонализированной медицины несколько расширяется и предполагает, наряду с фармакогенетическими методами, использование и других наукоемких инновационных технологий, таких как определение биомаркеров, оценку фармакокинетических особенностей препаратов и пр. [1].

Метаболический синдром (МС) представляет собой чрезвычайно актуальную проблему современной медицины и в силу высокой распространенности, и в силу значимого влияния его компонентов на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В США избыточный вес и ожирение отмечается у двух третей населения, при этом у четверти населения отмечаются признаки МС. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, позволяют предположить, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеет избыточную массу тела и 25% — ожирение [3]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) МС является “пандемией XXI века”, распространенность которого колеблется от 20 до 40%, увеличивается с возрастом и имеет некоторые этнические, половые и возрастные различия. Самая высокая частота МС наблюдается после 60 лет, однако в настоящее время отмечается увеличение частоты встречаемости МС и среди подростков [15].

Современные принципы тактики ведения больных АГ в соответствии с международными и национальными рекомендациями предполагают обязательную оценку общего сердечно-сосудистого риска. Система стратификации риска, учитывающая факторы риска, признаки субклинического поражения органов-мишеней, СД, МС и ассоциированные клинические состояния, была разработана на основании результатов Фремингемского исследования (“Фремингемская модель”) [2, 18]. МС был выделен наряду с СД в отдельную категорию факторов, влия-

Таблица 1
Терапевтические цели при лечении больных
АГ в сочетании с МС

- контроль АГ
- коррекция инсулинорезистентности
- коррекция эндотелиальной дисфункции
- коррекция дислипидемии
- коррекция нарушений углеводного обмена
- воздействие на гормоны жировой ткани

ющих на прогноз, поскольку было отмечено, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [10,16,20,32]. У больных с АГ и МС сердечно-сосудистый риск всегда оценивается как высокий или очень высокий [2, 18].

Все это требует проведения адекватной комплексной фармакотерапии, направленной как на оптимальную коррекцию всех имеющихся метаболических нарушений, так и на коррекцию повышенного уровня АД.

Патофизиологические аспекты АГ у больных с МС

Для того, чтобы выбрать наиболее оптимальную фармакотерапию больному с метаболическим синдромом необходимо учитывать современные достижения молекулярной биологии, открывающие патофизиологические особенности возникновения и прогрессирования АГ в конкретной клинической ситуации.

В настоящее время известно, что МС характеризуется увеличением массы висцерального (абдоминального) жира, дисфункцией жировой ткани, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии [17]. Увеличение объемов адипоцитов и инфильтрация жировой ткани макрофагами приводят к высвобождению провоспалительных цитокинов и способствуют развитию резистентности к инсулину [19]. Инсулинорезистентность является основным посредником проявлений МС [20].

Накопление адипоцитов происходит в разных областях организма, однако исследования продемонстрировали, что отложение жира в области живота (по центральному, абдоминальному типу, т. е. в висцеральной жировой ткани) имеет важные метаболические последствия [30]. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, хорошо иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов (особенно β_3 -типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность

висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период), обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение.

В настоящее время известно, что адипоциты вырабатывают более 50 различных цитокинов (адипокинов), участвующих в развитии многих взаимосвязанных патологических процессах, таких как резистентность тканей к инсулину, дисфункция эндотелия, атеросклероз, хроническое воспаление [13, 29]. Развитие сердечно-сосудистых осложнений обусловлено тем, что у лиц, страдающих МС, увеличивается предрасположенность к тромбообразованию за счет повышения активности активатора плазминогена и уровня адипокинов, а также отмечается развитие эндотелиальной дисфункции [4].

Большое значение приобретает эндотелиальная дисфункция, которая может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является определение в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли) и др. [11].

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является эндотелин-1, который имеет прогностическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме того, эндотелин-1 является маркером коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, нарушения функционирования печени, снижения функции почек. Повышение уровня эндотелина-1 в плазме наблюдается при различных состояниях: ишемии, сепсисе, при высокой степени артериальной и легочной гипертензии [27].

Начальные стадии атеросклероза характеризуются адгезией циркулирующих лейкоцитов к эндотелию с последующей трансэндотелиальной миграцией. Этот процесс частично опосредован молекулами клеточной адгезии — такими, как молекулы сосудистой адгезии (VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1 — intercellular cell adhesion molecule-1), и Е-селектином, которые вырабатываются на мембране эндотелия в ответ на воздействие некоторых воспалительных цитокинов (интерлейкин 1, ФНО и интерферон) [28].

Данные Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что уровень СРБ более 3 мг/л связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [31]. У лиц с МС отмечается повышение уровня маркеров хронического воспаления — высокочув-

Таблица 2

Результаты клинических исследований кардиопротективного действия зофеноприла

Клиническое исследование	характеристика	группа сравнения	результат
SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) ^{5,8}	1156 больных 12 месяцев назначение в 1 сутки после ОИМ без тромболиза	плацебо	Снижение риска смерти в группе активного лечения на 32 % (p=0,0083)
SMILE-2 ⁹	1024 больных раннее назначение (менее 12 часов) после ОИМ с проведенным тромболизмом	лизиноприл	Безопасности, риск возникновения гипотензии в группе зофеноприла меньше на 30 % (p=0,043)
SMILE-Ischemia ⁷	349 больных после ОИМ с сохраненной систолической функцией (ФВ >40%)	плацебо	Снижение риска сердечно-сосудистых событий (в т.ч. стенокардии, желудочковой аритмии) в группе зофеноприла

ствительный С-реактивный белок, фибриноген, уровень лейкоцитов и т. д. Увеличение синтеза гепатоцитами воспалительных белков стимулируется такими адипокинами как интерлейкин 1, интерлейкин 6, ФНО и др. [14]. Противовоспалительные эффекты адипонектина включают ингибирование экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия, снижение адгезии моноцитов, ингибирование макрофаг-индуцированной выработки цитокинов, а также снижение экспрессии СРБ в жировой ткани человека.

Таким образом, висцеральная жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим широкий спектр биологически активных веществ — адипокинов, оказывающих влияние на процессы прогрессирования атеросклероза, тромбообразования, инсулинорезистентность и пр. Среди них интерлейкины, фактор некроза опухоли-α, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, лептин, резистин, оментин и др., большинство из которых имеют негативные кардиометаболические эффекты [29]. МС ассоциируется с хроническим субклиническим воспалительным процессом. В настоящее время известно, что адипоциты вырабатывают более 50 различных цитокинов (адипокинов), активирующих субклинический воспалительный процесс и эндотелиальную дисфункцию. Существуют системы противодействия этим процессам. Например, гормон адипонектин оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие [26]. С учетом такого многообразия патофизиологических процессов, при выборе фармакотерапии необходимо руководствоваться принципами персонализированной медицины и выбирать препараты, обладающие не только антигипертензивным действием, но и способные оказывать комплексное воздействие на активность адипоцитов, маркеры эндотелиальной дисфункции, маркеры воспаления и пр.

С патогенетической точки зрения в наибольшей степени всем этим требованиям отвечают лекарственные средства, воздействующие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

(РААС), в частности — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), обладающие широким спектром благоприятных плеiotропных и метаболических эффектов.

К настоящему времени в клиническую практику внедрены 3 поколения ИАПФ, которые имеют некоторые различия. Активность ИАПФ, степень ингибирования АПФ, их фармакокинетические и фармакодинамические свойства во многом определяются тем, насколько прочно химическая группа связана с цинк-лигандом АПФ и имеются ли дополнительные участки связи.

В зависимости от характера химической группы в молекуле препарата, ответственной за взаимодействие с активным центром АПФ, различают:

- ИАПФ 1 группы, содержащие сульфгидрильную группу: каптоприл, зофеноприл;
- ИАПФ 2 группы, содержащие карбоксильную группу: эналаприл, лизиноприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл, периндоприл, моэксиприл;
- ИАПФ 3 группы, содержащие фосфинильную группу: фозиноприл.

Одним из представителей класса ИАПФ является препарат зофеноприл — Зокардис® (Берлин-Хеми/Менарини). Он содержит сульфгидрильную группу, являющуюся активным лигандом цинка, что усиливает силу связывания его с активным центром АПФ и в целом повышает активность ингибитора [12]. В экспериментальных исследованиях были доказаны вазопротективные, кардиопротективные и антиатеросклеротические свойства зофеноприла, обусловленные увеличением активности оксида азота, снижением показателей оксидативного стресса эндотелия [6,23–25].

Зофеноприл используется в клинической практике более 10 лет и имеет достаточно большую доказательную базу. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность и безопасность раннего и длительного применения зофеноприла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл.2). Результаты исследования SMILE показали, что у больных ОИМ более достоверный кардиопротективный эффект

тективный эффект зофеноприла был отмечен в группе больных с метаболическим синдромом [5]. По данным Napoli C. et al. у больных с впервые выявленной мягкой АГ через 5 лет наблюдения отмечено достоверное снижение прогрессирования проявлений атеросклероза церебральных сосудов по данным сонографических исследований на фоне приема зофеноприла [22].

Наш собственный опыт изучения зофеноприла у больных АГ с метаболическим синдромом также свидетельствует о наличии у этого препарата влияния на активность адипокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления.

Целью нашего исследования явилась оценка активности адипокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления у больных АГ с МС на фоне терапии зофеноприлом.

Материал и методы

Было проведено открытое простое исследование по изучению антигипертензивных и плейотропных эффектов зофеноприла у 32 больных с АГ I–II степени и МС (мужчин – 18, женщин – 14), средний возраст составил 54 (48; 60,5) года, с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови (0,7–1,4 мг/дл).

В группу лабораторного контроля при сравнительной оценке уровня адипокинов и биомаркеров дисфункции эндотелия были включены 20 больных АГ I–II степени без МС и нормальной массой тела ($18,5 < \text{ИМТ} \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Межвузовским Комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗов.

После “отмывочного периода” в течение 5–7 дней больные получали зофеноприл в начальной дозе 15–30 мг один раз в день. Если при контрольном исследовании на фоне приема препарата достигался целевой уровень АД, то дальнейшего увеличения дозы препарата не проводили, в противном случае дозу зофеноприла увеличивали до 45–60 мг/сут. При сохраняющейся АГ на фоне монотерапии или невозможности наращивания дозы к терапии добавляли диуретик (гидрохлортиазид 12,5 мг или индапамид-ретард 1,5 мг). Пациенты продолжали терапию сопутствующих заболеваний в прежнем объеме. Длительность лечения зофеноприлом составила 12 недель.

Программа клинического обследования включала в себя: анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценку качества жизни с помощью стандартизированной анкеты “Качество жизни у больных гипертонической болезнью”, адаптированной с GQI (The Goeteborg quality of life Instrument), и по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Антигипертензивную эффективность оценивали по результатам офисного измерения АД и суточного

мониторирования АД (СМАД). Лабораторные исследования включали биохимические исследования крови: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности, калий, креатинин сыворотки крови, гликемия натощак и пероральный тест толерантности к глюкозе.

Активность адипокинов (лептина и адипонектина) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (диагностический набор Leptin ELISA, DBC для лептина и набор Biovendor Human Adiponectin ELISA для адипонектина). С целью оценки функции эндотелия определяли уровень активности эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа на диагностическом наборе Endothelin (1-21), Biomedica Gruppe. С целью оценки адгезивной функции эндотелия определяли уровень молекул межклеточной адгезии (ICAM 1) с помощью иммуноферментного метода – ELISA. Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка определялась методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате (“Orion Diagnostics”, Финляндия).

Результаты исследований обработаны с помощью пакета программ “SPSS 11.5 for Windows”. Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Для показателей с негауссовским распределением количественные показатели представлены в виде медианы и процентилей Me (25; 75) (Me – медиана, 25, 75 – 25-й и 75-й процентиль). Сравнение количественных показателей проводили при помощи рангового U-образного критерия Манна-Уитни. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Антигипертензивная эффективность (целевой уровень АД менее 130/80 мм рт.ст.) зофеноприла, по данным офисного измерения САД и ДАД через 12 недель терапии, была достигнута у 23 больных (72 %). ЧСС достоверно не изменилась ($72,5 \pm 10,9$ уд. в мин исходно и $69,0 \pm 7,3$ – через 12 недель, $p > 0,05$). По данным офисного измерения, степень снижения САД составила 15,0 (10,0; 22,5) мм рт.ст., степень снижения ДАД – 5,0(0;10) мм рт.ст.

По результатам СМАД через 12 недель лечения зофеноприлом было отмечено снижение среднесуточных показателей САД и ДАД преимущественно за счет снижения среднесуточных показателей АД (рис.1). Кроме того, достоверно снизились показатели индекса времени гипертонической нагрузки во все временные интервалы. В результа-

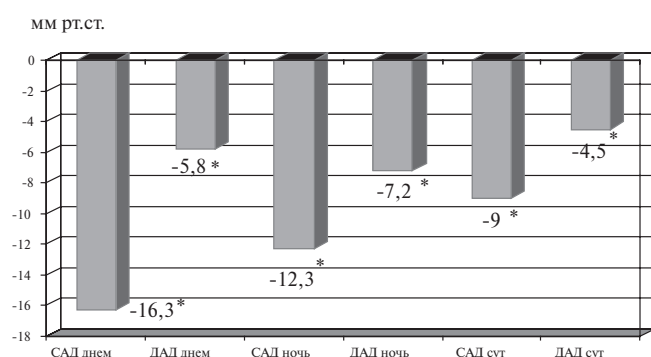


Рис. 1. Динамика показателей СМАД у больных АГ I-II ст. с метаболическим синдромом на фоне лечения зофеноприлом (*- $p < 0,05$).

те длительного лечения зофеноприлом было отмечено улучшение показателей суточного профиля АД.

Результаты анализа анкетирования показали, что на фоне лечения зофеноприлом улучшились показатели качества жизни больных. Так, средний балл по анкете “Качество жизни у больных гипертонической болезнью”, свидетельствующий о выраженности симптомов, уменьшился с $27,5 \pm 8,6$ до $21,4 \pm 11,9$ ($p = 0,002$); оценка общего самочувствия по ВАШ достоверно увеличилась с $66,6 \pm 18,1$ до $74,8 \pm 13,9$ ($p = 0,014$).

Контроль биохимических показателей позволил судить о безопасности и благоприятном метаболическом профиле зофеноприла. Так, по результатам перорального теста толерантности к глюкозе отмечена тенденция к уменьшению доли больных с нарушенной толерантностью к глюкозе (50% исходно и 48,3% через 12 недель). Достоверной динамики показателей липидного обмена, уровня калия и креатинина сыворотки крови не выявлено. Ни один больной не выбыл из исследования из-за побочных эффектов.

У больных АГ с МС исходный уровень лептина составил $18,7$ ($12,8$; $34,0$) нг/мл и статистически значимо превышал аналогичный показатель в группе контроля — $9,5$ ($3,2$; $22,3$) нг/мл ($p = 0,003$). Концентрация адипонектина составила $10,4$ ($7,5$; $14,1$) мкг/мл, что ниже аналогичного показателя в группе контроля $12,6$ ($6,5$; $20,9$) мкг/мл ($p = 0,08$). Исходный уровень эндотелина-1 составил $0,38$ ($0,25$; $1,03$) фмоль/мл, что превышает нормальные показатели — $0,26$ фмоль/мл ($p = 0,001$) и данные, полученные в группе контроля — $0,30$ ($0,25$; $0,59$) фмоль/мл ($p = 0,044$). Исходный уровень ICAM — 1 составил $323,9$ ($242,25$; $512,31$) нг/мл, что было достоверно выше аналогичного показателя в группе контроля — $277,59$ ($218,51$; $288,33$) нг/мл ($p = 0,03$). Концентрация высокочувствительного СРБ составила $3,35$ ($2,25$; $6,31$) мг/л, что было

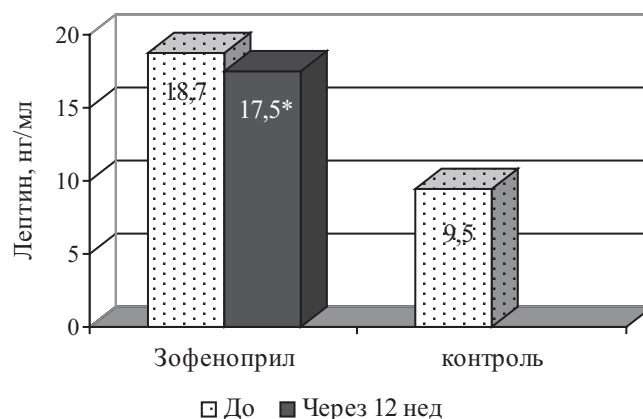


Рис. 2. Влияние зофеноприла на уровень лептина у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом (* $p < 0,05$).

достоверно выше аналогичного показателя в группе контроля $1,43$ ($0,22$; $2,6$) мг/л ($p = 0,001$).

Под влиянием зофеноприла выявлено достоверное снижение уровня лептина с $18,7$ ($12,8$; $34,0$) до $17,5$ ($12,5$; $30,6$) нг/мл ($p = 0,001$). При этом значимое снижение отмечено в подгруппе женщин без нарушений углеводного обмена — $22,1$ ($19,2$; $31,3$) нг/мл до лечения и $18,6$ ($15,3$; $29,3$) нг/мл через 12 недель ($p = 0,05$).

При лечении зофеноприлом выявлена тенденция к повышению уровня адипонектина с $10,4$ ($7,5$; $14,1$) до $13,6$ ($6,5$; $17,7$) мкг/мл ($p = 0,12$). Значимое повышение уровня адипонектина отмечено у женщин — $12,2$ ($9,7$; $15,2$) до лечения и $13,9$ ($11,5$; $16,9$) мкг/мл через 12 недель, $p = 0,03$. Динамика активности у мужчин не достигла статистической значимости, однако наблюдалась тенденция к повышению ее уровня — $8,9$ ($7,4$; $13,3$) до и $10,6$ ($6,3$; $18,0$) мкг/мл — после терапии, $p = 0,73$.

Отмечено снижение активности эндотелина-1 под влиянием зофеноприла с $0,38$ ($0,25$; $1,03$) до $0,34$ ($0,14$; $0,88$) фмоль/мл, ($p = 0,001$).

В группе больных, достигших целевого уровня АД, выявлена положительная динамика активности

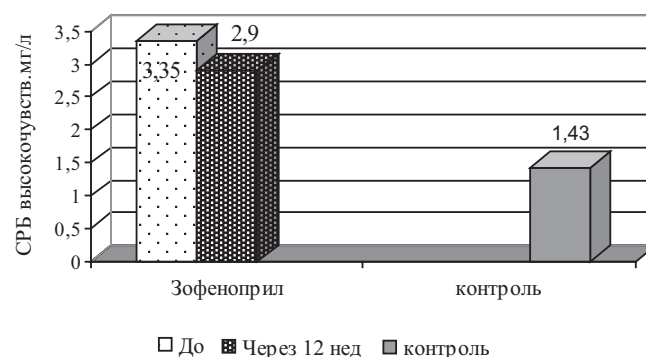


Рис. 3. Динамика экспрессии маркеров воспаления — уровень С-реактивного белка у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом на фоне терапии зофеноприлом (* $p < 0,05$).

изученных адипокинов под влиянием 12-недельной антигипертензивной терапии. Так, уровень лептина достоверно снизился с $30,6 \pm 3,6$ до $24,3 \pm 2,2$ нг/мл ($p=0,047$), активность эндотелина-1 снизилась достоверно с $0,65 \pm 0,09$ до $0,5 \pm 0,1$ фмоль/мл ($p=0,001$). Статистически значимой динамики активности адипонектина не выявлено.

В группе больных, не достигших целевого уровня АД, также отмечалось снижение активности лептина, повышение активности адипонектина и снижение уровня вазоконстриктора эндотелина-1, что свидетельствует о наличии положительных метаболических эффектов изученных препаратов, не зависящих от степени снижения АД.

Отмечено снижение активности СРБ (высокочувствительного) под влиянием зофеноприла с $3,35$ ($2,25; 6,31$) до $2,9$ ($1,34; 4,38$) мг/л, ($p=0,05$) (рис. 3).

Литература

1. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А. и др. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. ГЭОТАР-Медиа, 2008 г. - 304 стр.
2. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6), приложение 2.
3. Токарева З.Н., Мамедов М.Н., Деев А.Д. и др. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9(1), 10-14.
4. Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis // Thromb Haemost. Jun 2008;99(6):995-1000.
5. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators // 1995 Jan 12;332(2):80-5.

На фоне лечения у больных АГ с метаболическим синдромом также отмечено снижение показателя экспрессии эндотелия – ICAM (молекулы межклеточной адгезии) под влиянием зофеноприла с $323,9$ ($242,25; 512,31$) до $315,47$ ($187,31; 424,38$) нг/мл ($p=0,03$).

Заключение

Таким образом, ингибитор АПФ зофеноприл является эффективным и безопасным антигипертензивным лекарственным средством для лечения больных АГ в сочетании с МС. Зофеноприл обладает дополнительными плеiotропными свойствами, позволяющими активно воздействовать на уровень адипокинов, имеющих значение в развитии хронического воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом.

6. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders // Am J Cardiovasc Drugs 7 (1): 17–24.
 7. Borghi C. et al. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)–ISCHEMIA study // Am. Heart Journal 2007, Vol.153 (3), p.445.
 8. Borghi C., Arrigo FG Cicero, Ettore Ambrosioni. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study // Vasc Health Risk Manag. 2008 June; 4(3): 665–671.
 9. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-Blind Comparison Between Zofenopril and Lisinopril in Patients With Acute Myocardial Infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) Study // Am. Heart Journal. 2003; 145:80–87.
- С остальными источниками (10-32) можно ознакомиться в издательстве.

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is an important problem of the modern medicine, due to its substantial impact on cardiovascular risk. Visceral fat tissue is an endocrine organ, producing a wide spectrum of biologically active substances – adipokines, which influence atherosclerosis progression, thrombosis, insulin resistance, and other processes.

The aim of this study was to assess the activity of adipokines, endothelial dysfunction markers, and systemic inflammation, in patients with arterial hypertension (AH) and MS, who received an ACE inhibitor zofenopril. This open study of pleiotropic and antihypertensive effects of zofenopril included 32 patients with Stage I-II AH and MS (18 men, 14 women; mean age 54 years (from 48 to 60,5 years)). Zofenopril demonstrated not only a good antihypertensive effect, but also a significant ($p=0,001$) decrease in leptin levels, from $18,7$ ng/ml ($12,8;34,0$) to $17,5$ ng/ml ($12,5;30,6$); some increase ($p=0,12$) in adiponectin levels, from $10,4$ mkg/ml ($7,5;14,1$) to $13,6$ mkg/ml ($6,5;17,7$); a significant ($p=0,001$) reduction in endothelin-1 activity, from $0,38$ fmol/l ($0,25;1,03$) to $0,34$ fmol/l ($0,14;0,88$); and a slight decrease ($p=0,03$) in intercellular adhesion molecule (ICAM) levels, from $323,9$ ng/ml ($242,25;512,31$) to $315,47$ ng/ml ($187,31;424,38$).

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, zofenopril, pleiotropic effects.

Поступила 20/06 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: temorozova@gmail.com

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

РОЛЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА И ОПТИМИЗАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА КАРДИОМИОЦИТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ ВЫСОКИХ ГРАДАЦИЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Трешкур Т.В. *, Татаринова А.А., Пармон Е.В., Рыжкова Д.В., Шляхто Е.В.

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А.Алмазова МЗ и СР, Санкт-Петербург.

Резюме

Цель исследования — оценить антиаритмическую (АА) эффективность реваскуляризации миокарда (РМ) и определить АА возможности Мексикора (М) в комплексном лечении больных ИБС и желудочковыми аритмиями (ЖА) высоких градаций ишемического генеза. У 34 больных в соответствии с клинико-инструментальными и ангиографическими данными была выполнена РМ, а у 20 — вследствие отсутствия клинико-ангиографических показаний к РМ или отказа от ее проведения — была скорректирована и продолжена консервативная терапия, к которой был добавлен М (300 мг/сут). АА эффективность РМ и М оценивалась по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, нагрузочных проб и радионуклидных методов (на фоне лечения М). Было выявлено, что АА эффективность РМ, вне зависимости от вида хирургического вмешательства, высока в ранние сроки после операции (79,4%), а затем снижается в течение 12 месяцев до 55,8%. У пациентов, которым РМ не выполнялась, М также обладал выраженным АА эффектом (75-100%). Таким образом, улучшение миокардиального кровоснабжения и метаболизма отвечает принципам комплексного этиопатогенетического лечения ЖА ишемического генеза.

Ключевые слова: желудочковые аритмии высоких градаций, ишемический генез, комплексное этиопатогенетическое лечение, улучшение миокардиального кровоснабжения и метаболизма, роль Мексикора.

Несмотря на значительный прогресс в медикаментозном и хирургическом лечении, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной внезапной аритмической смерти (ВАС). Это обусловлено тем, что одним из наиболее опасных осложнений ИБС являются различные желудочковые аритмии (ЖА), которые при определенных условиях могут трансформироваться в фибрилляцию желудочков (ФЖ). ЖА высоких градаций (частые одиночные, парные желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК) и неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ)) представляют собой важнейший маркер (и проявление) электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) [4,5,7], хотя до сих пор общепринятого определения электрической нестабильности нет. Вероятность развития ВАС в общей популяции составляет 0,1-0,2%, а при сопутствующей ЖА ишемии миокарда риск ВАС возрастает в десятки раз [9, 14, 31], однако степень риска ВАС у больных ИБС с ЖА неодинакова.

Основываясь на результатах проводимых исследований, наиболее изученными являются желудочковые нарушения ритма при остром инфаркте миокарда (ИМ). В то же время вопрос о прогностической роли ЖА при хронических формах ИБС и сохранной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) остается и по настоящее время открытым.

Для возникновения ЖА требуется сочетание нескольких причин, предрасполагающих к ЭНМ: наличие субстрата (участки гибернирующего миокарда, рубцовые изменения миокарда, диффузный кардиосклероз) и триггерного фактора (дисфункция автономной

нервной системы, транзиторная ишемия миокарда) [45]. В ишемизированном миокарде снижение рН менее 6.0, увеличение интерстициального содержания калия и интрацеллюлярного кальция при сочетании с нейрогуморальными изменениями (локальная аккумуляция катехоламинов) способствуют возникновению электрофизиологических изменений, характеризующихся замедленным проведением, сниженной возбудимостью, пролонгированной рефрактерностью, клеточным разобщением и генерацией спонтанной электрической активности [25,46]. Другие метаболические изменения — накопление свободных жирных кислот (ЖК), образование лизофосфолипидов, снижение глюкозы в миокарде, также может приводить к ЭНМ и развитию нарушений ритма [35].

За последние 50 лет предложено немало классификаций аритмий, в большинстве которых ЖА характеризуются лишь морфо-количественными признаками вне временной связи с клинической ситуацией [23,24,27,30,34]. Так сложилось, что все ЖА при ИБС многими исследователями “a priori” относят к “ишемическим”, несмотря на то, что этиопатогенез ЖА носит многофакторный характер. Поэтому есть и особое мнение — считать истинно ишемическими те ЖА, где доказана четкая временная зависимость возникновения желудочковой эктопии от транзиторной (или обратной) ишемии миокарда [15,37]. Доказательством того, что именно эти аритмии прогностически неблагоприятны, может послужить факт почти 20% случаев ВАС в группе пациентов ИБС и ишемическими ЖА, не получавших адекватной терапии [8,14]. Эти данные вполне

согласуются с результатами других исследователей, которые обнаружили, что у больных ИБС и нагрузочными ЖА летальность была в 3 раза выше, чем у больных без аритмий при физической нагрузке (ФН) [9]. В то же время есть исследования, в которых не было получено убедительных данных о роли транзиторных эпизодов ишемии миокарда в аритмогенезе у больных ИБС [19].

В настоящее время преимущественным скрининговым методом обследования больных с ИБС и ЖА является холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ. В отношении диагностической роли нагрузочных проб при ЖА в отечественной литературе остается неопределенность, продиктованная с одной стороны, укоренившимся мнением о том, что ЖА являются относительным противопоказанием к пробе с ФН [1], а с другой — высказываются большие сомнения о значимости обнаружения ЖЭК при субмаксимальной частоте сердечных сокращений [12]. Однако, немаловажно, что в АСС/АНА рекомендациях по ведению пациентов с ЖА и профилактике ВАС нагрузочная проба у больных с ЖА находится на уровне I класса показаний и ее задачей является как выявление ишемии миокарда, провоцирующей ЖА, так и индуцирование ЖА с оценкой характера ее поведения в ходе стресс-теста, связи с болевым синдромом и транзиторной ишемией. Все перечисленное не так часто удается сделать при ХМ ЭКГ. Таким образом, именно нагрузочная проба, особенно парная фармакологическая, например, с нитроглицерином, может помочь отличить истинно “ишемические” ЖА от “неишемических” у больных ИБС (патент на изобретение № 2280402 Трешкур Т.В. и соавт. “Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца” от 27 июля 2006 г.)

Современные принципы лечения пациентов с ЖА при ИБС, в первую очередь направленные на препятствие прогрессированию структурного заболевания миокарда, лежащего в основе ЖА, включают в себя медикаментозную, в том числе, антиаритмическую (АА) терапию, хирургическую реваскуляризацию миокарда (РМ), радиочастотную катетерную абляцию и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

Как ни странно, в ходе многочисленных исследований, изучающих электрофизиологические механизмы, ответственные за развитие устойчивой ЖТ/ФЖ, ни I, ни III класс АА препаратов не продемонстрировали снижение общей и внезапной смертности у пациентов с высоким риском [20,21,38]. Вероятно, это связано с тем, что АА терапия носит симптоматический характер и не воздействует на причинный фактор аритмий. Идея о том, что в лечении коронарогенных ЖА предпочтение должно принадлежать препаратам, вмешивающимся в фундаментальные биохимические, ишемические, метаболические, фибротические процессы, лежащие в основе ЖА, — бета-блокаторам, статинам,

ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, антагонистам альдостерона, дезагрегантам, препаратам, содержащим полиненасыщенные незаменимые жирные кислоты класса омега-3 — существует достаточно давно. Поэтому все большее внимание уделяется так называемой *upstream-терапии*, или терапии, ориентированной на выявление первопричины аритмии. Так, неоднократно предпринимались попытки использования препаратов, улучшающих обмен веществ в миокарде: начиная от глюкозо-калий-инсулиновой смеси, поляризующей смеси, полиненасыщенных жирных кислот и заканчивая специфическими модуляторами метаболизма, такими как сукцинатсодержащие препараты (мексикор, реамберин), ингибиторы g-бутиробетаин-гидроксилазы (милдронат), производные пиперазина (триметазидин, ранолазин) [2,6,18,29,36]. Так как причина истинно ишемических ЖА у больных ИБС в первую очередь обусловлена каскадом нарушений метаболизма, связанных с ишемией миокарда, то оправданно предполагать, что оптимизация метаболизма кардиомиоцитов, находящихся в условиях гипоксии и образующих очаг аритмогенеза, может привести к изменению его электрофизиологических функций. Одним из немногих метаболических цитопротекторов, показавших АА активность в условиях экспериментальной острой ишемии миокарда, является отечественный препарат Мексикор [2,10,13]. Входящий в состав препарата эмоксипин проявляет мощное антиоксидантное и цитопротекторное действие в отношении клеток миокарда. В митохондриальном матриксе сукцинат вступает в цикл Кребса и, таким образом, Мексикор способствует поддержанию выработки АТФ в процессе окислительного фосфорилирования даже в отсутствие необходимого количества ацетил-КоА, недостаток которого развивается при ишемии. То есть сукцинат придает препарату выраженную антигипоксическую активность Мексикора, “переключая” кардиомиоциты при нарушениях оксигенации с кислородозатратного глюкозного пути энергообеспечения на более экономный, жирнокислотный режим. Кроме того, препятствуя дегенерации NO (благодаря эмоксипину), Мексикор повышает эффективность фармакотерапии стенокардии при сочетанном назначении с нитратами и ингибиторами АПФ. Кроме того, использование Мексикора способствует торможению процессов свободнорадикального окисления, активирующегося при реперфузии ишемизированных тканей, и тем самым защищает их от последствий окислительного стресса.

Наряду с медикаментозной терапией больных ИБС в настоящее время прочные позиции заняло хирургическое лечение заболевания: коронарное шунтирование (КШ) и чрескожные коронарные вмешательства (транскатетерная баллонная коронарная ангиопластика, стентирование) (ЧКВ) [3,42,44]. Вполне обосновано ожидать, что РМ посредством улучшения коронарного кровотока, уменьшения или устранения миокардаль-

ной ишемии и восстановления функции ЛЖ может иметь благоприятный АА эффект, что уже отмечено в ряде работ — снижение частоты и комплексности ЖА, а у некоторых пациентов вплоть до их полного исчезновения после РМ [16, 26, 39, 45].

Тем не менее, влияние РМ на субстрат и триггер аритмии ишемического генеза, АА эффективность РМ и факторы, на нее действующие, до сих пор дискуссионны. Следует обратить внимание на то, что контролируемые клинические исследования с оценкой эффекта РМ на ЖТ и ФЖ не проводились, и в нашем распоряжении находятся лишь противоречивые результаты когортных и пилотных исследований, что подпитывает актуальность дальнейших работ в этом направлении. Так, Berntsen R.F. и соотр. и Manolis A.S. с соотр. показали, что даже жизнеугрожающие ЖА, такие как устойчивая ЖТ и ФЖ, индуцированные при достижении максимально допустимой ФН, которым предшествовала ишемия миокарда, могут быть устранены только с помощью РМ без потребности в применении АА терапии [22, 32]. Однако этому противоречат результаты исследования Rotman B. и коллег, которые изучали динамику ЖА у больных после ЧКВ, КШ, на медикаментозной терапии и не выявили влияния РМ на ЖА [40]. При анализе причин неэффективности РМ, оказалось, что у больных с сохранением ЖА после КШ исходно были более выраженные сегментарные нарушения сократимости ЛЖ, ниже ФВ ЛЖ, а также сохранялась резидуальная ишемия миокарда в ходе пробы с ФН, проведенной в послеоперационном периоде [43]. На противоречия результатов могут влиять и способы определения эффективности метода лечения (по динамике объективных данных в ходе нагрузочных проб, ХМ ЭКГ или по индуцируемости ЖА различных градаций при электрофизиологическом исследовании), и длительность периода наблюдения [22, 32], и категории включенных в исследование больных. Изучая эффективность РМ в отношении излечения ЖА, авторы крайне редко анализировали ее в зависимости от полноты РМ.

Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований среди больных ИБС и ЖА, результаты их как противоречивы, так и не окончательны, а вопрос о клиническом смысле ЖА до сих пор является предметом дискуссии. Проблема ведения пациентов с ЖА, особенно высоких градаций, у больных ИБС, несмотря на достижения в разработке новых АА препаратов, успехи хирургического лечения ИБС, хирургии аритмий и имплантируемых устройств, по-прежнему остается нерешенной и актуальной.

На этапе планирования работы мы выдвинули две гипотезы, касающиеся лечения ЖА ишемического генеза, направленного на устранение или коррекцию главной причины аритмии и, следовательно, отвечающего этиопатогенетическому принципу. С одной стороны, мы предположили, что роль восстановления коро-

нарного кровотока хирургическим методом будет определяющей в лечении ЖА, когда очаг аритмогенеза находится в непосредственной близости к зоне ишемии миокарда. С другой стороны, мы полагали, что улучшение метаболизма в ишемизированной области, в частности, с помощью Мексикора, также может скорректировать главную причину ЖА ишемического генеза у больных, которым РМ не выполнялась. Эффект РМ и Мексикора изучался в разных группах в целях корректной оценки истинных влияний хирургического восстановления коронарного и цитопротекции на ЖА, субстратом и/или триггером которых является ишемия миокарда.

Цель исследования — оценить антиаритмическую эффективность РМ и определить антиаритмические возможности Мексикора в комплексном лечении больных ИБС и ЖА высоких градаций ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование было включено 54 пациента с ИБС, преимущественно со стенокардией напряжения II и III функционального класса (ф.к.) и ЖА высоких градаций ишемического генеза, зарегистрированных при проведении ХМ ЭКГ и/или в ходе нагрузочной пробы, которые составили 2 группы наблюдения.

В I группу вошли 34 человека, которым в соответствии с клиническими данными и результатами неинвазивных методов обследования, было показано проведение коронароангиографии (КАГ) с дальнейшей РМ с помощью того или иного вида хирургического вмешательства (ЧКВ или КШ). Средний возраст пациентов (85% — мужчины) составил $57,1 \pm 9,3$ года. ИМ в анамнезе перенесли 44,1% пациентов, в том числе, 13,3% — с зубцом Q.

II группу составили 20 больных ИБС (65% — мужчины, средний возраст — $49,5 \pm 11,5$ года, ИМ в анамнезе — у 40% пациентов), которым в соответствии с результатами КАГ, особенностями коронарного русла и клинической картиной заболевания РМ не была выполнена либо пациенты от нее отказались. Всем пациентам данной группы к индивидуально подобранной медикаментозной терапии (бета-адреноблокаторы, нитраты, гиполипидемические и антигипертензивные средства, дезагреганты) был добавлен Мексикор в суточной дозе 300 мг, лечение которым продолжалось 2 месяца.

Критериями исключения были стенокардия напряжения и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV ф.к., нестабильная стенокардия, острая стадия ИМ перед операционным вмешательством, аневризма ЛЖ, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, а также терапия витамином В6, триметазидином или милдронатом в течение предшествующего 1 месяца.

Обследование включало общеклинический осмотр, ХМ ЭКГ, нагрузочную пробу (по стандартному протоколу Bruce), эхокардиографию. Следует отметить, что

нагрузочные пробы для подтверждения воспроизводимости результатов исходно проводились дважды: в разные дни, в утренние часы до приема антиангинальных препаратов.

Для больных I группы в соответствии с протоколом исследования плановые визиты осуществлялись до РМ, а затем в послеоперационном периоде: через 2-3 недели, 6 и 12 месяцев.

Пациентам II группы помимо вышеуказанных обследований были выполнены радионуклидные методы исследования (в ФГУ “Российский научный центр радиологии и хирургических технологий” Минздравсоцразвития России): однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) для оценки перфузии и метаболизма миокарда. Исследования проводилось на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (Ecam 71.61 фирмы “Siemens”) и позитронном эмиссионном томографе “Ecat-Exact-47” фирмы “Siemens”. До начала терапии Мексикором всем пациентам выполнялось исследование перфузии миокарда в покое и при ФН. Из них 17 пациентам была выполнена ОФЭКТ с ^{99m}Tc -тетрафосмином и 3 – ПЭТ с ^{13}N -аммонием. Анализ результатов осуществлялся по срезам ЛЖ, выполненным по трем его осям. Топическую оценку проводили в соответствии с 16-сегментарной моделью ЛЖ. Оценка состояния перфузии миокарда выполнялась на основании уровня аккумуляции радиофармакологического препарата (РФП) в миокарде ЛЖ с использованием 4-х балльной шкалы: 1 – нормальная аккумуляция перфузионного РФП (захват РФП более 70% от максимального включения в миокард), 2 – умеренно выраженные дефекты перфузии (от 50% до 70%), 3 – значительно выраженные дефекты перфузии (от 25% до 50%), 4 – перфузионные участки (от 0% до 25%).

ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия (^{11}C -БН) – синтетическим аналогом короткоцепочечной жирной кислоты выполнялась для оценки метаболизма ЖК в миокарде дважды: исходно и на фоне терапии М [11]. Для получения изображения, характеризующего захват ^{11}C -БН миокардом (1-й скан) суммировались кадры от момента окончания прохождения болюса до конца фазы накопления (3-4 минуты от момента введения РФП). Томограммы, отражающие скорость выведения РФП из миокарда (2-й скан) получались суммированием последних кадров (с 21 по 22 минуту от момента введения РФП). Для интерпретации полученных результатов применялся полуколичественный анализ, с помощью которого вычислялся параметр “% выведения РФП”, который косвенно отражает скорость утилизации ЖК в различных участках миокарда. Процент выведения РФП из миокарда представлял собой отношение разности SUV над зоной интереса на 1 скане и SUV над зоной интереса на 2 скане к SUV над зоной интереса на 1 скане выраженный в процентах. Величина SUV

(Standardized Uptake Value, $\text{имп/мКи} \times \text{кг}$) – отношение среднего значения величины накопления РФП в зоне интереса к введенной дозе и массе пациента.

За критерии АА эффективности были приняты: уменьшение числа одиночных ЖЭК при ХМ ЭКГ минимум на 75%, парных ЖЭК – на 90%, эпизодов ЖТ – на 100% [17,41], а также предотвращение индуцирования ЖА высокой комплексности (парных ЖЭК, эпизодов ЖТ) в ходе нагрузочной пробы. Под антиишемической эффективностью подразумевалось повышение толерантности к ФН, отсутствие ангинозного синдрома и ишемических изменений сегмента ST при ХМ ЭКГ и в ходе тредмил-теста.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 7.0. Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов были зарегистрированы ЖА высоких градаций: частые (более 30/час), полиморфные одиночные ЖЭК, парные, полиморфные ЖЭК, пароксизмы ЖТ (по классификации В. Lown, в модификации Ryan, 1975, Myerburg, 1984, 2001). По классификации J.T.Bigger (1984), они относились к потенциально опасным формам ЖА. По данным нагрузочного тестирования и ХМ ЭКГ, у всех пациентов нарушения ритма носили ишемический генез: возникали и/или прогрессировали при нагрузке, сопровождались ишемическими изменениями сегмента ST и ангинозным синдромом. В тех случаях, когда отсутствовали клинико-электрокардиографические признаки ишемии миокарда, а ЖА являлись единственными критериями прекращения пробы с ФН, выполнялась проба с нитроглицерином, которая была положительна.

В I группе при ХМ ЭКГ и в ходе нагрузочной пробы у 26,5% пациентов регистрировались только одиночные ЖЭК (частые, полиморфные), у 23,5% встречались и парные ЖЭК, а у 50%, помимо одиночных и парных ЖЭК, регистрировались пароксизмы неустойчивой ЖТ. При ХМ ЭКГ среднесуточное количество одиночных ЖЭК составило $2528,2 \pm 499,3/\text{сутки}$, парных ЖЭК – $21,4 \pm 15,1/\text{сутки}$, ЖТ – $1,06 \pm 0,07/\text{сутки}$. Встречаемость и количество ЖА различных видов ЖА во II группе представлена в табл. 1. В 61,8% случаев в I группе и в 80% во II-й наблюдались признаки желудочковой парасистолии. Таким образом, у преобладающего числа больных наблюдались ЖА высокой комплексности парасистолической природы.

Во время нагрузочной пробы у всех больных отмечалось возникновение и/или нарастание имеющейся в покое желудочковой эктопической активности, что проявлялось в увеличении количества одиночных, парных ЖЭК и/или появлении пароксизмов неустойчивой ЖТ. При этом в большинстве случаев (в 74,2% в I группе

и в 80,0% — во II-й) нарастание желудочковой эктопии происходило параллельно с увеличением степени выраженности депрессии ST во время ФН, что воспроизводилось при повторных тестах. А в 4 случаях (как в I-й, так и во II группе), когда ЖА высоких градаций (парные ЖЭК или ЖТ) были главной причиной прекращения пробы с ФН и, по сути, опережали другие значимые критерии прекращения теста — клинические или электрокардиографические, выполнялась фармакологическая проба с нитроглицерином. Эффект купирования аритмии, индуцированной нагрузкой нитратами короткого действия, наряду с повышением толерантности к ФН, как уже указывалось и выше, был еще одним аргументом в пользу ишемического происхождения ЖА, так как опосредованный АА эффект нитратов может свидетельствовать в пользу предположения о близости очагов желудочковой эктопической активности и ишемии.

ФВ ЛЖ у больных I группы в среднем составила $55,8 \pm 9,3\%$, при этом у 47,1% пациентов наблюдалась систолическая, а у 12% — диастолическая дисфункция ЛЖ. Во II группе ФВ ЛЖ — $44,7 \pm 3,9\%$, а соотношение больных с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ было сопоставимо с I группой.

По данным КАГ почти у половины больных I группы (55,9%) было выявлено многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла. Принимая во внимание клинические данные и результаты КАГ, были определены показания к проведению того или иного вида хирургического лечения ИБС: 58,8% больных было выполнено ЧКВ, а 41,2% — КШ; полная РМ была достигнута в 61,6% случаев, неполная — в 38,4%. Во II группе однососудистое поражение коронарного русла было выявлено в 65,0% случаев, двухсосудистое — в 20,0%, многососудистое — в 15,0%. РМ не выполнялась вследствие отказа пациентов от операции или особенностей поражения коронарного русла.

После проведения РМ отмечалось снижение комплексности ЖА преимущественно за счет отсутствия у пациентов пароксизмов ЖТ (в 2,5 раза снизилось число больных с пароксизмами ЖТ). Наряду с этим у 3 больных наблюдалось полное подавление желудочковой эктопической активности в раннем (после ЧКВ) и отдаленном (после КШ) послеоперационном периоде.

Что касается количественных изменений ЖА, зарегистрированных при ХМ ЭКГ после РМ, то были получены следующие результаты. В отношении одиночных ЖЭК было выявлено статистически значимое ($p=0,01$) снижение их количества, которое не зависело от вида операции ($p=0,58$). Также была обнаружена тенденция к большему снижению количества одиночных ЖЭК в случаях выполнения полной РМ, чем при неполной. Наименьшее количество парных ЖЭК и пароксизмов ЖТ наблюдалось через 12 месяцев после РМ (и ЧКВ и КШ), хотя это снижение и не достигло статической значимости.

При анализе динамики ЖА в ходе нагрузочного тестирования в послеоперационном периоде, по сравнению с исходными данными, оказалось, что после РМ (как полной, так и неполной) имело место статистически значимое снижение числа больных с индуцируемыми нагрузкой ЖА ($p=0,0001$) и, соответственно, увеличение числа больных с отсутствием ЖА в ходе нагрузки ($p=0,001$). У больных, у которых продолжали индуцироваться ЖА при ФН после РМ, проба с нитроглицерином была положительная, что подтверждало их ишемический генез, несмотря на отсутствие явных признаков ишемии миокарда.

При рассмотрении АА эффективности РМ по сочетанию указанных выше критериев при ХМ ЭКГ и нагрузочных пробах (без учета особенностей количественных и качественных изменений аритмий) было выявлено, что она была высока в раннем послеоперационном периоде (79,4%), при этом после КШ была несколько выше, чем после ЧКВ (87,5% против 75,0%). В остальных случаях имел место только положительный эффект РМ в отношении ишемии миокарда. Через 6 месяцев после операции было отмечено снижение АА эффективности РМ до 64,7%, а через 12 месяцев до 55,8%, что на треть меньше по сравнению с ранним послеоперационным периодом. При этом почти у половины больных, у которых не был достигнут эффект в отношении ЖА, РМ была неполной.

Не исключено, что высокую АА эффективность РМ в раннем послеоперационном периоде и ее постепенное снижение можно объяснить тем, что нагрузочная проба выполнялась только спустя 6 месяцев после операции и, вероятно, поэтому в тот момент эффект РМ полностью не мог быть оценен. Отметим, что по данным литературы у 20–30% пациентов с отсутствием ЖА при ХМ ЭКГ возможность выявить нарушения ритма появляется только при пробе с ФН [7]. В нашем исследовании в ходе нагрузочного теста (по сравнению с ХМЭКГ) более высокие градации ЖА (III–V по Lown) регистрировались в 5–16% случаев.

Почему же не у всех больных с ЖА, в основе возникновения которых лежит транзиторная ишемия миокарда, РМ не всегда имеет благоприятный эффект? В нашем исследовании, включающем коронарогенные ЖА только ишемического генеза, как ни парадоксально, в одних случаях наблюдалась только АА эффективность РМ с сохранением или возобновлением признаков транзиторной ишемии на ЭКГ и болевого синдрома, а в других, наоборот, был достигнут эффект только в лечении ишемии миокарда, но без значимого влияния на ЖА, причем такие ситуации были как при полной, так и неполной РМ. Возможно, в случае неполной РМ была реваскуляризирована именно та артерия, в бассейне которой находился очаг аритмогенеза, а оставшиеся стенозированные артерии сохраняли основу для ишемии миокарда. В случае же полной РМ не исключено, что несмотря на восстановле-

Таблица 1

**Влияние терапии мексикором на частоту встречаемости и количество ишемических
ЖА различной комплексности по результатам ХМ ЭКГ и нагрузочных проб**

Нарушения ритма		До лечения	После лечения	ААЭ	p
Одинокные ЖЭК	количество пациентов, %	20 (100%)	15 (75%)	15 (75%)	< 0,05
	количество в час	189±73,9	67,6±26,1		
Парные ЖЭК	количество пациентов, %	7 (35%)	1 (5%)	6 (95%)	< 0,05
	количество в час	1,14±1,0	0,38±0,37		
Неустойчивая ЖТ	количество пациентов, %	4 (20%)	0 (0%)	4 (100%)	< 0,05
	количество в час	0,25	0		
Полиморфные ЖА	количество пациентов, %	11 (55%)	10 (50%)	0	> 0,05

Примечание: ААЭ — антиаритмический эффект, ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы.

ние кровотока в магистральных артериях, очаг аритмии поддерживается за счет микроваскулярной дисфункции и фокальной ишемии в очень небольших участках, вызванной преартериальной дисфункцией [33], а также, вероятно, вследствие сохранения метаболических изменений или реперфузионного окислительного стресса в кардиомиоцитах. Вероятно, в дальнейшем (при продолжении исследования) с учетом определения локализации очага аритмии в ходе электрофизиологического исследования или методом неинвазивного поверхностного вычислительного картирования и объективизации микроваскулярной дисфункции можно будет глубже понять причины отсутствия положительного влияния РМ на ЖА и в соответствии с этим оптимизировать тактику ведения больных. Необходимо учитывать, что хотя РМ и направлена на устранение лежащей в основе ЖА ишемии миокарда на макро и микрососудистом уровне, ИБС все же со временем неуклонно прогрессирует как с возобновлением прежних очагов аритмогенеза, так и с формированием новых, и, вероятно, именно это прогрессирование заболевания лежит в основе постепенного снижения эффекта РМ как в лечении ишемии миокарда, так и ЖА.

Для того, чтобы оценить эффект цитопротектора Мексикора в лечении ЖА, мы проанализировали динамику желудочковой эктопии на фоне его двухмесячного приема больными ИБС, которым по ряду причин не выполнялась РМ.

До лечения Мексикором большинство больных субъективно нарушения ритма не ощущали, 7 из 20 пациентов указывали, что перебои и сердцебиение сопровождают стенокардию и провоцируются нагрузкой. В конце лечения Мексикором у 3 пациентов значительно уменьшились перебои и сердцебиения, связанные с ФН, 3 — совсем перестали их ощущать.

Результаты ХМ ЭКГ и нагрузочных проб, проведенного до и после лечения Мексикором, представлены в табл. 1. После двухмесячного курса Мексикора был получен статистически значимый АА эффект, заключающийся в снижении количества и комплексности ЖА как при ХМ ЭКГ, так и при ФН ($p < 0,01$).

При исследовании перфузии миокарда у всех пациентов были выявлены обратимые дефекты перфузии, соответствующие зонам стресс-индуцированной ишемии миокарда. У 8 больных с перенесенным ИМ определялись стабильные дефекты перфузии, соответствующие участкам постинфарктного кардиосклероза. При сопоставлении полученных результатов с данными ПЭТ в зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии на I скане наблюдалось снижение захвата ^{11}C -БН по сравнению с участками миокарда, получающими кровоснабжение из ангиографически неизмененных коронарных артерий (интактный миокард). На отсроченных сканах на фоне общего снижения концентрации РФП в сегментах миокарда с нормальной перфузией, нами отмечено замедление выведения радиоактивной метки в участках стресс-индуцированного нарушения перфузии, что объясняется накоплением промежуточных продуктов катаболизма ^{11}C -БН в зоне преходящей ишемии миокарда (рис.1).

На фоне терапии Мексикором аккумуляция и скорость выведения ^{11}C -БН в участках постинфарктного кардиосклероза практически не изменилась, тогда как в сегментах левого желудочка, получающих кровоснабжение из коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами, у всех больных отмечался достоверный прирост % выведения РФП из миокарда, что свидетельствовало об увеличении эффективности энергетического метаболизма в зонах гипоксии на фоне проводимого лечения. При этом у 5 пациентов отмечалось увеличение % выведения ^{11}C -БН из миокарда до значений, аналогичных интактному миокарду, в котором процент выведения РФП достоверно не изменился (рис. 1). Серия рисунков (2А, 2Б, 3А, 3Б) иллюстрирует результаты ПЭТ у пациента с ишемическими ЖА до и после лечения Мексикором.

Итак, наше предположение о том, что одной из причин истинно ишемических ЖА у больных с ИБС является нарушение окислительного метаболизма, связанное с ишемией миокарда, а его коррекция несет положительный АА эффект, получило свое подтвер-

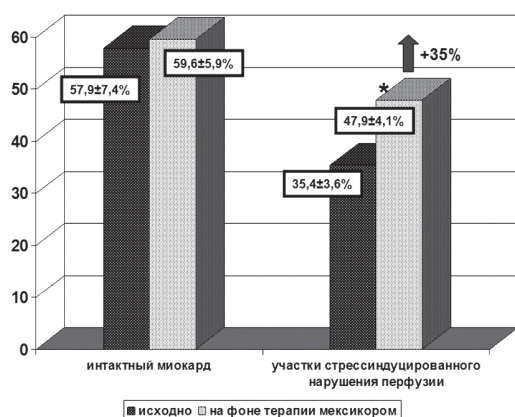


Рис. 1. Динамика среднего значения % выведения РФП из интактного миокарда и участков стресс-индуцированного нарушения перфузии до и после лечения Мексикором.

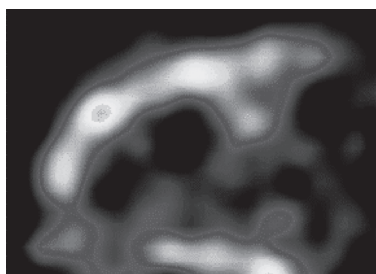


Рис. 2 А. Оценка метаболизма жирных кислот методом ПЭТ с 11С-бутиратом натрия. До лечения Мексикором. 1-й скан, 4-я минута.

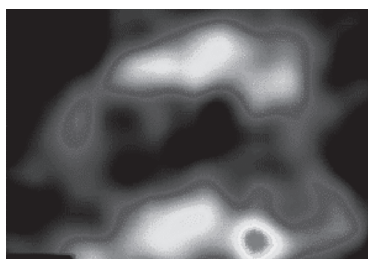


Рис. 2 Б. Оценка метаболизма жирных кислот методом ПЭТ с 11С-бутиратом натрия. До лечения Мексикором. 2-й скан, 21-я минута. Отмечается фиксированный дефект накопления РФП в области в верхушечном сегменте нижней стенки.

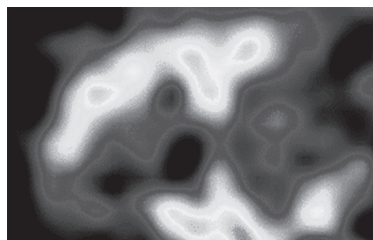


Рис. 3 А. Оценка метаболизма жирных кислот методом ПЭТ с 11С-бутиратом натрия. На фоне лечения Мексикором. 1-й скан, 4-я минута. Отмечается улучшение окислительного метаболизма миокарда.

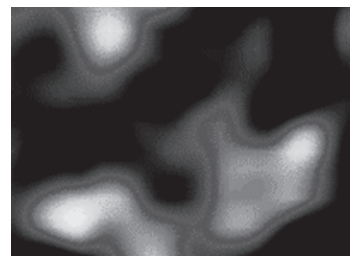


Рис. 3 Б. Оценка метаболизма жирных кислот методом ПЭТ с 11С-бутиратом натрия. На фоне лечения Мексикором. 1-й скан, 21-я минута. Наблюдается увеличение скорости выведения РФП из миокарда.

ждение. Как известно, в основе аритмогенеза при гипоксии лежит внутриклеточная аккумуляция недоокисленных продуктов катаболизма ЖК, образующихся вследствие замедления процессов бета-окисления и цикла трикарбоновых кислот. Участки хронической ишемии миокарда характеризуются эпизодами “ишемия-реперфузия”, периодичность которых зависит от степени нарушения коронарной микроциркуляции. При этом свободные радикалы кислорода, образующиеся в период реперфузии ишемизированного участка миокарда, оказывают ингибирующее действие на метаболизм за счет повреждения митохондриальных мембран и ферментативных систем, участвующих в б-окислении [28]. О положительном влиянии терапии Мексикором на метаболизм ЖК в миокарде, сопровождающемся АА эффектом в отношении ишемических ЖА у больных ИБС, свидетельствуют результаты ПЭТ миокарда до и после лечения Мексикором (увеличение скорости захвата РФП и увеличение скорости выведения РФП из миокарда (улучшение перфузии) в участках гипоксии. При этом, если эффект стандартной антиангинальной терапии в отношении ишемических ЖА был опосредованным и кратковременным (отмена антиангинальной терапии приводила к возобновлению аритмии), то АА влияние Мексикора казалось более стойким.

Таким образом, описанное патогенетическое направление лечения ишемических ЖА, заключающееся в улучшении миокардиального кровообращения и метаболизма, не лишено оснований и может выступать как в качестве первичной профилактики ВАС (в нашем исследовании за период наблюдения не было ни одного летального случая), так и уменьшить группу больных, которым показан пожизненный прием АА препаратов с их нередким как проаритмогенным эффектом, так и эффектом “ускользания”. Кроме того, учитывая постепенное снижение АА эффективности РМ, Мексикор за счет его антиоксидантных свойств и улучшения энергетического обмена в миокарде, вполне обоснованно может рассматриваться как один из компонентов возможных направлений лечения ЖА ишемического генеза, сохраняющихся или возобновившихся после хирургического лечения ИБС.

Выводы

1. Антиаритмическая эффективность РМ у больных ИБС и ЖА высоких градаций ишемического генеза высока в ранние сроки после операции (79,4%) и постепенно снижается в течение 12 месяцев до 55,8%. При этом она значимо не зависит от вида хирургического вмешательства.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: Медэкспресс. 2003. С.109, 122-123.
2. Бойцов С.А. Цитопротективная терапия при воспалительных заболеваниях миокарда // ФАРМиндекс-Практик. 2003. Выпуск 5. С.5-21.
3. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г., Стрижакова Л. Л. Перспективы развития сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. № 1. С. 3-7.
4. Гришаев С.Л. Электрическая нестабильность миокарда у больных ишемической болезнью сердца: особенности клинико-инструментальной диагностики и прогнозирование течения// Автореферат д.м.н., Санкт-Петербург. 2006.
5. Дощицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии // Российский кардиологический журнал. 1999. №1. С. 46-51.
6. Котляров А.А., Сернов Л.Н. Особенности комбинированного применения Мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте// Российский кардиологический журнал. 2003. №5. С.77-83.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: "Фолиант", 2004. С. 17, 226-227.
8. Кушаковский М.С., Трешкур Т.В. Желудочковая парасистолия как фактор риска развития угрожающих аритмий у больных

2. Включение Мексикора в комплексную терапию больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения, оптимизирует энергетический обмен ишемизированного миокарда. Мексикор обладает выраженным антиаритмическим эффектом в отношении желудочковых нарушений ритма ишемического генеза.

- ишемической болезнью сердца // Матер. 1-й Северо-западной конференции по проблеме внезапной смерти. СПб. 1996. С.84.
 9. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. М.: "Медицина", 1985.
 10. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II). ФАРМиндекс-Практик. 2004. В.7., С. 48-63.
 11. Рыжкова Д.В. Применение позитронной эмиссионной томографии миокарда с ПС-бутиратом натрия для диагностики ишемической болезни сердца и определения жизнеспособности дисфункционалирующего миокарда // Автореф. канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2002.
 12. Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6, №14. С. 896-907.
 13. Сыренский А.В., Галагудза М.М., Егорова Е.И. и соавт. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2008. Т. 94, № 10. С. 1171-1180.
 14. Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий// Вестник Аритмологии. 2002. № 30. С. 31-39.
- С остальными литературными источниками (15-46) можно ознакомиться — cardio.nauka@yandex.ru

Abstract

This study was aimed at the assessment of antiarrhythmic (AA) effectiveness of myocardial revascularisation (MR), as well as the evaluation of the Mexicor (M) role in the complex management of coronary heart disease (CHD) patients with high-grade ischemic ventricular arrhythmia (VA). In total, 34 patients underwent MR, based on the clinical, instrumental, and angiographic indications. Another 20 patients, who refused MR, or did not have clinical and angiographic indications for it, received conservative treatment, with an addition of M (300 mg/d). AA effectiveness of MR and M was assessed during Holter ECG monitoring, stress tests, and radionuclide examination.

MR effectiveness, regardless of the intervention type, was maximal in the early post-surgery period (79,4%) and decreased later, reaching 55,8% after 12 months. In patients who did not undergo MR, M therapy demonstrated good AA effectiveness (75-100%). Therefore, the restoration of coronary circulation and myocardial metabolism agrees with the principles of complex etiopathogenetic treatment of ischemic VA.

Key words: High-grade ventricular arrhythmia, ischemic genesis, complex etiopathogenetic treatment, improvement of myocardial circulation and metabolism, role of Mexicor.

Поступила 09/06 – 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: meinvt@mail.ru

[Трешкур Т.В. (*контактное лицо) — к.м.н., зав.лабораторией электрофизиологии сердца ФГУ, доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, Татаринова А.А. — науч. сотрудник лаборатории электрофизиологии сердца, Пармон Е.В. — ведущий науч. сотрудник лаборатории электрофизиологии сердца, к.м.н., директор научно-образовательного центра ФГУ, Рыжкова Д.В. — д.м.н., зав. НИЛ ядерной кардиологии, Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корр.РАМН, директор ФГУ, зав. кафедрой факультетской терапии СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова].

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ L-КАРНИТИНОМ ПРИ ПЕРЕДНЕМ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

G. Tarantini¹, D. Scrutinio², P. Bruzzi³, L. Boni³, P. Rizzon⁴, S. Illiceto¹

Кардиологическое отделение Торакальных и Сосудистых исследований, Университет Падуи¹, Падуя; Кардиологическое отделение “S. Maugeri Foundation”, IRCCS², Бари; Отделение клинической эпидемиологии и клинических исследований, Национальный институт исследования опухолей³, Генуя; Кардиологический институт Бари⁴, Италия

Резюме

Известно, что терапия L-карнитином у пациентов с передним острым инфарктом миокарда (ОИМ) обладает протективным действием в отношении ремоделирования левого желудочка. Целью данного исследования была оценка влияния терапии L-карнитином на показатели смертности и частоты развития сердечной недостаточности у больных с передним ОИМ.

Исследование CEDIM 2 являлось многоцентровым рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым клиническим испытанием, выполненным у больных с передним ОИМ. Запланированное число участников составляло 4000. Исследование было прекращено досрочно вследствие меньшей, чем ожидалось, скорости набора пациентов. В целом, в исследование были включены 2330 больных. Основной комбинированной конечной точкой являлась частота развития сердечной недостаточности либо летального исхода в течение 6 месяцев. Дополнительной конечной точкой являлась смертность в течение 5 дней.

В течение 6 месяцев наблюдения частота основной конечной точки в группах L-карнитина и плацебо достоверно не различалась (9,2% против 10,5% соответственно; $p=0,27$). Среди больных, принимавших L-карнитин, наблюдалось снижение смертности в течение 5 дней (отношение рисков (ОР) = 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37-0,98; $p=0,041$).

В исследовании CEDIM 2 терапия L-карнитином приводила к снижению показателей ранней смертности (дополнительная конечная точка) у больных с передним ОИМ. Через 6 месяцев от момента рандомизации в группе L-карнитина не наблюдалось достоверного снижения риска смерти либо сердечной недостаточности (основная конечная точка).

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; инфаркт миокарда; фармакотерапия, метаболическая протекция.

Терапия, направленная на поддержание жизнеспособности ишемизированного миокарда, ограничение размера зоны инфаркта и замедление прогрессирования дилатации левого желудочка (ЛЖ), не только способствует сохранению глобальной сократимости ЛЖ, но и снижает смертность и частоту развития сердечной недостаточности у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ). В настоящее время эти терапевтические цели достигаются за счет тромболиза либо первичной транслюминальной коронарной ангиопластики, а также блокады бета-адренорецепторов и ингибирования ангиотензин-превращающего фермента [1-4]. Тем не менее, несмотря на успехи реваскуляризации и снижающей нагрузку на ЛЖ медикаментозной терапии, показатели смертности у больных с ОИМ остаются высокими. Продолжается активный поиск дополнительных методов лечения, направленных на сохранение жизнеспособности миокарда, замедление прогрессирования дисфункции ЛЖ и улучшение выживаемости после ОИМ.

Метаболическая протекция ишемизированного миокарда способна уменьшать выраженность неблагоприятных

эффектов ишемии и реперфузии, что обуславливает дополнительные клинические преимущества этого терапевтического подхода у пациентов с ОИМ [5-8].

Карнитин (L-карнитин) является природным соединением, которое играет существенную роль в энергообразовании клетки на митохондриальном уровне. Известно, что карнитин препятствует индуцированному ишемией повышению концентрации длинноцепочечных жирных кислот и, тем самым, ограничивает их токсический эффект ухудшающий функционирование клеток [9]. Было показано, что как в ишемизированном, так и в инфарктированном миокарде отмечается быстрое снижение запасов карнитина [10], и что назначение карнитина положительно влияет как на механические, так и на электрические свойства миокарда [11-16]. Кроме того, в многоцентровом рандомизированном исследовании CEDIM [17] было продемонстрировано, что назначение L-карнитина препятствует прогрессированию ремоделирования ЛЖ у пациентов с передним ОИМ. В течение года после развития ОИМ у участников исследования CEDIM наблюдалось достоверное

уменьшение прогрессирования дилатации ЛЖ. С учетом благоприятного влияния L-карнитина на электрические и механические свойства миокарда, а также более медленного прогрессирования ремоделирования ЛЖ при приеме L-карнитина, нами было высказано предположение, что терапия L-карнитином способна улучшать клинический статус и показатели выживаемости у больных с передним ОИМ. Целью многоцентрового исследования CEDIM 2 было изучить, насколько оправдано это предположение.

Методы

Данное многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование было выполнено на базе 153 клинических центров. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами каждого из участвующих центров. Перед включением в исследование у каждого участника было получено информированное согласие.

Участники исследования

Критериями включения в исследование были следующие признаки: типичная боль в грудной клетке продолжительностью не менее 30 минут, не купируемая при сублингвальном либо внутривенном назначении нитратов; развитие симптомов ОИМ в течение 12 часов, пред-

шествовавших рандомизации; сохраняющийся подъем сегмента ST на $\geq 0,2$ мВ в двух и более соседних грудных отведениях. Критерии исключения при госпитализации включали: возраст старше 80 лет; поражение клапанов сердца; гипертрофическую кардиомиопатию; врожденные пороки сердца; заболевания почек и печени с тяжелым клиническим течением; иные тяжелые заболевания, потенциально ограничивающие продолжительность жизни пациентов; географические и другие факторы, затрудняющие участие в исследовании; участие в иных клинических испытаниях; алкоголизм; беременность и лактация; отказ от предоставления информированного согласия на участие в исследовании.

Дизайн исследования

При поступлении в кардиологическое отделение пациенты рандомизировались в отношении приема L-карнитина либо плацебо. L-карнитин назначался внутривенно, в суточной дозе 9 г в течение первых 5 дней. В течение последующих 6 месяцев препарат принимался перорально в суточной дозе 4 г. В каждом из клинических центров L-карнитин или плацебо назначались как дополнение к стандартной терапии. Рандомизация выполнялась централизованно и была стратифицирована лишь по одному признаку — клиническому центру. Сопоставимый объем групп

Элькар®

левокарнитин

**Энергетическая
реанимация
клеток**

- Повышает устойчивость и нормализует функции миокарда в условиях ишемии
- Снижает смертность и риск сердечной недостаточности у инфарктных больных
- Эффективен для профилактики аневризмы левого желудочка после ИМ



ФОРМА ВЫПУСКА:

- раствор для инъекций
100 мг/мл
- раствор для приема внутрь
300 мг/мл



ПИК-ФАРМА
www.pikfarma.ru

Таблица 1

Исходные демографические и клинические характеристики участников исследования

	Группа плацебо (n=1161)	Группа L-карнитина (n=1168)
Возраст, лет	61,4±0,31	61,1±0,32
Мужчины (%)	913 (78,6)	919 (78,7)
Сахарный диабет в анамнезе (%)	197 (16,9)	189 (16,2)
Гипертензия в анамнезе (%)	480 (41,4)	479 (41)
Курение (%)	497 (42,8)	537 (46)
Гиперхолестеринемия в анамнезе (%)	395 (34)	397 (34)
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)	110 (9,5)	93 (8)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе (%)	23 (2,0)	12 (1,5)
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе (%)	110 (9,5)	93 (8,1)
Класс по Killip (%)		
I	987 (85)	993 (85)
II	139 (12)	128 (11)
III-IV	35 (3)	47 (4)
Время от развития клинической симптоматики до начала фазы терапии, часы	5,3±0,1	5,26±0,11

Примечание: различия между группами рандомизации не были статистически значимыми.

L-карнитина и плацебо в каждом из клинических центров достигался за счет выполнения рандомизации в блоках различной длины.

Врачи-исследователи получали информацию о рандомизации по телефону с помощью компьютерной программы, которая была доступна круглосуточно 7 дней в неделю. Программа исходного обследования пациентов включала сбор анамнеза, общее физикальное обследование, обследование сердечно-сосудистой системы и сбор данных об ОИМ. Последующие визиты в клинику выполнялись через 1, 2, 3, 4 и 6 месяцев от включения в исследование.

Конечные точки

Основной комбинированной конечной точкой исследования была частота развития сердечной недостаточности либо смерти от любых причин в течение 6 месяцев наблюдения. Оценка наличия признаков сердечной недостаточности выполнялась не ранее, чем через 4 дня от включения в исследование. Критериями сердечной недостаточности были (1) одышка, хрипы в легких, рентгенологические признаки застоя в малом круге кровообращения в сочетании с одним из следующих параметров: (2) эхокардиографические признаки систолической дисфункции ЛЖ — фракция выброса ЛЖ $\leq 0,40$ (метод Симпсона) или индекс подвижности стенки ЛЖ $\leq 1,2$ [18], либо (3) потребность в назначении сердечных гликозидов, диуретиков и/или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, а также необходимость увеличения доз этих препаратов, если они были назначены ранее в связи с сердечной недостаточностью. Решение о наличии сердечной недостаточности принималось экспертным комитетом в составе трех врачей-кардиологов, которые не знали о том, к какой группе рандомизации относился пациент. Оценка

рентгенологических и эхокардиографических признаков сердечной недостаточности также выполнялась слепым методом. В случае разногласий экспертное решение принималось коллегиально. Дополнительной конечной точкой было влияние терапии L-карнитином на смертность в течение 5 дней. Лишь для двух участников исследования отсутствовала информация о жизненном статусе через 5 дней от начала исследования.

Размер выборки

Ожидалось, что включение 4000 пациентов и их последующее наблюдение в течение 6 месяцев обеспечит мощность исследования не менее 90% и позволит выявить относительное снижение частоты основной конечной точки на 20% (с 20% до 16%) в группе L-карнитина по сравнению с плацебо (уровень значимости 0,05 для двустороннего критерия).

Статистический анализ

Анализ данных был выполнен в группах рандомизации (intention-to-treat). Основным анализ данных включал сравнение 6-месячных кривых выживаемости Каплана-Мейера, отражавших кумулятивную частоту сердечной недостаточности либо смерти от любых причин с помощью однофакторного лог-ранк теста. При дополнительном анализе данных аналогичный метод применялся для оценки иных конечных точек и/или иных временных промежутков. Кроме того, с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса оценивалась частота развития комбинированной конечной точки либо смерти от любых причин с целью устранения возможного несоответствия между группами вмешательства в отношении изучаемых независимых переменных, а также для выявления статистического взаимодействия

вия между характером терапии и теми или иными прогностическими факторами. В регрессионную модель были включены следующие независимые переменные: группа рандомизации (L-карнитин либо плацебо); возраст (5 возрастных групп: до 50 лет, 50-60, 60-65, 65-70 и старше 70 лет); гипертензия в анамнезе; сахарный диабет в анамнезе; частота сердечных сокращений; систолическое артериальное давление; диастолическое артериальное давление; класс сердечной недостаточности по Killip (I либо >I); время от развития клинической симптоматики до госпитализации (3 группы — до 3 часов, 4-6 часов и более 6 часов). Наличие значимого взаимодействия между группой вмешательства и прогностическими факторами выявлялось с помощью включения соответствующих параметров взаимодействия в статистическую модель. Все значения p соответствовали двусторонним критериям значимости. Поскольку для всех изученных прогностических факторов не было выявлено статистического взаимодействия с группой вмешательства, и результаты многофакторного анализа были близки к данным, полученным в ходе однофакторного анализа, ниже представлены лишь результаты многофакторного анализа.

Промежуточный анализ данных

Промежуточный анализ данных не был запланирован заранее. Тем не менее, к июлю 2002 г. число рандомизированных пациентов было менее 2300, что свидетельствовало о недостаточно быстром наборе участников исследования. В связи с этим, Рабочей Группой исследования была рассмотрена возможность досрочного прекращения клинического испытания. Поскольку это решение требовалось принять на основании объективных данных, был выполнен промежуточный анализ полученных результатов. Целью этого анализа была основанная на промежуточных результа-

тах оценка вероятности того, что при продолжении набора участников и достижении запланированного объема выборки могут быть выявлены достоверные различия между группой активного вмешательства и группой плацебо. В отличие от стандартных методов промежуточного анализа, эта методика оценки “условной мощности исследования” (“conditional power”, [19]) не требует поправки уровней значимости: исследование прекращается досрочно лишь при высокой вероятности отрицательных результатов. Во избежание нарушения слепого сбора информации у продолжавших наблюдение больных, в анализ вошли лишь данные 2047 пациентов, включенных в исследование до 31-го июля 2001 г.

К 31-му августа 2002 г. было зарегистрировано 206 клинических событий, в том числе 107 в группе плацебо и 99 в группе карнитина (6-месячная кумулятивная частота 10,5% и 9,7% соответственно; $p=0,54$). Относительное снижение частоты основной конечной точки на 8% в группе L-карнитина не позволяло окончательно опровергнуть гипотезу о снижении частоты конечной точки на 20%. Тем не менее, анализ условной мощности исследования продемонстрировал крайне низкую вероятность выявления статистически значимого благоприятного эффекта L-карнитина, даже при существенном увеличении объема выборки. В частности, для достижения мощности исследования близкой к 80% было необходимо добиться объема выборки свыше 5600 больных. Таким образом, с учетом результатов промежуточного анализа данных (отсутствие статистически значимого влияния терапии L-карнитином на частоту комбинированной конечной точки), снижающихся темпов рандомизации и невозможности набора более 3000 пациентов в ограниченные сроки, Рабочей Группой было принято решение о досроч-

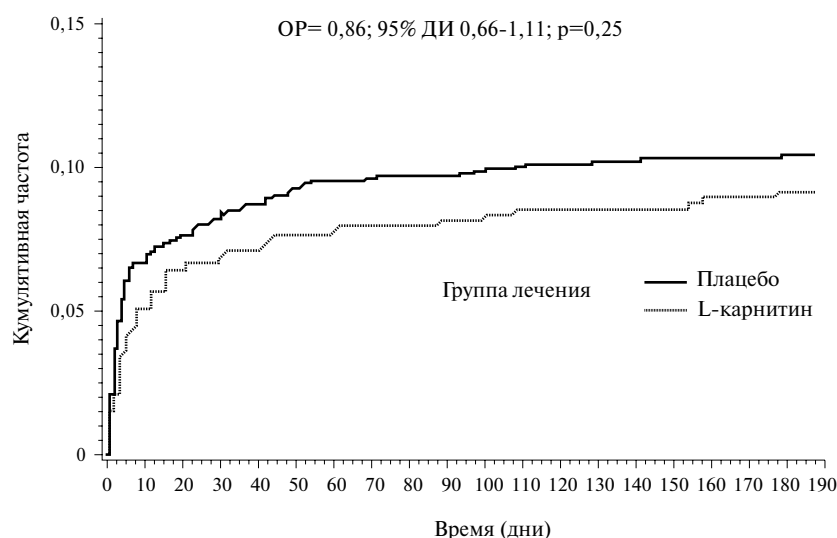


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана-Мейера: кумулятивная частота основной комбинированной конечной точки (смерть от любых причин либо сердечная недостаточность) в группах L-карнитина и плацебо на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Таблица 2

Внутригоспитальная терапия

	Группа плацебо (n=1161)	Группа L-карнитина (n=1168)
Тромболизис (%)	893 (76,9)	911 (78,0)
Аспирин (%)	1058 (91)	1065 (91,2)
Другие антиагреганты (%)	200 (17,2)	222 (19)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (%)	917 (78,9)	920 (78,8)
Бета-блокаторы (%)	799 (68,8)	786 (67,3)
Гепарин (%)	779 (67)	769 (65,8)
Нитраты (%)	1009 (86,8)	1015 (86,9)
Сердечные гликозиды (%)	74 (6,4)	60 (5,1)
Диуретики (%)	424 (36,5)	417 (35,7)
Антагонисты кальция (%)	91 (7,8)	88 (7,5)
Чрескожное коронарное вмешательство (%)	138 (11,9)	127 (10,9)
Аорто-коронарное шунтирование (%)	6 (0,5)	6 (0,5)
Статины (%)	900 (77,5)	899 (76,9)

Примечание: различия между группами рандомизации не были статистически значимыми.

ном прекращении исследования. После того, как Рабочая Группа остановила набор новых участников (см. Результаты), слепая фаза исследования была прекращена (15-го декабря 2002 г.). К этому времени в исследование было включено 2300 больных. В мае 2003 г. данные о выживаемости пациентов со сроком наблюдения менее 6 месяцев были обновлены путем контакта с лечащими врачами либо муниципалитетами по месту жительства участников. Анализ данных выполнялся с помощью статистического пакета SPSS 9.0.

Результаты

В целом, в исследование вошли 2330 пациентов (1168 в группе L-карнитина и 1162 в группе плацебо). Набор больных осуществлялся на базе 153 клинических центров с 24-го июня 1997 г. по 15-е декабря 2002 г. В одном из центров был рандомизирован лишь один пациент (группа плацебо), который в последующем отказался от продолжения участия в исследовании. Исходные данные и результаты наблюдения для этого пациента были исключены из анализа. Обе группы рандомизации были сопоставимы по исходным параметрам. Демографические и клинические характеристики участников исследования представлены в табл. 1. Среди участников преобладали мужчины (78%); средний возраст больных составлял 61 год. У 8,8% пациентов в анамнезе имелся ранее перенесенный инфаркт миокарда, и у 10,5% ранее была выполнена коронарная реваскуляризация — аорто-коронарное шунтирование (8,8%) либо чрескожная коронарная ангиопластика (1,7%). Шестнадцать больных страдали сопутствующим сахарным диабетом, 44% были курильщиками, у 41,1% и 34% в анамнезе выявлялись артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия соответственно. У 14,9% больных класс сердечной недостаточности по Killip был не ниже II. Среднее время от развития клинической симптоматики до начала вмешательства

составляло 5,3 часа в обеих группах. Описание внутрибольничной терапии представлено в табл. 2. Следует отметить, что тромболизис был выполнен у 77,4% больных, 79% получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, и 68% принимали бета-блокаторы.

В течение 6 месяцев наблюдения частота основной комбинированной конечной точки (развитие сердечной недостаточности либо смерть от любых причин) достоверно не различалась между группами L-карнитина и плацебо ($p=0,27$). Соответствующие кривые кумулятивной частоты основной конечной точки представлены на рис. 1.

При дифференцированной оценке эффективности терапии L-карнитином у пациентов с I и II-IV классом сердечной недостаточности по Killip ($n=1980$ и 349, соответственно) было обнаружено, что у больных с I классом благоприятное действие приема карнитина ($ОР=0,83$; ДИ — 0,60-1,13; $p=0,20$) выражено сильнее, чем у участников со II-IV классом ($ОР=1,0$; 95% ДИ — 0,63-1,59; $p=0,99$).

Согласно результатам многофакторного анализа, достоверными предикторами 6-месячной частоты основной комбинированной конечной точки являлись следующие показатели: сахарный диабет в анамнезе ($p<0,001$); гиперхолестеринемия в анамнезе ($p=0,005$); ИМ в анамнезе ($p=0,001$); аорто-коронарное шунтирование в анамнезе ($p=0,001$); возраст ($p<0,001$); класс сердечной недостаточности по Killip при госпитализации ($p<0,001$). По данным многофакторного анализа, ОР для группы рандомизации (L-карнитин либо плацебо) составило 0,87; ДИ — 0,67-1,13; $p=0,31$).

Анализ показателей смертности

В течение 6 месяцев наблюдения умерло 142 пациента: 75 в группе плацебо и 67 в группе L-карнитина. Кумулятивная 6-месячная частота

Таблица 3

Кумулятивная смертность в течение различных периодов времени от момента рандомизации

Дни	Группа плацебо		Группа L-карнитина		Отношение рисков (95% ДИ)	p
	n	%	n	%		
0-5	44	3,8	27	2,3	0,61 (0,37-0,98)	0,041
0-7	46	4,0	31	2,7	0,66 (0,42-1,05)	0,083
0-15	50	4,3	42	3,6	0,83 (0,54-1,26)	0,396
0-30	59	5,1	47	4	0,78 (0,53-1,16)	0,234
0-60	66	5,7	55	4,7	0,82 (0,56-1,18)	0,305
0-90	68	5,9	59	5,1	0,85 (0,60-1,22)	0,412
0-180	75	6,5	67	5,7	0,88 (0,63-1,24)	0,489

смерти составила 6,5% и 5,7% соответственно; снижение смертности на 12% в группе L-карнитина не было статистически значимым ($p=0,48$). При этом межгрупповые различия по частоте смерти были наиболее выражены в ранние сроки после рандомизации (табл. 3).

Частота дополнительной конечной точки (смертность в течение 5 дней после рандомизации) достоверно снижалась в группе L-карнитина (OR= 0,61; ДИ – 0,37-0,98; $p=0,041$) (табл.3). Снижение показателей смертности в период с 7-го по 180-й день

наблюдения было сопоставимым в обеих группах вмешательства (табл. 3).

Частота развития побочных эффектов не различалась между группами L-карнитина и плацебо. Ни в одной из групп не были зарегистрированы случаи досрочного прекращения участия в исследовании вследствие развития побочных эффектов. Подавляющее большинство тяжелых побочных эффектов было обусловлено прогрессированием основного заболевания либо его осложнениями. Частота побочных эффектов, не связанных с основным заболеванием, была сопоставимой в обеих группах вмешательства.

Обсуждение

В экспериментальных и клинических исследованиях было убедительно показано, что на фоне сохраняющейся ишемии миокарда зона некроза постепенно распространяется на всю толщину стенки желудочка [20-21] и что сохранение жизнеспособности миокарда и поддержание функции ЛЖ являются основными детерминантами выживаемости после ОИМ [22].

Тем не менее, несмотря на существенные успехи медикаментозной и интервенционной терапии, показатели смертности у пациентов с ОИМ остаются высокими. Это связано не только с организационными аспектами обеспечения минимального интервала от начала трансмуральной ишемии до реваскуляризации, но и с отрицательными эффектами реперфузионного повреждения миокарда. Реперфузионное повреждение в той или иной степени ослабляет положительное влияние восстановления кровотока в ишемизированном миокарде [23].

Таким образом, “идеальная” стратегия терапии должна быть направлена на достижение следующих целей: (1) сокращение временного интервала от развития синдрома боли в грудной клетке до реваскуляризации; (2) протекция ишемизированного миокарда до момента реперфузии; (3) защита миокарда от реперфузионного повреждения. Последние две цели могут быть достигнуты при медикаментозной терапии, направленной на протекцию миокарда как во время ишемии, так и в фазу реперфузии [24]. Способность метаболической терапии обеспечить

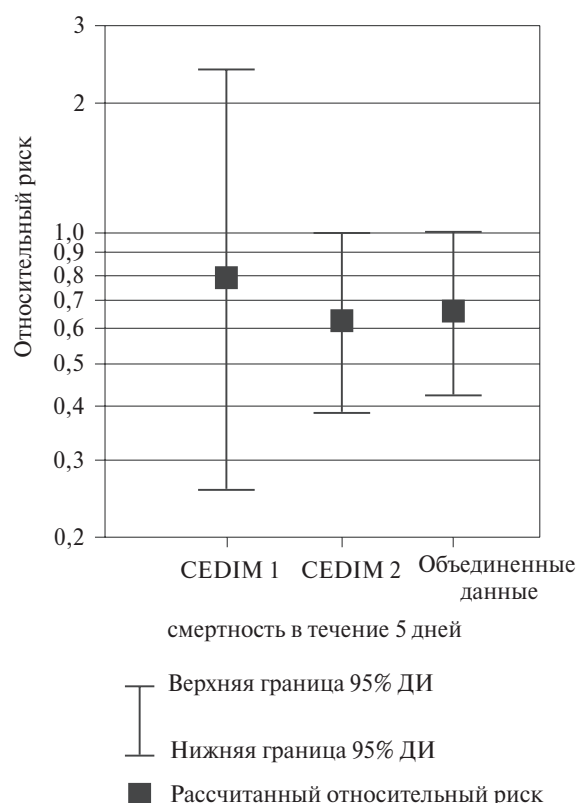


Рис. 2. Снижение относительного риска смертности к 5 дню от момента рандомизации, рассчитанное на основании результатов исследований CEDIM 1, CEDIM 2 и анализа объединенных данных этих исследований. ДИ – доверительный интервал.

достижение этих целей подтверждается результатами экспериментальных и клинических исследований, продемонстрировавших благоприятные клинические и функциональные эффекты метаболических препаратов [23].

Цели и результаты клинических исследований CEDIM 1 и CEDIM 2

При ОИМ отмечается быстрое повышение плазменных уровней свободных жирных кислот, что оказывает токсическое действие на ишемизированный миокард и приводит к усилению мембранного повреждения, клеточному отеку, компрессии микрососудов, аритмиям, метаболической недостаточности и прогрессирующему нарушению функции миокарда [25]. Карнитин является основным фактором, регулирующим обмен жирных кислот в митохондриях. На фоне персистирующей ишемии миокарда наблюдается быстрое истощение запасов карнитина [25]. Благоприятное механическое действие при назначении карнитина обусловлено ограничением размеров зоны инфаркта [26], более быстрым восстановлением функции миокарда в постишемический период [27] и уменьшением выраженности ремоделирования ЛЖ после ОИМ [28]. Целью исследования CEDIM 1 было изучение влияния острого и длительного назначения L-карнитина на ремоделирование ЛЖ у пациентов с впервые развившимся передним ОИМ [17]. Согласно результатам этого многоцентрового клинического испытания, у пациентов, принимавших L-карнитин в сочетании со стандартной терапией, прогрессирующее увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения было достоверно менее выраженным, чем в группе плацебо. Известно, что увеличение конечно-систолического объема является важным предиктором выживаемости после ОИМ [22] и что терапия, направленная на предупреждение прогрессирования ремоделирования ЛЖ, эффективно снижает смертность у пациентов с передним ОИМ. С учетом этих данных, нами было решено изучить клинические эффекты терапии L-карнитином при ОИМ. В исследовании CEDIM 2 отмечалось статистически недостоверное снижение частоты основной комбинированной конечной точки (6-месячная частота развития сердечной недостаточности либо летального исхода) на 14% при приеме L-карнитина. Поскольку вероятность выявления положительного эффекта активной терапии была низкой (отчасти вследствие меньшей, чем ожидалось, частоты конечных точек и медленного набора участников), было решено прекратить включение больных в исследование досрочно, без достижения целевого объема выборки (4000 пациентов). По нашему мнению, заслуживает внимания эффект терапии L-карнитином в отношении частоты дополнительной конечной точки. В частности, у пациентов, которым L-карнитин

назначался внутривенно, наблюдалось достоверное снижение смертности в течение 5 дней (27 смертей, по сравнению с 44 смертями в группе плацебо; ОР = 0,61; 95% ДИ — 0,37-0,98; $p=0,041$). Межгрупповые различия этих показателей были наиболее выражены в острую фазу ИМ; начиная с 7-го дня и до окончания периода наблюдения, уровни смертности были сопоставимы в обеих группах вмешательства. Эти результаты заставили нас повторно проанализировать данные исследования CEDIM 1, в котором изучалось влияние терапии L-карнитином на постинфарктное ремоделирование ЛЖ. Следует отметить, что временные особенности и характер снижения смертности в исследовании CEDIM 1 были сходными с таковыми в исследовании CEDIM 2. При объединении результатов этих двух исследований с использованием стандартных методов мета-анализа было подтверждено благоприятное влияние L-карнитина на показатели смертности в ранний постинфарктный период (рис.2).

Метаболическая терапия при остром инфаркте миокарда: механизмы действия и клиническое значение.

Результаты исследования CEDIM 2 соответствуют данным, полученным в ходе исследования GIK у пациентов после первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики [8]. Так же, как и в исследовании CEDIM 2, снижение смертности у участников исследования GIK, получавших глюкозо-инсулин-калиевую смесь, наблюдалось в первые 5 дней. Эти благоприятные функциональные и клинические эффекты метаболической терапии, по всей видимости, обусловлены ограничением прогрессирования локальной и глобальной дискинезии ЛЖ при ишемическом повреждении миокарда. Положительные эффекты метаболической терапии при ОИМ не ограничиваются протекцией ишемизированного миокарда в острую фазу ишемии и реперфузии, но также включают уменьшение нагрузки на неинфартированный миокард желудочков. В экспериментальной модели инфаркта миокарда (лигирование передней нисходящей ветви и 50%-ный стеноз огибающей ветви левой коронарной артерии), соответствующей клиническому ОИМ при мультисосудистой коронарной патологии, было показано, что метаболическая терапия (введение глюкозо-инсулин-калиевой смеси) способствует сохранению функции жизнеспособного, не инфарктированного миокарда, предупреждает нарушение глобальной сократимости ЛЖ и предотвращает прогрессирование левожелудочковой недостаточности [29].

Ограничения исследования CEDIM 2

Основное ограничение исследования CEDIM 2 заключается в том, что снижение смертности в ран-

ний постинфарктный период не являлось основной конечной точкой. Таким образом, для подтверждения результатов исследования CEDIM 2 и объединенного анализа данных CEDIM 1 и CEDIM 2 необходимо выполнение нового клинического исследования, изучающего влияние L-карнитина на показатели смертности в ранние сроки после острого инфаркта миокарда. Это новое исследование также должно подтвердить, что снижение смертности на фоне терапии L-карнитином не обусловлено случайной ошибкой. Кроме того, следует отметить, что в исследовании CEDIM 2 прием L-карнитина продолжался в течение 6 месяцев. Тем не менее, было убедительно продемонстрировано, что благоприятный эффект L-карнитина отмечается в самые ранние сроки лечения. Таким образом, можно предположить, что назначение L-карнитина особенно эффективно в первую неделю после развития перенесенного ОИМ.

Литература

1. Armstrong PW, Collen D: Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Part I. Circulation 2001; 103: 2862–2866.
2. Armstrong PW, Collen D: Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Part II. Circulation 2001; 103: 2987–2992.
3. Topol EJ: Current status and future prospects for acute myocardial infarction therapy. Circulation 2003; 108(suppl 1): III6–III13.
4. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML: Acute myocardial infarction. Lancet 2003; 361: 847–858.
5. Opie LH: Proof that glucose-insulin-potassium provides metabolic protection of ischemic myocardium? Lancet 1999; 353: 768–769.
6. Apstein CS: Increased glycolytic substrate protection improves ischemic cardiac dysfunction and reduces injury. Am Heart J 2000; 139: S107–S114.
7. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ: Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. Circulation 1997; 96: 1152–1156.
8. Van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AWJ, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Dambrik JHE, Gans RJB, Bilo HJG; and Zwolle Infarct Study Group: Glucose-insulin-

Заключение

Как и для других терапевтических подходов, впоследствии оказавшихся эффективными, первые результаты исследований метаболической терапии достаточно противоречивы. В исследовании CEDIM 2 прием L-карнитина приводил к снижению ранних показателей смертности у пациентов с передним ОИМ, однако не влиял на риск развития сердечной недостаточности либо смерти от любых причин на протяжении 6 месяцев наблюдения. Если в будущих клинических испытаниях подтвердятся результаты как исследования CEDIM 2, так и объединенного анализа данных CEDIM 1 и CEDIM 2, это позволит рассматривать раннее назначение L-карнитина как новую терапевтическую стратегию при лечении пациентов с ОИМ.

Все авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта финансовых интересов при подготовке данной статьи.

- potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. The glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 784–791.
9. Opie LH: Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. Am Heart J 1979; 97: 375–388.
10. Spagnoli LG, Corsi M, Villaschi S, Palmieri G, Maccari F: Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. Lancet 1982; 1: 1419–1420.
11. Fujiwara M, Nakano T, Tamato S, Yamada Y, Fukai M, Takada K, Ashida H, Shimada T, Ishihara T, Seki I: Effects of L-carnitine in patients with ischemic heart disease. Am J Cardiol 1991; 21: 493–504.
12. Lopaschuk G: Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion. Am Heart J 2000; 139: S115–S119.
13. Lango R, Smolenski RT, Narkiewicz M, Suchorzewska J, Lysiak-Szydłowska W: Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. Cardiovasc Res 2001; 51: 21–29.

С остальными литературными источниками (14–29) можно ознакомиться – cardio.nauka@yandex.ru

Abstract

Administration of L-carnitine in patients with anterior acute myocardial infarction (AMI) prevents left ventricular remodeling. Current study was aimed to assess the effect of L-carnitine administration on mortality and heart failure in patients with anterior AMI.

CEDIM 2 trial was a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial planned to enrol 4,000 patients with acute anterior AMI. The trial was interrupted after the enrolment of 2,330 patients because of the lower than expected enrolment rate. The primary end point was a composite of death and heart failure at 6 months; 5-day mortality was the secondary end point.

During the 6-month follow-up, the primary endpoint was not significantly different between the L-carnitine and placebo group (9,2 vs. 10,5%, $p=0,27$). A reduction in mortality was seen in the L-carnitine arm on day 5 (secondary end-point) from randomization ($HR=0,61$, 95% CI 0,37–0,98, $p=0,041$).

In CEDIM 2 trial L-carnitine therapy led to a reduction in early mortality (secondary end-point) without affecting the risk of death and heart failure at 6 months in patients with anterior AMI, leading to a non-significant finding with respect to the primary end-point.

Key words: Acute myocardial infarction, myocardial infarction, pharmacotherapy, metabolic protection.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СХЕМ В ДИНАМИКЕ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК ИССЛЕДОВАНИЯ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Гафурова Р.М., Исламова У.А., Абдуллаев А.А.*

ГОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ, Махачкала.

Резюме

316 пациентов с перенесенным Q-ИМ рандомизированы в три группы. В течение шести месяцев после выписки из стационара в контрольной группе у 103 пациентов использована стандартная терапия (аспирин, эналаприл, метопролол, симвастатин). В испытываемой 1-й группе у 107 пациентов применен дополнительно триметазидин, во 2-й группе 106 пациентам назначены рамиприл и карведилол в сочетании с триметазидином. В течение двух лет зарегистрированы конечные точки (повторный ИМ, нестабильная стенокардия, смерть и суммарный критерий). Сочетание рамиприла, карведилола и триметазидина во 2-й группе оказалось наиболее эффективным в уменьшении числа случаев регистрации конечных точек. Эффективность эналаприла, метопролола в сочетании с триметазидином в 1-й группе была промежуточной между таковой во 2-й и контрольной группе с использованием эналаприла и метопролола без триметазидина в сочетании со стандартной терапией.

Ключевые слова: конечные точки, постинфарктный период, инфаркт миокарда, рамиприл, карведилол, триметазидин, эналаприл, метопролол.

Течение ишемической болезни сердца (ИБС) в постинфарктном периоде зависит от прогрессирования атеросклероза и развития осложнений (хроническая сердечная недостаточность — ХСН, нарушения ритма и проводимости сердца, острая коронарная недостаточность и др.). Основными патофизиологическими механизмами, способствующими этому, являются: дестабилизация атеросклеротической бляшки с ишемией и повреждением миокарда; дисфункция эндотелия с изменением коагуляционного потенциала крови и нарушением микроциркуляции [2,10]. Улучшение прогноза и качества жизни пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), может быть достигнуто профилактикой дезадаптивного ремоделирования и электрической нестабильности миокарда в постинфарктном периоде, что может уменьшить частоту конечных точек (смерть, повторный ИМ, нестабильная стенокардия — НС, суммарный критерий). Для этого предложены в стандартной терапии пациентов, перенесших Q-ИМ, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторы (БАБ), антиагреганты и в последние годы — препарат омега-3-полиненасыщенных жирных кислот Омакор. [2,3,4,15]. В то же время патогенетически обоснованным, но малоизученным является использование в этом комплексе миокардиального цитопротектора триметазидина [5,11,19]. Между тем, во вторичной профилактике ИБС после Q-ИМ много неясных моментов, обосновывающих поиск новых сочетаний медикаментов и их внедрение в практику для улучшения эффективности лечения и качества жизни пациентов. Несмотря на достигнутые успехи в лечении больных в постинфарктном периоде с использованием хирургических и интервенционных методов лечения, актуальность медикаментозной терапии все еще остается высокой.

При этом число принимаемых препаратов после оперативного лечения еще больше возрастает. Следовательно, необходим постоянный поиск рациональных и безопасных комбинаций лекарственных средств в постинфарктном периоде для вторичной профилактики ИБС, предупреждения как осложнений последней, так и необходимости оперативных вмешательств на коронарных артериях, что, несомненно, экономически целесообразно и для пациентов, и для здравоохранения. Необходимо подчеркнуть, что сочетанные схемы лечения дадут возможность для использования каждого составляющего комбинацию препарата в минимальных суточных дозах, что выгодно экономически и для снижения ятрогенной опасности (дисбаланс липидного спектра крови, нарушение функции внешнего дыхания и др.). Научное обоснование эффективности использованных нами разных схем лечения может быть учтено при создании фиксированных комбинированных препаратов фирмами-производителями, что повысит приверженность пациентов лечению.

Цель исследования — оценить влияние разных лекарственных схем (эналаприл+метопролол, эналаприл+метопролол+триметазидин и рамиприл+карведилол+триметазидин) в сочетании со стандартным лечением на динамику конечных точек в постинфарктном периоде.

Материал и методы

В соответствии с Хельсинкской декларацией у всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании после ознакомления с условием его проведения. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГОУ ВПО “Дагестанская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ”. В открытое проспективное рандо-

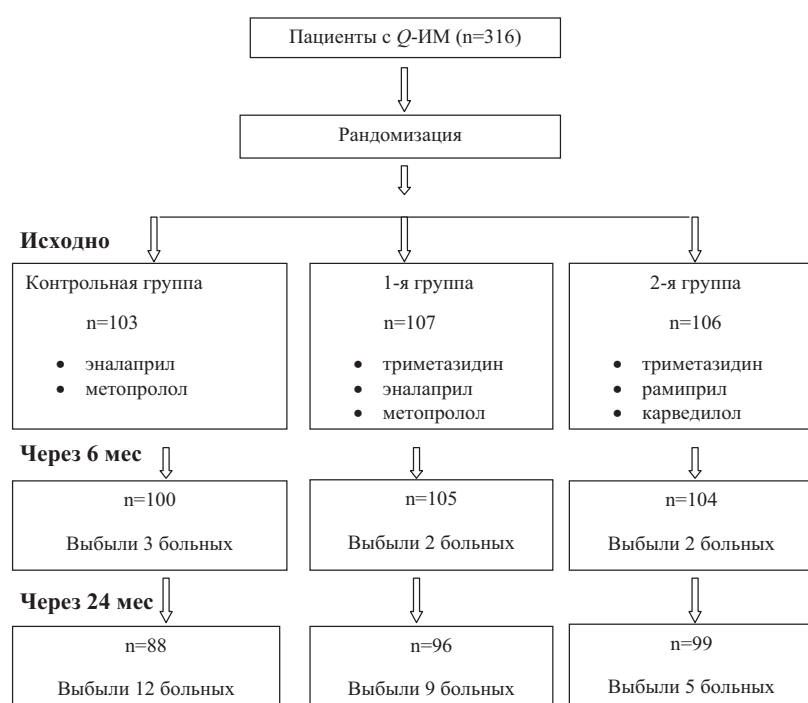


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

мизированное сравнительное исследование вошли результаты двухлетнего динамического наблюдения 316 больных, перенесших Q-ИМ, на базе муниципальной поликлиники №4 Махачкалы и клиники кардиологии ДГМА в период с января 2003 г. по июнь 2010 г. В большинстве случаев диагноз ставился на основании выявления маркеров некроза миокарда (миоглобин, МВ-фракция креатинфосфокиназа, тропонин Т или I с использованием качественных тест-планшетов фирмы ACON — США) в постоянном сочетании с характерной для ишемического повреждения сердца клинической картиной, ЭКГ-данными (патологический зубец Q или комплекс QS; подъем сегмента ST $\geq 0,2$ mV в двух грудных или $\geq 0,1$ mV в стандартных отведениях; впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса), эхокардиографическими признаками (локальная асинергия, гипо- или акинез миокарда левого желудочка).

Критерии включения пациентов в исследование: верифицированный первичный Q-ИМ 18-21-дневной давности; информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: повторный и не-Q-ИМ; фракция выброса ЛЖ $< 40\%$, сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких и тяжелые болезни, способные повлиять на выживаемость; нарушения внутрижелудочковой проводимости сердца и фибрилляция предсердий; клапанные пороки сердца; частота сердечных сокращений в покое более 100/мин; возраст ≥ 75 лет; участие в любом другом исследовании.

Критерии преждевременного выбытия пациентов из исследования: появление побочных действий лекар-

ственных препаратов; отказ от продолжения участия в исследовании; несоблюдение протокола исследования (режима приема лекарственных препаратов).

При наличии критериев включения пациенты с Q-ИМ методом случайных чисел были рандомизированы в три группы, сопоставимые по полу, возрасту, уровню АД, индексу курения, ИМТ, сопутствующим заболеваниям ($p > 0,05$). При этом принималось такое правило: числа от 1 до 33 соответствовали контрольной группе, от 34 до 66 — 1-й группе и от 67 до 99 — 2-й группе. Для включения в исследование всех пациентов это же правило повторяли еще три раза.

На начальном этапе (рис. 1) в исследование было включено 349 больных, перенесших Q-ИМ. Пациенты включались в исследование на 18-21-й день заболевания (в среднем на $19,2 \pm 1,1$ день). В дальнейшем из анализа были исключены 33 человека (9,5%) в связи с несоблюдением протокола исследования: прекращением рекомендованного лечения, нерегулярными явками на контрольные осмотры и отказом от контрольных исследований, переменой места жительства. Следовательно, в повторном обследовании через 6 мес приняли участие 100 пациентов контрольной, 105 — 1-й и 104 — 2-й групп наблюдения; через 24 мес — соответственно 88, 96 и 99 пациентов. За весь период наблюдения посещение клиники прекратили 39 (12,0%) пациентов (умерли 26, по другим причинам — 13).

Дизайн исследования предусматривал соблюдение медицинских рекомендаций по модификации образа жизни на протяжении двух лет. Через 6 и 24 мес после профилактических мероприятий пациенты приглашались на контрольные визиты, во время которых оцени-

Таблица 1
Исходная клинико-демографическая и лабораторная характеристика групп

Показатель	Контрольная группа n=103	1-я группа n=107	2-я группа n=106
Мужчины, %	93,2	92,5	95,3
Возраст, лет ($M \pm m$)	59,3 $\pm$ 2,1	57,8 $\pm$ 2,3	58,5 $\pm$ 2,0
Продолжительность ИБС, лет ($M \pm m$)	4,8 $\pm$ 1,7	4,9 $\pm$ 1,5	4,4 $\pm$ 1,3
Курение, %	58,3	58,0	61,3
АГ (всего), %:	42,7	45,8	45,3
– 1-я ст.	18,4	14,9	13,2
– 2-я ст.	24,3	24,3	28,3
– 3-я ст.	–	5,3	6,4
Сахарный диабет, %	15,5	14,0	16,0
ИМТ, % – 25-30 кг/м ²	35,9	35,5	37,8
– > 30 кг/м ²	3,8	4,7	2,8
Гиперхолестеринемия, %	53,4	55,1	52,8
Низкая физическая активность, %	37,9	34,6	37,8
Стенокардия, %: – I-II ФК	59,2	61,7	65,1
– III-IV ФК	8,7	5,6	7,5
Аритмии (всего), %	22,3	23,4	20,8
Экстрасистолия, %	11,6	10,3	12,3
ХСН I-II ФК, %	7,8	6,5	8,5
Инсульт, %	5,8	6,5	3,8

Примечание: по всем указанным показателям межгрупповые различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

вали выраженность и характер субъективной симптоматики, проводили общеклиническое обследование, включавшее измерение роста и массы тела, расчет индекса массы тела и другие исследования по намеченному плану.

В контрольной группе ($n=103$) применялась стандартная терапия, включавшая ацетилсалициловую кислоту, симвастатин (вазилип; KRKA, Словения), эналаприл (эднит; Gedeon Richter, Венгрия), метопролол (эгилок; Egis, Венгрия) и по показаниям – другие средства. В 1-й группе ($n=107$) больным в сочетании со стандартной терапией назначали триметазидин (предуктал MB; Servier, Франция). Во 2-й группе ($n=106$) назначали препараты фирмы Egis (Венгрия): рамиприл (хартил) и карведилол (таллитон) в сочетании с триметазидином. Препараты назначались в стартовой дозировке (эналаприл в дозе по 2,5 мг дважды в сутки, метопролол – по 25 мг дважды в сутки, рамиприл – 2,5 мг, карведилол – 6,25 мг, триметазидин – по 35 мг дважды в сутки) с последующим титрованием доз при отсутствии целевых значений АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) или частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое (50-60/мин). Для этого пациенты самостоятельно измеряли АД и пульс и вели дневник. Целевая доза эналаприла соответствовала 10 мг, метопролола – 50 мг, рамиприла – 5 мг, карведилола – 25 мг (в сутки). Сопутствующее лечение в группах было максимально стандартизовано с целью устранения дополнительных влияний. Испытуемое

лечение в обеих группах вмешательства проводили в течение первых 6 мес после выписки из стационара.

В табл. 1 представлена подробная клиническая характеристика пациентов, взятых под наблюдение, из которой следует, что по частоте выявления клинических, лабораторных и ЭКГ-признаков, так же, как и по другим параметрам, 1-я и 2-я группы пациентов были вполне адекватными для сравнения с контрольной группой.

При каждом визите (исходно, через 6 и 24 мес со дня выписки пациентов из стационара) всем пациентам проводили оценку результатов общеврачебного и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин, глюкоза и др.). В течение всего периода наблюдения регистрировали конечные точки: смерть, повторный ИМ, НС и суммарный критерий – сумму всех этих событий, для чего ежеквартально собирали сведения из амбулаторных карт пациентов в городских и неотдаленных районных поликлиниках, а также по мобильной телефонной связи непосредственно от них самих или – в случае смертельных исходов – от их родственников.

Для оценки клинических результатов рассчитывали: снижение абсолютного риска (CAP), равное разности частоты исходов в группе контроля и вмешательства; число пациентов, которых нужно лечить определенным методом и в течение определенного времени, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (number need treated – NNT) = $1/CAP$; снижение относительного риска (COP), равное процентному отношению между CAP и частотой исходов в группе контроля, позволяющее оценить клиническую значимость изучаемого эффекта в проспективных исследованиях. Значение COP более 50% всегда соответствует клинически значимому эффекту; от 25 до 50% – очень часто соответствует клинически значимому эффекту, при COP менее 25% – эффект несущественный.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Нормальность распределения непрерывных численных параметров проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные параметрические данные представлены через среднюю величину и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Качественные данные представлены через их частоты. Сравнительный статистический анализ проводили с применением t-критерия Стьюдента и парного t-критерия (для параметрических данных), а также непараметрических критериев χ^2 , U-критерий Манна-Уитни, Вилкоксона, Крускала-Уоллиса (ANOVA). Критическим считали уровень значимости при $p=0,05$.

Результаты

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа частоты регистрации и динамика конечных точек исследования. Всего за 24 мес наблюдения

Таблица 2

Частота регистрации и динамика конечных точек исследования, n (%)

Период наблюдения	Группы наблюдения			Всего n=316
	Контрольная n=103	1-я n=107	2-я n=106	
Повторный ИМ				
1-6 мес	5 (4,7)	3 (2,8)	2 (1,8)	10 (3,1)
7-24 мес	11 (10,7)	8 (7,5)	5 (4,7)	24 (7,6)
Всего за 24 мес	16 (15,4)	11 (10,3)	7 (6,5)	34 (10,8)
Нестабильная стенокардия				
1-6 мес	4 (3,9)	2 (1,8)	2 (1,9)	8 (2,5)
7-24 мес	9 (8,7)	6 (5,6)	4 (3,8)	19 (6,0)
Всего за 24 мес	13 (12,6)	8 (7,4)	6 (5,7) p _{2-к} =0,048	27 (8,5)
Смерть				
1-6 мес	4 (3,8)	3 (2,8)	3 (2,8)	10 (3,1)
7-24 мес	7 (6,7)	5 (4,6)	4 (3,7)	16 (5,1)
Всего за 24 мес	11 (10,5)	8 (7,4)	7 (6,5)	26 (8,2)
Суммарный критерий				
1-6 мес	9 (8,7)	6 (5,6) p _{1-к} =0,049	5 (4,7) p _{2-к} =0,045	20 (6,3)
7-24 мес	31 (30,1)	21 (19,6) p _{1-к} =0,07	15 (14,2) p _{2-к} =0,005	67 (21,2)
Всего за 24 мес	40 (38,8)	27 (25,1) p _{1-к} =0,034	20 (18,9) p _{2-к} =0,001	87 (27,5)

повторный ИМ развился у 34 пациентов (10,8%). В течение 6 мес после выписки их из стационара повторный ИМ развился в контрольной группе у пятерых. У пациентов 1-й группы, лечившихся эналаприлом, метопрололом и триметазидином, частота его была меньше — три случая. Во 2-й группе пациентов, лечившихся рамиприлом, карведилолом и триметазидином, повторные инфаркты наблюдались только у двоих. На протяжении 7-24 мес наблюдения число повторных ИМ в контрольной группе пациентов оставалось сравнительно высоким (11), тогда как в 1-й группе оно было несколько ниже (8). Обращало на себя внимание отчетливое снижение частоты повторных ИМ у пациентов 2-й группы (у 5 против 11 в контрольной группе). После выписки пациентов из стационара в течение 24 мес повторный ИМ развился у 16 из них в контрольной группе, у 11 — в 1-й и у семерых — во 2-й группе.

В 1-й группе САР развития повторного ИМ в течение 24 мес после перенесенного Q-ИМ оказалось равным пяти, СОР — 31%, NNT — 0,2; во 2-й — девяти, 56% и 0,11 соответственно. Следовательно, профилактика повторного ИМ во 2-й группе оказалась клинически значимой, в 1-й — очень часто клинически значимой.

НС во 2-й группе (см. табл. 2) в течение двух лет наблюдения в целом встречалась в два раза реже (у шестерых), чем у пациентов в контрольной группе (у 13). Разница оказалась статистически значимой ($P=0,048$). Несколько менее эффективным было лечение в 1-й группе, в результате которого частота НС за 24

мес наблюдения (у 8) уменьшилась в 1,5 раза по сравнению с группой контроля — у 13 пациентов ($p>0,05$).

В 1-й группе САР появления НС оказалось равным пяти, СОР — 38%, NNT — 0,2; во 2-й — семи, 54% и 0,14 соответственно. Следовательно, профилактика НС во 2-й группе оказалась клинически значимой, в 1-й группе — очень часто клинически значимой.

В 1-й группе пациентов в течение 6 мес постинфарктного периода умерли трое, в течение последующих 18 мес — пять больных. Общее число умерших составило восемь больных, в то время как в контрольной группе — 11. Во 2-й группе в первые 6 мес умерли трое, в последующие полтора года еще четверо (общее число умерших за два года — семь человек). Таким образом, за два года после перенесенного ИМ умерли семь больных 2-й группы, что в 1,6 раз меньше, чем в контрольной группе — 11 пациентов ($p>0,05$).

В 1-й группе САР смерти оказалось равным трем, СОР — 27%, NNT — 0,33; во 2-й — четырём, 36% и 0,25 соответственно. Следовательно, профилактика смерти в 1-й и 2-й группах вмешательства оказалась очень часто клинически значимой.

24-месячный постинфарктный период у пациентов контрольной группы (см. табл. 2) характеризовался относительно высокой частотой суммы анализируемых конечных точек — 38,8%. Следовательно, за все время наблюдения они перенесли повторный ИМ, эпизоды НС или умерли. Без учета случаев неблагоприятного течения заболевания, которое проявилось в остром и подостром периодах Q-ИМ, за два года постинфар-

ктного периода достиг суммарной конечной точки каждый третий пациент контрольной группы. В то же время у пациентов 1-й группы частота достижения суммарной конечной точки была равной 25,1%, т. е. в полтора раза меньше, чем в группе контроля ($p=0,034$). Еще большей эффективностью отличалась терапия у пациентов 2-й группы. В течение 6 мес лечения частота достижения суммарной конечной точки (у 5) была почти в два раза меньше, чем в контрольной группе (у 9). На протяжении последующих 18 мес этот эффект продолжал нарастать и частота достижения конечной точки составила 14,2% (против 30,1% в контрольной группе) — $P=0,005$. В целом через 24 мес лечения только 18,9% пациентов 2-й группы перенесли повторный ИМ, или эпизоды НС, или/и умерли (против 38,8% в контрольной группе), $P=0,001$.

Обсуждение

Впервые у пациентов, перенесших Q-ИМ, определена сравнительная эффективность испытываемых схем (сочетание триметазидина с эналаприлом и метопрололом или с рамиприлом и карведилолом) и стандартного лечения в изменении конечных точек (смерть, развитие повторного ИМ или НС, комбинированный критерий — сумма всех конечных точек). Наибольшей эффективностью в снижении частоты осложнений в постинфарктном периоде обладает комбинация триметазидина с рамиприлом и карведилолом, наименьшей — стандартное лечение эналаприлом и метопрололом без включения триметазидина.

Карведилол, включенный в схему лечения в этой группе, обладает тремя уникальными свойствами: сверхвысокой кардиоселективностью, вазодилатацией и антиоксидантной активностью; обладает выраженным гипотензивным и антиангинальным действием, что широко используется в лечении гипертонической болезни, ИБС, и особенно ХСН на основе ИБС [12]. Максимальный профилактический эффект БАБ достигается, если они назначаются с первых суток от развития ИМ и в течение 6 мес [17]. Карведилол обладает сосудорасширяющим свойством и антиоксидантной активностью. Антиишемические, антиаритмические и антиагрегационные свойства карведилола служат основанием для длительного его назначения с целью профилактики ХСН и улучшения качества жизни у больных, перенесших Q-ИМ. Высокая эффективность карведилола в лечении ХСН ишемической этиологии выявлена и другими авторами [16].

Фармакокинетические и фармакодинамические особенности рамиприла позволяют характеризовать его в качестве одного из ИАПФ первой линии в лечении пациентов после ИМ [6]. Среди ИАПФ рамиприл отличается максимальной продолжительностью действия, выраженной липофильностью, тканевой аффинностью. Первое преимущество имеет ключевое значение в достижении устойчивого фармакологического дей-

ствия и приверженности больного лечению. Второе — потенциально важно для полноты эффектов и максимальной их выраженности [18].

Лечение эналаприлом, фозиноприлом, каптоприлом, квинаприлом и лизиноприлом сопровождалось значительно более высокой смертностью, чем терапия рамиприлом. Лишь у больных, лечившихся периндоприлом, выживаемость достоверно не отличалась — она была несколько ниже таковой при применении рамиприла [20]. Существенное достоверное снижение летальности сохраняется в течение длительного времени после ИМ, даже в тех случаях, когда ИАПФ уже отменены [7]. Сравнение результатов различных рандомизированных исследований показывает, что наибольшее снижение смертности после Q-ИМ под влиянием ИАПФ наблюдалось только у тех пациентов, у которых имелись клинические признаки ХСН или скрытая дисфункция левого желудочка (ФВ меньше 40%) [1].

Наиболее эффективной нам представлялась комбинация из рамиприла, карведилола и триметазидина, которая статистически значимо в большей степени, чем другие сочетания, уменьшила число эпизодов болевых и безболевых ишемий миокарда, частоту экстрасистол в постинфарктном периоде. Другие сочетания также уменьшали частоту регистрации эпизодов ишемии миокарда в постинфарктном периоде, но в меньшей степени, что согласуется с результатами других авторов [9]. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности рамиприла позволяют характеризовать его в качестве одного из ИАПФ первой линии в лечении пациентов после ИМ [6]. Среди ИАПФ рамиприл отличается продолжительностью действия, высокой биодоступностью и сродством к АПФ в тканях.

Исходя из изложенного, следует отметить преимущества применения рамиприла и карведилола в адекватных дозах перед эналаприлом и метопрололом в составе стандартной терапии у пациентов в постинфарктном периоде. Полученные результаты исследования могут быть рассмотрены как новое научное обоснование использования разных лекарственных схем лечения в решении проблемы вторичной профилактики ИБС в постинфарктном периоде.

Следовательно, комплексное лечение ИАПФ, БАБ и триметазидином, проведенное в самый нестабильный 6-месячный период после перенесенного Q-ИМ под наблюдением в амбулаторных условиях, когда активно происходят процессы ремоделирования миокарда, коронарного русла в новых условиях, оказалось достаточным и для последующего двухлетнего периода в предупреждении электрической нестабильности миокарда. Безусловно, это служит хорошим подспорьем в предупреждении различных, в том числе фатальных, нарушений ритма и проводимости сердца в постинфарктном периоде.

Настоящее исследование имеет и определенные ограничения, связанные с его дизайном. В частности,

сравнивались не отдельные препараты, а их комбинации, составляющие основу вторичной профилактики ИБС в постинфарктном периоде.

Выводы

1. Включение триметазидина в стандартную терапию (эналаприл, метопролол, симvastатин, ацетилсалициловая кислота) в течение 6 мес раннего постинфарктного периода у пациентов, перенесших Q-ИМ, способствует уменьшению в первые два года наблюдения повторных

ИМ по сравнению с контрольной группой — на 33%; НС — на 41%; смертных случаев — на 30% и суммарного критерия (смерть+нестабильная стенокардия+ повторный инфаркт миокарда) — на 35%.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Константинова Е.В. и др. Эффективность и безопасность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла в лечении больных с умеренной сердечной недостаточностью // Кардиология. — 1999. — №1. — С.38-42.
2. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца // Сердце. — 2005. — 4(2). — С.103-107.
3. Ахмеджанов Н.М. Новые возможности улучшения прогноза пациентов после инфаркта миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — №3. — С.95-98.
4. Гендлин Г.Е. Лечение хронической сердечной недостаточности блокаторами β-адренергических рецепторов // Сердечная недостаточность. — 2005. — №2. — С.6-94.
5. Горбаченков А.А., Хобот В.В. Триметазидин улучшает функцию левого желудочка и клиническое течение заболевания в постинфарктном периоде // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — 3(3), ч. II. — С.81-89.
6. Жиров И.В., Маличенко Е.В. Рамиприл в терапии пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — №4. — С.58-60.
7. Ивлева А. Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов ангиотензина II. М. — Изд-во "Миклош". — 1998. — 158 с.
8. Кухарчук В.В. Клеточные и биохимические предпосылки применения Омега-3 ПНЖК для профилактики и лечения ИБС // Русский медицинский журнал. — 2007. — 15(4). — С. 290-295.
9. Лупанов В.П., Наумов В.Г. Безболевого ишемия миокарда: диагностика и лечение. // Сердце. — 2002. — №6. — С.276-282.
10. Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. Инфаркт миокарда: Руководство по кардиологии под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова, Ю.М. Позднякова // М. РГМУ. — 2002. — С.193-260.
11. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца // Consilium medicum. — 2004. — 6(5). — С.304-307.
12. Маколкин В.И. Бета-адреноблокаторы в начале XXI века (перспективы применения) // Русский медицинский журнал. — 2008. — №6. — С.382-387.
13. Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Копелева М.В. и др. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: возможности β-адреноблокаторов // Кардиология. — 2001. — 1. — С.79-83.

С остальными литературными источниками (14-20) можно ознакомиться — cardio.nauka@yandex.ru

Abstract

In total, 316 patients with Q wave myocardial infarction (MI) were randomised into three groups. For six months after hospital discharge, 103 patients from the control group received standard therapy (aspirin, enalapril, metoprolol, and simvastatin). Group 1 (n=103) also received trimetazidine, and Group 2 (n=206) was administered ramipril, carvedilol, and trimetazidine. The end-point incidence was assessed during the two-year follow-up period (repeat MI, unstable angina, death, and the combination of these end-points).

The Group 2 therapy (ramipril, carvedilol, and trimetazidine) was the most effective in terms of the end-point incidence reduction. The effectiveness of the Group 1 treatment (enalapril, metoprolol, and trimetazidine) was slightly lower, while the control group therapy (standard treatment, plus enalapril and metoprolol) was the least effective.

Key words: End-points, post-infarction period, myocardial infarction, ramipril, carvedilol, trimetazidine, enalapril, metoprolol.

Поступила 16/05 — 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: aligadzhia@yandex.ru

[Гафурова Р.М. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Исламова У.А. — к.м.н., ассистент кафедры, Абдуллаев А.А. (*контактное лицо) — зав. кафедрой, профессор].

ВОЗМОЖНОСТИ МИЛДРОНАТА В КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Стаценко М.Е.¹, Недогода С.В.^{2*}, Туркина С.В.¹, Тыщенко И.А.¹, Полетаева Л.В.¹, Чумачок Е.В.², Ледяева А.А.², Цома В.В.²

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов¹; кафедра терапии и эндокринологии ФУВ², Волгоград.

Резюме

Исследование предпринято с целью оценки влияния непрерывной и курсовой терапии милдронатом в суточной дозе 500 мг в сутки на показатели когнитивной функции у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и когнитивным дефицитом.

В открытое рандомизированное, контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (непрерывный прием на протяжении 52 недель, курсовая терапия — два трехмесячных курса в течение года против традиционной терапии на протяжении 52 недель) было включено 180 пожилых больных с артериальной гипертензией и когнитивным дефицитом. Для нейropsychологического тестирования использовались следующие тесты: тест MMSE, тест Рейтана, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба, шкала MFI-20 (для оценки выраженности астении). Для оценки тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека, а тревоги — Тейлора.

Непрерывная терапия милдронатом оказалась единственным режимом терапии, который достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля. В то же время, хотя в группе курсовой терапии милдронатом по некоторым показателям не было достоверного улучшения по сравнению с их исходным уровнем, все же отсутствовали достоверные различия конечных значений по сравнению с группой на непрерывной терапии милдронатом. При этом по шкалам астении и тревоги курсовая терапия милдронатом оказалась достоверно лучше, чем терапия в контрольной группе

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивная функция, милдронат.

Проблема взаимосвязи артериальной гипертензии и когнитивных нарушений становится все более актуальной по следующим причинам:

— с возрастом в популяции увеличивается количество пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) и перенесших инсульт, а также наблюдается возрастное снижение когнитивных функций. Следовательно, имеет место “синергизм” патологических процессов, существенно повышающий риск развития деменции;

— отличительной особенностью патогенеза является раннее и выраженное снижение эластичности артерий, что, естественно, вкупе с повышением уровня систолического АД (САД) создает “благоприятный” фон для развития нарушений сосудистого генеза;

— в условиях реальной клинической практики сочетание ИСАГ и когнитивных нарушений будет встречаться все чаще (частота деменции 1:1.000 в возрасте 40–65 лет, 1:20 в 70–80 лет и 1:5 — старше 80 лет), поскольку в популяции возрастает доля лиц пожилого и очень пожилого возраста и это становится уже важной социально-экономической проблемой, поскольку ведение таких пациентов требует больших сил и средств.

Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза многими авторами считаются прогностически неблагоприятными, поскольку смертность среди этой группы пациентов в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в популяции. Интересны данные Frisoni G. et al.[1], что за период наблюдения 32 ± 8 месяцев летальный исход вследствие различных причин наступил у 30 % больных с легкими когнитивными нарушениями сосудистого генеза и сосудистой деменцией, в то время как за этот период времени не умер ни один больной среди пациентов с легкими когнитивными нарушениями первично-дегенеративного генеза. Еще более впечатляющие данные были получены при наблюдении продолжительностью 40 месяцев, когда за этот период времени умерли 50 % больных с сосудистыми легкими когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией.

Из всего вышеизложенного можно сделать вывод о том, что проблема когнитивных нарушений при артериальной гипертензии является междисциплинарной и в ее решении участвуют и невропатологи, и кардиологи, и терапевты. Поэтому важно, чтобы последние не только достаточно четко представляли себе суть проблемы и алгоритм ее решения, но и имели бы в своем арсенале препарат, который,



Рис.1. Схема исследования

с одной стороны, был им “привычен” и “знаком” (опыт использования при терапевтической патологии), а с другой — положительно влиял на когнитивные функции. Именно таким препаратом является милдронат.

Поэтому представляется целесообразным и важным для реальной клинической практики оценить эффективность и разработать оптимальную схему применения милдроната у пациентов с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии в пожилом возрасте.

В этой связи было проведено исследование, в котором оценивалось влияние “курсовой” и постоянной терапии милдронатом (“Фармстандарт”, Россия) пациентов с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии в пожилом возрасте.

Материал и методы

В слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (рис.1) было включено 180 больных пожилого возраста с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии, которые были разделены на 3 группы в соотношении 1:1:1 (милдронат “постоянный”: милдронат “курсовой”: контроль (плацебо)). Исследование проводилось в двух независимых центрах г. Волгограда (областной клинической больнице №3 и городской клинической больнице №3). Средний возраст пациентов в группе непрерывной терапии милдронатом составил $73,3 \pm 2,2$ года (20 мужчин и 20 женщин), в группе курсовой терапии милдронатом — $69,1 \pm 1,1$ года (28 мужчин и 32 женщины), в группе контроля — $67,75 \pm 2,05$ года (16 мужчин и 44 женщины).

Критериями включения в исследование были:

1. Возраст > 65 лет и повышенное АД: $> 140/90$ мм рт. ст. на фоне постоянной антигипертензивной терапии.

2. Показатель Mini Mental State Examination (MMSE) $> 24 < 28$.

3. Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были:

1. Прием нейротропных средств и церебропротекторов в течение 6 месяцев до начала исследования;

2. Заболевания печени в активной стадии или повышение активности АЛТ в 2 раза выше верхних границ нормы;

3. Почечная недостаточность (уровень креатинина > 300 мкмоль/л);

4. Злоупотребление алкоголем;

5. Онкологические заболевания;

6. Неспособность понять суть программы исследования.

Во время исследования допускалась любая сопутствующая терапия, кроме нейротропных и цереброактивных средств.

Для оценки когнитивных нарушений в процессе медикаментозного лечения все больные проходили нейропсихологическое тестирование, позволявшее выявить и оценить когнитивные расстройства, а именно: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции. Для этого использовались следующие тесты: тест MMSE, тест Рейтана, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба, шкала MFI-20 (для оценки выраженности астении). Для оценки тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека, а тревоги — Тейлора. Указанные тесты выполнялись сертифицированными специалистами (психотерапевт и психолог) кабинета психотерапии.

Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, использовался критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney).

Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест хи-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности.

Результаты

В табл.1 представлены результаты терапии милдронатом в течение 52 недель и двух трехмесячных курсов терапии милдронатом, а также лечения контрольной группы. Как видно из представленных данных, по исходным показателям когнитивных функций пациенты трех групп достоверно не различались между собой.

Таблица 1

Динамика показателей нейропсихологических тестов у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями на различных режимах терапии

Показатель	Непрерывная терапия МИЛДРОНАТОМ Исходно/52 недели	Прерывистая терапия МИЛДРОНАТОМ Исходно/последний курс	Контроль Исходно/52 недели
MMSE сумма (баллы)	26,6±2,4/28,6±2,1*	27,8±2,5/27,7±2,2	26,1±2,4/25,5±2,3**
Тест Рейтена (с)	101,1±22,3/84,3±19,1*	102,3±23,1/90,8±21,9	112,3±22,3/106,1±21,8**
Тест Векслера (с)	28,7±3,2/33,9±2,1*	29,1±3,3/31,3±3,4	27,7±3,1/26,6±2,9**
MFI-20 (баллы)	12,4±2,9/11,1±2,2*	13,1±3,1/11,7±2,9*	13,4±3,1/13,1±3,2**/**
Шкала депрессии Бека (баллы)	42,2±4,1/35,6±3,8*	41,7±4,1/37,6±3,9	39,6±3,9/39,1±3,9**
Шкала тревоги Тейлора (баллы)	27,1±3,9/23,8±2,7*	26,1±3,7/24,6±3,1	31,1±3,9/31,2±3,9**/**

Примечание: * — $p < 0.05$ в сравнении с исходным; ** — $p < 0.05$ в сравнении с группой непрерывного лечения милдронатом; *** — $p < 0.05$ в сравнении с группой курсового лечения милдронатом.

Достоверное улучшение показателя MMSE на 9.2% имело место только в группе непрерывной терапии милдронатом (против 0.4% курсовой терапии милдронатом и 2.3% в контрольной группе). Улучшение показателей тестов Рейтана и Векслера в группах непрерывной терапии и курсовой терапии милдронатом составило соответственно 16.6%, 11.2% и 18.1%, 7.5% против 5.5%, 3.9% в контрольной группе. Непрерывная и курсовая терапия милдронатом практически одинаково уменьшала тяжесть астении (соответственно на 10.5% и 10.6% против 2.2% в контрольной группе). Улучшение показателей по шкале депрессии и шкале тревоги в группах непрерывной терапии и курсовой терапии милдронатом составило соответственно 15.6%, 9.8% и 12.2%, 5.7% против 1.3%, 0.3% в контрольной группе.

Таким образом, непрерывная терапия милдронатом оказалась единственным режимом терапии, который достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля. В то же время, хотя в группе курсовой терапии милдронатом по некоторым показателям не было достоверного улучшения по сравнению с их исходным уровнем, все же отсутствовали достоверные различия конечных значений по сравнению с группой на непрерывной терапии милдронатом. При этом по шкалам астении и тревоги курсовая терапия милдронатом оказалась достоверно лучше, чем терапия в контрольной группе.

Обсуждение

Прежде всего, необходимо обратить внимание на то, что у большинства пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями имеет место сочетание сосудистого и нейродегенеративного процессов.

С целью улучшения когнитивных функций используются различные группы лекарственных средств:

- ноотропные препараты (пирацетам, фенибут, энцефабол)
- модуляторы NMDA-рецепторов (акатинола мемантин, наменда)
- ацетилхолинергические препараты (галантамин — реминил, донепезил, ривастигмин)
- дофаминергические препараты (пирибедил)
- препараты Гинкго билоба (танакан)
- нейротрофические средства (церебролизин)

Несмотря на широкий спектр различных ноотропных препаратов не существует четких рекомендаций по их применению. В России традиционно для лечения легких когнитивных нарушений используются такие препараты как пирацетам, ноотропил, церебролизин, несмотря на то, что работы по результатам их применения единичны и доказательная база минимальна. Эти препараты действуют на память опосредованно через динамическую составляющую мнестической деятельности, что предопределяет “узкий” спектр их эффективности (расстройства памяти “подкоркового” характера). Кроме того, данные о влиянии на другие показатели когнитивной функции единичны и не носят позитивного характера.

Какой же представляется наиболее оптимальная фармакотерапевтическая тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями? На наш взгляд, для ответа на этот вопрос необходимо четко сформулировать требования, предъявляемые к препаратам для лечения когнитивных нарушений у этой категории пациентов. Итак, они должны:

- иметь некую доказательную базу применения в этой клинической ситуации;
- оказывать нейропротективный эффект;
- не создавать дополнительных проблем для врача и пациента при их использовании (взаимодействие с антигипертензивными средствами, высочайшая безопасность применения на протяжении длительного времени);

Автор	Пациенты	N	Продолжительность	Доза (мг)	Результаты
Ветра А, 2001	ОИ, ЧМТ	60	4 недели	300, 500, 1000	Улучшение самообслуживания и когнитивных функций
Суслина З., 2002	ОИ	45	3 недели	500	↓ степени гемипареза ↓ неврологического дефицита ↑ кратковременной и оперативной памяти ↑ Тест Рейтана Векслера и КЖ
Дамулин И., 2006	После ОИ, ДЭ	60	6 недель	500, 1000	↑ MMSE, шкала Тинетти, проба Шульте
Суслина З., 2007	ДЭ	67	3 недели	500	↑ кратковременной и оперативной памяти ↑ Тест Рейтана Векслера и КЖ ↓ клин. симптоматики
Суслина З., 2007	Диабет энце-	50	3 недели	500	↑ Тест Рейтана Векслера и КЖ ↓ клин. симптоматики

Рис. 2. Основные исследования по влиянию Милдроната на когнитивную функцию.

— одновременное наличие сосудистого и метаболического компонентов в реализации основных фармакодинамических эффектов;

— решение других клинических проблем, типичных для пациентов пожилой возрастной группы — сопутствующий сахарный диабет, нейропатии, снижение слуха и зрения, головокружения и т. д..

Но принципиально важной представляется возможность использования этих препаратов на этапе “brain-at-risk”, то есть еще до развития выраженного когнитивного дефицита и деменции.

До недавнего времени в этом направлении активно использовались актовегин и танакан [6,7]. Наши собственные данные [8] по Актовегину и по Танакану позволяют сделать важный принципиальный вывод о том, что даже при доказанном положительном эффекте многолетней антигипертензивной терапии на когнитивные функции при артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста назначение препаратов с нейропротективными свойствами способно еще в большей степени обеспечить ее сохранность.

Сегодня к указанным препаратам можно добавить милдронат, что подтверждается результатами проведенного исследования. Прежде всего, необходимо отметить, что уже имеется достаточно большой отечественный опыт применения препарата при различных патологических состояниях с оценкой его влияния на когнитивные функции (рис. 2).

Идентифицированы основные механизмы, через которые реализуется положительное влияние милдроната на когнитивные функции:

- активация ЦНС

- стимуляция физической работоспособности
- регресс симптоматики неврологического дефицита
- тенденция к нормализации мозгового кровообращения
- перераспределение кровотока в пользу олигемической зоны
- увеличение локального кровотока
- нормализация биоэлектрической активности мозга
- выраженное антиоксидантное действие.

Сегодня доказана тесная связь между степенью повышения АД в среднем возрасте и тяжестью когнитивных нарушений в пожилом возрасте, и поэтому современная эффективная антигипертензивная терапия в сочетании с ранним назначением нейропротекторов может стать основой для концепции медикаментозного предотвращения беспомощной старости.

Выводы

1. Непрерывная терапия милдронатом в дозе 500 мг в сутки на протяжении 52 недель достоверно улучшает показатели когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.
2. Курсовая терапия милдронатом оказывается менее эффективной, чем его непрерывный прием, у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.
3. Непрерывная и курсовая терапия милдронатом оказывают выраженное антиастеническое и антидепрессивное действие у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.

Литература

1. Frisoni G.B., Galluzzi S., Bresciani L. et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome // J. Neurol 2002; Vol. 249: P. 1423–1432
2. Lehl S., Grssel E., Eicke C. Effectiveness of felodipine in hypertensive patients with mild cerebral cognition disorders in a randomized double-blind study// Deutsche medizinische Wochenschrift 2000; Vol. 125: P. 1350–5
3. Meyer J.S., Xu G., Thornby J. et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? // Stroke 2002; Vol. 33: P. 1981–85.
4. Murray M.D., Lane K.A., Gao S. et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medication: a longitudinal analysis of community-based sample of African Americans. Arch Intern Med 2002; 162: 2090–6.
5. Skoog I. A Longitudinal Population Study of the Mini-Mental State Examination in the Very Old: Relation to Dementia and Education // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2000; Vol. 11: P431–37
6. Янсен В., Брукнер Г. Лечение хронической церебральной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) // Русский медицинский журнал 2002; том 10: С 543–546
7. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. и др. Применение Танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности: результаты открытого мультицентрового исследования// Неврол.журнал 1998; Т.3: С.18–22.
8. Недогода С.В., Цома В.В., Ледеяева А.А. и др. Актовегин в коррекции когнитивных нарушений у лиц старческого возраста с артериальной гипертензией // Атмосфера. Нервные болезни. 2009; 1: с.20–24.

Abstract

The study aimed to assess the effects of long-term and course mildronate therapy (500 mg/d) on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension (AH) and cognitive dysfunction.

This open, randomised, controlled comparative study in parallel groups (long-term therapy for 52 weeks, or two three-month courses over a year vs. standard therapy for 52 weeks) included 180 elderly patients with AH and cognitive dysfunction. Neuro-psychological examination included MMSE test, Reitan test, Wechsler test, test for speech activity, memory (10 words), and serial count, kinetic test, and MFI-20 test for asthenia assessment. Depression and anxiety symptoms were assessed with Beck and Tailor scales, respectively.

Long-term mildronate therapy was the only treatment regimen improving all cognitive function parameters, compared to baseline and the control group. In the course mildronate therapy group, some cognitive function parameters did not change significantly, compared to baseline; however, the final values were not significantly different from those in the long-term mildronate therapy group. Course therapy was more effective than standard treatment in terms of improving the asthenia and anxiety scale parameters.

Key words: Arterial hypertension, cognitive function, mildronate.

Поступила — 15/08-2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

[Стаценко М. Е. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой, Недогода С. В. (*контактное лицо) — д. м. н., профессор, зав. кафедрой, Туркина С. В. — к. м. н., доцент кафедры, Тыщенко И. А. — к. м. н., ассистент кафедры, Полетаева Л. В. — к. м. н., ассистент кафедры, Чумачок Е. В. — аспирант кафедры, Ледеяева А. А. — аспирант кафедры, Цома В. В. — ассистент кафедры].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

КОРРЕКЦИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС
В ОТДЕЛЬНО ВЗЯТОМ РЕГИОНЕ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

Дидигова Р.Т.¹, Угурчиева З.О.¹, Инарокова А.М.², Мамедов М.Н.^{3*}

Ингушский государственный университет¹, Назрань; Кабардино-Балкарский государственный университет², Нальчик; Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития³, Москва.

Резюме

Цель исследования. Анализ адекватности коррекции трех основных факторов риска, а именно АГ, гиперхолестеринемии и сахарного диабета 2 типа среди мужчин и женщин с ИБС в Республике Ингушетия.

Материал и методы. В исследование были включены 300 мужчин (средний возраст — $54 \pm 0,4$ лет) и 230 женщин (средний возраст — $55,7 \pm 0,5$ лет) из центральных медицинских учреждений 3 районов Ингушской Республики. Все пациенты были опрошены по стандартному вопроснику для оценки социально-демографических показателей, поведенческих факторов риска и учета принимаемых лекарственных препаратов. АД измеряли дважды в положении сидя с 5 — минутным интервалом. Всем пациентам измеряли уровни общего ХС (ммоль/л) и глюкозы (ммоль/л) в крови.

Адекватность коррекции АГ, гиперхолестеринемии и сахарного диабета 2 типа оценивалась как достижение целевых уровней АД, уровня общего ХС и глюкозы натощак на фоне соответствующей терапии.

Результаты. Среди лиц с ИБС гиперхолестеринемия является наиболее часто встречаемым фактором риска: 95% среди мужчин и 81% у женщин. Липидснижающую терапию (в основном, симvastатин) получали 11,3% мужчин и 21% женщин. Целевые уровни общего ХС достигнуты у 1% мужчин и 2% женщин. АГ страдает 77,3% мужчин и 65% женщин с ИБС. Среди мужчин с ИБС и АГ 93% получают антигипертензивную терапию, из них 18% получает монотерапию, 49% — два препарата и 26% — три препарата. У 43% мужчин АД находится в пределах рекомендуемого уровня; среди женщин 28% получают монотерапию, 60% — два препарата и только 7% — три антигипертензивных препарата. Целевые уровни АД достигнуты у 49% женщин с ИБС и АГ. Сахарный диабет 2 типа установлен у 17% мужчин и у 13% женщин. У мужчин с ИБС и сахарным диабетом 2 типа в 41% случаев сахар в крови натощак находится в пределах целевых уровней, тогда как у женщин этот показатель в два раза меньше — 21%.

Выводы. Таким образом, среди пациентов с ИБС целевые уровни АГ достигаются у каждого второго пациента, целевые уровни гликемии в среднем в 30% случаев, тогда как уровень общего ХС снижается до рекомендуемых цифр менее чем у 2% пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2 типа, комплаентность.

На рубеже веков в кардиологии достигнут значительный научный прогресс. В арсенале врачей имеется большое количество эффективных лекарственных средств, а также современные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их хирургическое лечение [1]. Наряду с этим необходимо подчеркнуть, что надежды, возлагавшиеся на высокотехнологичные вмешательства, как средства первой линии для борьбы с ССЗ, не оправдались. Так, несмотря на огромные экономические затраты на лечение ССЗ, в том числе увеличение объема коронарной реваскуляризации в развитых странах мира, дабы остановить эпидемию ССЗ и изменить значительный негативный вклад этих заболеваний в структуру смертности, не удалось. Результаты американских и европейских исследований свидетельствуют, что одним из главных причин этой тенденции является неадекватная первичная и вторичная профилактика ССЗ [2, 3].

В России показатели сердечно-сосудистой смертности продолжают оставаться одними из самых высоких в Европе. По данным ГНИЦ ПМ, медико-социальная эффективность лечения ишемической болезни сердца (ИБС) неудовлетворительна. В структуре смертности от ССЗ осложнения ИБС на 50% превышают осложнения цереброваскулярных заболеваний и в целом занимают первое место среди 4 основных причин [4]. По данным Росстата, за последние 15 лет отмечается медленное нарастание частоты смертности, обусловленной ИБС, на 12%. Так, если в 1995 году число умерших от ИБС на 100000 населения составляло 376,9 случаев, то в 2008 году этот показатель повысился до 422,4 случаев.

Нарастание сердечно-сосудистых осложнений отмечается и на Северном Кавказе, традиционно имеющим меньшую частоту заболеваемости и смертности, обусловленными ССЗ по сравнению с другими

регионами России. Оценка динамики ССЗ в Республике Ингушетия показала неуклонный рост за последние 5 лет. Согласно данным республиканского Госстата, в 2009 году число лиц, страдающих ССЗ, составило 79462 человек, что в 3,5 раза чаще по сравнению с аналогичными данными 2005 года [5].

Между тем, результаты крупных клинических исследований свидетельствуют, что лечение больных с ИБС в соответствии с современными клиническими рекомендациями, основанными на принципах доказательной медицины, позволяет добиться хорошего клинического эффекта: снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и смертности [6]. Ряд многоцентровых российских исследований свидетельствует, что лечение пациентов с ИБС не соответствует требованиям национальных рекомендаций [7, 8].

Данные по оценке адекватности лечения лиц с ССЗ в регионе Северного Кавказа в научно — практической литературе отсутствуют. Тем не менее, разработка стратегии вторичной профилактики и ее реализации могла бы значительно замедлить темпы роста осложнений ССЗ в регионе. Целью настоящего исследования является анализ адекватности коррекции трех основных факторов риска, а именно АГ, гиперхолестеринемии и сахарного диабета 2 типа среди мужчин и женщин с ИБС в Республике Ингушетия.

Материал и методы

В клиническое исследование было включено 520 пациентов с ИБС, стенокардией напряжения ФК II-III ст.: 300 мужчин (средний возраст — $54 \pm 0,4$ лет) и 230 женщин (средний возраст — $55,7 \pm 0,5$ лет) из четырех лечебных учреждений Республики Ингушетия (Республиканская клиническая больница; Назрановская городская больница; Сунженская центральная районная больница; Ингушская республиканская поликлиника), прошедших клинический осмотр и анкетирование.

В обследованной когорте у большинства мужчин и женщин диагностирована стенокардия напряжения ФК II ст. (69%), тогда как ФК III ст. диагностирована у 17% мужчин и 23% женщин, у остальных пациентов выявлен ФК I стенокардии напряжения. У 6,7% мужчин и 5,25% женщин в анамнезе имеется инфаркт миокарда различной локализации. ЭКГ-признаки нарушения ритма и проводимости зафиксированы у 14% мужчин и 14,8% женщин с ИБС стенокардией напряжения (наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, мерцание предсердий, внутрижелудочковая блокада одной и двух ветвей).

Критериями исключения являлись:

1. Возраст до 40 и старше 69 лет.
2. Недостаточность кровообращения.

3. Нарушения ритма сердца высоких градаций по Lowen.

4. Пороки сердца и сосудов.

5. Миокардиты, миокардиодистрофии.

6. Почечная, печеночная недостаточность.

7. Заболевания крови.

8. Легочная недостаточность.

9. Онкологические заболевания (3-4 ст.)

10. Коллагенозы.

11. Эндогенные психические заболевания.

Для данного исследования использовалась анкета, разработанная экспертами ВОЗ, предназначенная для проведения клинических и эпидемиологических исследований. Анкета включала вопросы для оценки социально-демографических показателей и поведенческих факторов риска (паспортные данные, антропометрические показатели, статус курения, употребление алкоголя, физическая активность, питание, а также анамнез по состоянию основных систем и органов, перенесенные заболевания и операции, наличие хронических заболеваний, климактерический статус для женщин). Анкета является главным документом — основным материалом для проведения статистической обработки.

Клинико-инструментальные исследования

Антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии — ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ). Индекс массы тела рассчитывали по известной формуле — отношение веса (кг) к квадрату роста. Для оценки абдоминального ожирения использовали критерии Международной федерации диабета (окружность талии ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин).

Измерение АД проводилось с точностью до 2 мм рт.ст. двукратно с интервалом 5 минут в положении сидя и в покое. Для анализа использовали среднюю величину их двух измерений. Артериальную гипертензию констатировали при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или при получении больным антигипертензивной терапии; также учитывали информированность: больной знает о наличии у него АГ; лечение: больной получает лечение, но оно неэффективно, т. е. АД выше целевого; эффективность лечения: больной получает антигипертензивную терапию и АД достигает целевых значений [3].

Всем респондентам проводилась регистрация ЭКГ в покое в 12 отведениях с помощью 4-канального электрокардиографа Schiller (Швейцария). Расшифровка ЭКГ проводилась по специальной схеме, разработанной для этого исследования (адаптирована из стандартов Миннесотского кода, ГНИЦ ПМ).

Лабораторные исследования

Забор крови. Биохимические анализы определялись централизованно в одной лаборатории, прошедшей федеральную стандартизацию. Кровь из локте-

вой вены брали утром натощак после 12-ти часового голодания.

Содержание общего ХС (ммоль/л) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов на автоматическом биохимическом анализаторе “Сапфир 400” фотокolorиметрическим методом.

Концентрацию глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови исследовали глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе “Сапфир 400”. Для верификации сахарного диабета проводилось повторное тестирование на следующий день, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией (или очевидными симптомами).

Адекватность коррекции АГ, гиперхолестеринемии и сахарного диабета 2 типа оценивалась как достижение целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст), уровня общего ХС (<4,5 ммоль/л) и глюкозы (<6,1 ммоль/л) натощак на фоне соответствующей терапии [3, 9].

Статистический анализ

Ввод данных в региональном исследовательском центре производился в системе ACCESS MS OFFICE. Редактирование и статистический анализ осуществлялся согласно программе SAS (Statistical Analysis System) сотрудниками ГНИЦ ПМ. Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки получали с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Использовались стандартные критерии значимости: χ^2 -квадрат, t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) для дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение

Коррекция основных факторов риска является важным звеном вторичной профилактики ССЗ у больных с ИБС [4]. В США и европейских странах достижение целевых уровней основных факторов риска является составной частью стандартов лечения больных с ИБС [2]. За последние 15 лет в Европе периодически проводится мониторинг эффективности коррекции основных факторов риска ССЗ, включая АГ, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет и курение. Проект под названием EURUASPIRE был проведен в трех временных диапазонах (1995-1996 гг; 2000-2001 гг; 2006-2007 гг). Это позволило оценить динамику эффективности коррекции факторов риска ССЗ среди пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, другие острые коронарные синдромы, баллонную ангиопластику или операцию аортокоронарного шунтирования [10]. В России также проводились 2 крупных одномоментных клинических исследования по изучению адекватности

коррекции факторов риска у больных с ИБС [11, 12]. Однако субъекты Северного Кавказа не были включены, следовательно на сегодняшний день нет данных, позволяющих оценивать эффективность коррекции факторов риска среди лиц с ИБС, проживающих в этом регионе.

В настоящем исследовании мы анализировали достижение целевых уровней трех основных факторов риска ССЗ — АГ, гиперхолестеринемии и сахарного диабета, что позволяет оценивать адекватность их медикаментозной коррекции. Анализ коррекции других, не менее важных факторов риска (курение, ожирение и злоупотребление алкоголем) ограничен из-за отсутствия контрольной группы лиц идентичного возраста без ИБС. В целом, в момент обследования каждый четвертый мужчина с ИБС (24,3%) курил. Согласно результатам анкетирования, 36 из 300 (12%) злоупотребляли алкоголем. Необходимо подчеркнуть, что, в отличие от других регионов России, в Республике Ингушетия женщины не курят и не употребляют алкоголь, что связано с религиозно-этническими особенностями региона.

У каждого третьего мужчины и каждой второй женщины выявлено ожирение. Более того, абдоминальное ожирение выявлено у 46% мужчин и у 72,6% женщин. Безусловно, эти нарушения в сочетании с другими факторами риска увеличивают риск развития повторных инцидентов ССЗ.

Оценка адекватности антигипертензивной терапии у лиц с ИБС

Артериальная гипертония является одним из важных факторов, отягощающих течение ИБС. В исследовании АТР по оценке качества лечения хронической ИБС с участием 1653 пациентов с ИБС стабильного течения из 17 регионов России было продемонстрировано, что АГ является самым распространенным фактором риска — 82% случаев [11]. Результаты исследования Euroaspire III также свидетельствуют, что на момент интервью у 85,4% пациентов с ИБС выявлена АГ [10]. В настоящем исследовании отмечается аналогичная тенденция. Так, среди пациентов с ИБС в среднем в 84,1% случаев выявляется АГ. Среди мужчин АГ обнаружена в 81,3% случаев, тогда как среди женщин этот показатель составил 86,9%. К тому же, в 51% случаев у мужчин с ИБС и АГ имеются ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка, среди женщин этот показатель составил 44%.

Анализ комплексных мер медикаментозной терапии показал, что наиболее часто врачи назначают именно антигипертензивную терапию. В целом, 94% мужчин и 97% женщин на момент осмотра получали антигипертензивную терапию. Большинство пациентов получали антигипертензивную терапию от случая к случаю, причем частота такого режима приема препаратов среди мужчин (61,9%) и женщин (56,5%)

Таблица 1
Моно- и комбинированная антигипертензивная терапия

Количество принимаемых препаратов	Мужчины	Женщины
Один препарат	54 (22%)	34 (17%)
Два препарата	115 (47%)	91 (45,5%)
Три препарата	52 (21%)	48 (24%)
Четыре препарата	8 (3%)	25 (12,5%)*

Примечание: *** $p < 0,001$ достоверность различия по частоте сочетанной антигипертензивной терапии между мужчинами и женщинами.

сопоставима. Интересно, что по сравнению с мужчинами (5,7%) женщины в 3-4 раза чаще (19%, $p < 0,001$) принимают антигипертензивную терапию курсами. Постоянную антигипертензивную терапию получает каждый четвертый мужчина (26,6%) и каждая пятая женщина (21,5%). Таким образом, в коррекции АГ преобладает несистематический режим применения антигипертензивной терапии.

Среди принимаемых антигипертензивных препаратов первое место как среди мужчин (80%), так и среди женщин (83%) занимают ингибиторы АПФ, что соответствует результатам других российских исследований (РЕЛИФ, ПИФАГОР-2) [6, 12]. Однако, в отличие от этих исследований, второе место по частоте назначения занимают антагонисты кальция (67% мужчин и 79% женщин с ИБС и АГ). Возможно, это связано с тем фактом, что антагонисты кальция обладают еще и антиангинальным эффектом, что очень важно для пациентов, имеющих одновременно две патологии.

Бета-адреноблокаторы принимают до 50% пациентов с ИБС и АГ, что является неоправданно низким для данной патологии. Эти показатели значительно ниже по сравнению с исследованием АТР (68%) и EUROASPIRE III (80,1%). Женщины с ИБС и АГ по сравнению с мужчинами в 3 раза чаще принимают диуретики (19% и 5,7% соответственно). Несмотря на отличный профиль переносимости и высокую безопасность, сартаны используются для лечения не более чем у 3% пациентов с ИБС и АГ, что, очевидно, связано с высокой стоимостью препаратов этого класса. Однако в аналогичной ситуации и пациенты, включенные в исследование РЕЛИФ (другие регионы России) получающие сартаны в 6,5% случаев.

Мы также анализировали частоту применения моно- и комбинированной антигипертензивной терапии (табл. 1). Один антигипертензивный препарат применяют не более чем 20% пациентов (22% мужчин и 17% женщин), в остальных случаях пациенты применяют комбинированную терапию, что, очевидно, связано с осведомленностью врачей о применении комплексной терапии для достижения целевых уровней АД. В частности, каждый второй

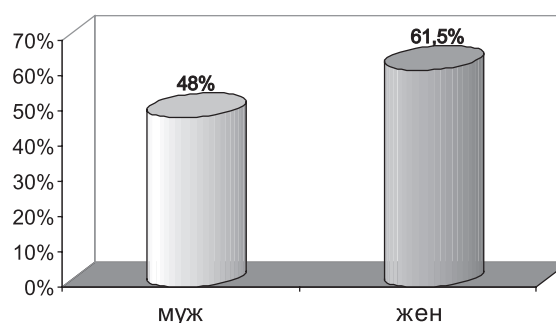


Рис 1. Достижение целевых уровней АД у пациентов с ИБС и АГ.

пациент принимает два антигипертензивных препарата (47% мужчин и 45,5% женщин), три препарата используют 21% мужчин и 24% женщин. Во всех случаях частота применения монотерапии и комбинированной антигипертензивной терапии между мужчинами и женщинами сопоставима. Исключение составляет единовременное использование четырех антигипертензивных препаратов. Так, по сравнению с мужчинами, женщины в 4 раза чаще применяют подобную терапию (3% и 12,5%, соответственно).

В целом, на момент обследования у каждого второго пациента с ИБС и АГ АД находится в пределах целевых уровней. Между мужчинами и женщинами не выявлена статистически значимая разница по частоте достижения целевых уровней АД (рис 1). Эти данные сопоставимы, и даже несколько превышают аналогичные показатели, полученные в ходе исследования EUROASPIRE III [10].

Анализ достижения целевых уровней общего ХС. Негативная роль гиперхолестеринемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений у лиц с ИБС не вызывает сомнения [13]. Наглядным примером этому могут служить результаты международного исследования INTERHEART, так как дислипидемия оказалась самым значимым фактором риска среди 9 других у лиц с острым коронарным синдромом [14]. С целью оценки нарушения липидного обмена были проанализированы показатели общего ХС среди обследованных пациентов с ИБС. В целом общий ХС был определен у 300 мужчин и у 216 женщин с ИБС. Средние показатели общего ХС у пациентов с ИБС оказались на 33% выше нормативных значений. В настоящем исследовании гиперхолестеринемия оказалась наиболее часто встречаемым фактором риска ССЗ. В среднем, у 93,7% пациентов с ИБС выявлена гиперхолестеринемия (общий ХС > 5 ммоль/л) различной степени. Среди мужчин гиперхолестеринемия выявлена в 96,7% случаев, среди женщин – в 90,7% случаев. У каждого третьего пациента с ИБС выявлена умеренная и выраженная гиперхолестеринемия.

Необходимо подчеркнуть, что в международном исследовании АТР гиперхолестеринемия выявлена у 78% пациентов с ИБС, а в российском исследова-



Рис 2. Липидснижающая терапия пациентов с ИБС, стенокардией напряжения.

Таблица 2

Прием сахароснижающих препаратов

Препараты	Мужчины	Женщины
Сульфонилмочевины	34 (89%)	25 (89%)
Сульфонилмочевины с инсулинотерапией	4 (10,5%)	6 (21,4%)
Метформин	2 (5,2%)	3 (10,7%) в сочетании с инсулином
Инсулин в монотерапии	2 (5,2%)	

нии РЕЛИФ последняя отмечалась более чем в 60%. При этом у 13,8% больных ИБС показатель общего ХС находился в пределах 6,6–7,8 ммоль/л, а у 4,2% был выше 7,8 ммоль/л [11, 12].

В анализируемой когорте пациенты с ИБС получали липидснижающую терапию – в частности, статины – до 25% случаев. Мужчины (11,3%) по сравнению с женщинами (22,2%) в два раза меньше принимают статины (рис 2). Эти показатели ниже по сравнению с результатами исследования РЕЛИФ, так как 33,3% пациентов получали липидснижающую терапию. А в российской части исследования EUROASPIRE III частота назначения статинов пациентам с ИБС достигала 56,8%, что вероятно, связано с различиями между анализируемыми выборками.

Только 10% женщин, получавших статины или 2,3% от общего числа, достигли целевого уровня общего ХС и лишь 5,9% мужчин, принимающих статины, или 0,7% от общего числа, достигли целевых уровней холестерина, что в несколько раз ниже по сравнению с европейскими и другими российскими исследованиями. Возможными причинами этого явления могут быть следующие: стоимость терапии, отсутствие влияния на состояние здоровья в текущий момент, побочные эффекты (повышение печеночных ферментов).

Более того, анализ медицинской документации продемонстрировал, что концентрация триглицеридов определена только у 1,3% мужчин и 20,9% женщин. Аналогичная картина отмечается и по уровню

ХСЛВП. Так, концентрация антиатерогенных частиц определена у 0,7% мужчин и 16,9% женщин. Очевидно, что как пациенты, так и врачи, нуждаются в дополнительных образовательных программах по коррекции нарушений липидного обмена.

Оценка адекватности сахароснижающей терапии у пациентов с ИБС

Нарушения углеводного обмена и ИБС имеют тесную патогенетическую связь, и в последние годы отмечается увеличение частоты сочетанной патологии. Согласно результатам многоцентрового исследования EuroHeart Survey у 60% лиц с острым ИМ имеются те или иные нарушения углеводного обмена, у 25% из них обнаружен СД 2 типа [15].

В настоящем исследовании у каждого пятого пациента с ИБС (22,8%) выявлен сахарный диабет 2 типа. В исследовании РЕЛИФ сахарный диабет 2 типа был выявлен у 17,3% пациентов с ИБС, в исследовании АТР – у 15,1% пациентов с ИБС, а в исследовании EUROASPIRE III – у 10,8% пациентов [10, 12]. Необходимо отметить, что в ходе исследования у 10,4% пациентов с ИБС СД 2 типа был выявлен впервые. Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа обнаружен у 10% мужчин и 10,9% женщин, страдающих ИБС. Эти факты еще раз свидетельствуют об актуальности ранней диагностики сахарного диабета среди лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Пациенты с установленным сахарным диабетом 2 типа в 90% случаев принимают сульфонилмочевину в виде монотерапии. Монотерапию с применением метформина получают не более 5% пациентов. В среднем 15% пациентов получают сочетанную терапию с применением сульфонилмочевины и инсулина (табл. 2).

Необходимо подчеркнуть, что мужчины и женщины получают сопоставимую сахароснижающую терапию. Проведенная сахароснижающая терапия способствовала достижению целевых уровней гликемии натощак у 79% мужчин и у 100% женщин, среди пациентов с ранее установленным диагнозом СД 2 типа. Пациенты с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа на момент установления диагноза не получали диетотерапию и сахароснижающее лечение.

Заключение

Таким образом, среди пациентов с ИБС целевые уровни АГ достигаются у каждого второго пациента, целевые уровни гликемии в среднем в 30% случаев, тогда как уровень общего ХС снижается до рекомендуемых цифр менее, чем у 2% пациентов. Эти данные свидетельствуют о необходимости разработки комплексных мер для усиления вторичной профилактики ССЗ среди пациентов с ИБС в Республике Ингушетия и в Северо-Кавказском регионе в целом.

Литература

1. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Волков В.С. Ишемическая болезнь сердца. Москва 2002. Издательский дом Синегерия. 308 стр.
2. ACC/AHA/ACP- ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2003; 41: 159- 168.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), приложение 4; 3-40.
4. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология (руководство для врачей). Москва 2007. Из-во Медиа-77. 213 стр.
5. Здравоохранение в России. Официальное издание Федеральной службы государственной статистики (Росстат). Москва. 2009: 365 стр.
6. Белоусов Ю.Б., Шляхто Е.В., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Быков А.В., Бекетов А.С. Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в РФ//Артериальная гипертензия. 2004; 10(4): 185-93/
7. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Стратегия и тактика лечения. Москва. Реафарм 2003; 256 с.
8. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Актуальные вопросы лечения больных стабильной стенокардией// Врач 2005; № 9: 3-8.
9. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology// Eur Heart J 2006; 27: 1334-81.
10. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries// Lancet 2009; 373: 929-940.
11. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилов С.Б. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern)//Кардиология 2003; 5: 6-10.
12. Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Соколова О.Ю. Вторичная профилактика артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в реальной клинической практике Российской Федерации. Издание ГНИЦ ПМ (Викас-принт). Москва 2009: 154 стр.
13. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М., Издательство "Триада-Х" 2000; 412стр.
14. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study)// Lancet 2004; 364: 937-52.
15. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart// Eur Heart J. 2004 Nov;25(21):1880-90.

Abstract

Aim. To analyse how effectively the three main risk factors — arterial hypertension (AH), hypercholesterolemia, and Type 2 diabetes mellitus (DM-2) are controlled among male and female patients with coronary heart disease (CHD), who are residents of the Ingush Republic.

Material and methods. The study included 300 men and 230 women (mean age $54 \pm 0,4$ and $55,7 \pm 0,5$ years, respectively) — residents of the three Ingush Republic regions. The standard questionnaire included items on sociodemographic parameters, behavioural risk factors, and pharmaceutical therapy. Blood pressure (BP) was measured in a sitting position, with a 5-minute interval between two measurements. In all patients, blood levels of total cholesterol (TCH, mmol/l) and glucose (mmol/l) were measured. Adequate control of AH, hypercholesterolemia, and DM-2 was defined as the achievement of target levels of BP, TCH, and fasting glucose during the treatment.

Results. Among CHD patients, hypercholesterolemia was the most prevalent risk factor in both men (95%) and women (81%). Only 11,3% of men and 21% of women received lipid-lowering therapy (typically, statins). Target TCH levels were achieved in 1% and 2%, respectively. AH was registered in 77,3% and 65% of male and female CHD patients, respectively. In men with CHD and AH, 93% received antihypertensive therapy (18%, 49%, and 26% received one, two, or three medications, respectively). Target BP levels were observed in 43% of the treated men. In women with CHD and AH, 28%, 60%, and 7% received one, two, or three antihypertensive medications, respectively; target BP levels were achieved in 49%. DM-2 prevalence reached 17% in men and 13% in women. Among patients with CHD and DM-2, target fasting glucose levels were registered in 41% of men and 21% of women.

Conclusion. Among CHD patients, target BP levels were achieved in every second participant, while target glucose levels were observed in 30%, and target TCH concentrations were registered in less than 2%.

Key words: Coronary heart disease, arterial hypertension, hypercholesterolemia, Type 2 diabetes mellitus, compliance.

Поступила 31/05 — 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

[Дидигова Р.Т. — к.м.н., заведующая кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета, Угурчиева З.О. — соискатель кафедры госпитальной терапии медицинского факультета, Инарокова А.М. — д.м.н., зав. общей врачебной кафедрой и кафедрами геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, Мамедов М.Н. (*контактное лицо) — д.м.н., руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

РОЛЬ СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА И СОСУДОВ

H. Yokoyama, D.B. Averill, K.B. Brosnihan, R.D. Smith, E.L. Schiffrin, C.M. Ferrario

Центр заболеваний сердечно-сосудистой системы и артериальной гипертензии, Медицинская школа "Wake Forest University", Винстон Салем, Северная Каролина, США; Институт клинических исследований, Монреаль, Квебек, Канада

Резюме

Целью данного исследования было установить, зависит ли предупреждение ремоделирования миокарда и сосудов при подавлении эффектов ангиотензина II от гипотензивного действия блокады ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ-1). Восьминедельным крысам со спонтанной гипертензией в течение 56 дней назначался олмесартан, атенолол либо плацебо, принимавшиеся вместе с питьевой водой. По окончании каждой фазы лечения измерялись уровни артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, вычислялось отношение массы миокарда к массе тела, оценивалось содержание коллагена в ткани сердца (гистохимический анализ с окрашиванием пикросириус красным), а также определялось отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосудов в изолированных мезентериальных артериях. Через 3 недели от начала терапии у крыс, получавших олмесартан, регистрировались более низкие уровни систолического АД по сравнению с принимавшими атенолол либо плацебо животными. По окончании исследования группы олмесартана и атенолола не различались по уровням АД, измеряемого прямым методом у анестезированных крыс. У получавших атенолол животных регистрировалась устойчивая брадикардия. Предотвращение гипертрофии миокарда и отложения коллагена наблюдались лишь у принимавших олмесартан крыс со спонтанной гипертензией. Прием как олмесартана, так и атенолола, уменьшал отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета артериол ($11,5 \pm 0,4\%$ и $13,3 \pm 0,6\%$ соответственно, по сравнению с $18,4 \pm 1,1\%$ в группе плацебо). В то же время этот эффект был более выражен у животных, принимавших блокатор АТ-1 рецепторов. Несмотря на то, что контроль давления играл определенную роль в профилактике гипертрофии миокарда и сосудов, наши результаты свидетельствуют о независимом от снижения АД предупреждении структурных изменений сердца и сосудов при блокаде рецепторов к ангиотензину II.

Ключевые слова: атенолол, гипертрофия миокарда, гипертензия, олмесартан, ремоделирование сосудов.

В выполненных за последнее десятилетие исследованиях было продемонстрировано, что ангиотензин II (АТ II), за счет стимуляции ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ-1), способствует пролиферации миокарда и гладких миоцитов сосудов [1], отложению коллагена [2] и нарушению функции эндотелия вследствие уменьшения биодоступности оксида азота (NO) [3]. По сравнению с лекарственными средствами других классов, блокаторы АТ-1 рецепторов обладают определенными преимуществами в отношении не только снижения артериального давления (АД), но и обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка, нормализации структуры и эндотелиальной функции резистивных артерий, а также уменьшения отложения коллагена [4,5]. Известно, что повышение периферического сосудистого сопротивления при гипертензии преимущественно обусловлено структурными и функциональными изменениями резистивных артерий диаметром менее 350 μm [6-8]. Эндотелиальная дисфункция резистивных артерий также играет важную роль в развитии поражения органов-мишеней при гипертензии [9-11].

Целью настоящего исследования было установить, способен ли новый блокатор АТ-1 рецепторов олмесартан более эффективно, по сравнению с атенололом, подавлять прогрессирование эндотелиальной дисфунк-

кции мезентериальных резистивных артерий и отложение коллагена в миокарде у крыс со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rats, SHR).

Методы

Протокол исследования

Исследование было выполнено на 24 крысах-самцах в возрасте 6 недель, полученных из лаборатории Charles River Laboratories (Wilmington, MA). В возрасте 8 недель крысы были рандомизированы в три группы вмешательства: а) прием олмесартана (RNH-6270, Sankyo Pharmaceutical Company, Tokyo, Japan; 10 мг/кг/сут); б) прием атенолола (Sigma, St. Louis, MO; 30 мг/кг/сут); в) либо прием плацебо (водопроводная вода). Во время эксперимента крысы содержались отдельно, в соответствующих требованиям AAALAC условиях, со свободным доступом к пище и питьевой воде и 12-часовым световым днем. Олмесартан и атенолол смешивались с 0,1% раствором NaHCO_3 + KHCO_3 и дистиллированной водой соответственно, после чего назначались животным вместе с питьевой водой. Суточная доза препарата рассчитывалась ежедневно, с учетом объема выпитой за предшествующие сутки воды. Протокол исследования отвечал требованиям National Institute of Health и был одо-

Таблица 1

**Влияние приема плацебо, атенолола и олдесартана
на показатели ремоделирования миокарда и артериального давления**

Признак	Крысы со спонтанной гипертензией		
	Группа плацебо (n=8)	Группа атенолола (n=8)	Группа олдесартана (n=8)
Масса тела (г)	339±6	330±4	349±9
Масса миокарда (мг)	1075±29	1000±18	1006±27
Отношение массы миокарда к массе тела (мг/г)	3,17±0,07	3,03±0,03	2,88±0,05*†
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	201±6	168±8*	155±5*
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	149±6	126±7*	119±6*
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	173±6	146±7*	136±6*
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	383±8	329±10‡	391±12

Примечание: данные представлены в виде “M±m”; *p<0,05 для сравнения с группой плацебо; †p<0,05 для сравнения с группой атенолола; ‡p<0,05 для сравнения с группами плацебо и олдесартана.

брен комитетом Animal Care and Use Committee, Wake Forest University School of Medicine.

Манжеточное измерение систолического АД на хвостовой артерии (Narco Bio-systems, Houston, TX) выполнялось регулярно в течение 3 дней до начала вмешательства, а также еженедельно в течение 8 недель после начала терапии. Частота сердечных сокращений рассчитывалась на основании показателей пульсовой волны, полученных при манжеточном измерении АД на хвостовой артерии. По окончании фазы терапии измерялась масса тела и выполнялась анестезия Инактином (Sigma, St. Louis, MO; 100 мг/кг интраперитонеально). Для прямого измерения АД и частоты сердечных сокращений (Biopac Systems, Goleta, CA) в сонную артерию устанавливался пластиковый катетер (PE-50 Clay Adams; Becton Dickinson, Sparks, MD). После забора артериальной крови с помощью пластикового катетера крысы забивались путем внутривенной инъекции фенobarбитала натрия в дозе 75 мг/кг (Butler, Columbus, OH). Сегмент проксимальной тощей кишки, питаемый ветвями основной мезентериальной артерии, изолировался и помещался в холодный (4°C) физиологический раствор (4,8 ммоль/л KCl, 2,0 ммоль/л CaCl₂, 1,2 ммоль/л K₂HPO₄, 1,2 ммоль/л MgSO₄, 11 ммоль/л декстрозы, 118 ммоль/л NaCl и 25 ммоль/л NaHCO₃). После изоляции и взвешивания сердца (для определения отношения между массой миокарда и массой тела) оно помещалось в 4%-й раствор формалина.

Оценка реактивности мезентериальных артерий мелкого калибра

Мезентериальные артерии с внешним диаметром ~300 мкм выделялись с помощью диссекционного микроскопа. Изолированные артериальные сегменты длиной 2–3 мм помещались в камеру ангиографа (Living System Instrumentation, Burlington, VT). После установки канюль в каждом конце ангиолярного сегмента выполнялась его перфузия теплым (37±0,5°C) буфером с 21% O₂, 5% CO₂ и 74% N₂ (pH 7,4), со скоростью 38 мл/мин. Изучались лишь те образцы, в которых было возможным поддержание

стабильного внутрисосудистого давления 60 мм рт. ст. Камера ангиографа помещалась в поле зрения микроскопа, оснащенного видеокамерой. Изображение одновременно проецировалось на монитор компьютера и телевизионный экран. Измерение внешнего диаметра (external diameter, ED), диаметра просвета сосудов (lumen diameter, LD) и внутрисосудистого давления выполнялось с помощью программного обеспечения SoftEdge (Ion Optix Corp., Milton, MA).

После 30-минутного периода уравнивания измерялись показатели ED и LD с расчетом толщины сосудистой стенки (wall width, WW) как отношения (ED – LD)/2. Отношение W/L выражалось в виде (WW/LD) × 100; площадь поперечного сечения меди (media cross-sectional area, MCSA) рассчитывалась по формуле (π/4) × (ED² – LD²). После расчета этих показателей производилось регулярное измерение LD. Для определения сосудистой реактивности на аблюминальную поверхность изолированного перфузируемого сосуда наносился раствор фенилэфрина в возрастающей концентрации (10⁻¹⁰–10⁻⁵ ммоль/л; Sigma, St. Louis, MO). Для каждой концентрации фенилэфрина контакт с поверхностью сосуда продолжался в течение 5 минут, после чего наносился раствор более высокой концентрации. Для каждого 5-минутного периода определялись средние показатели LD. После этого производилась обработка сосудов раствором ацетилхолина (10⁻⁵; Sigma, St. Louis, MO) для оценки жизнеспособности сосудистого эндотелия. После отмывания сосудов и 30-минутного периода уравнивания выполнялась оценка сосудистой податливости. С этой целью показатели LD измерялись при последовательном увеличении трансмурального давления до 20, 40, 60, 80 и 100 мм рт. ст. Каждый этап увеличения перфузионного давления продолжался в течение 3 минут, с регистрацией максимального значения LD. Сосудистая растяжимость рассчитывалась как относительное изменение диаметра просвета сосудов (ΔLD/LD) при изменении внутрисосудистого давления на одну условную единицу, по методике Intengan и соавторов [12]. Все препара-

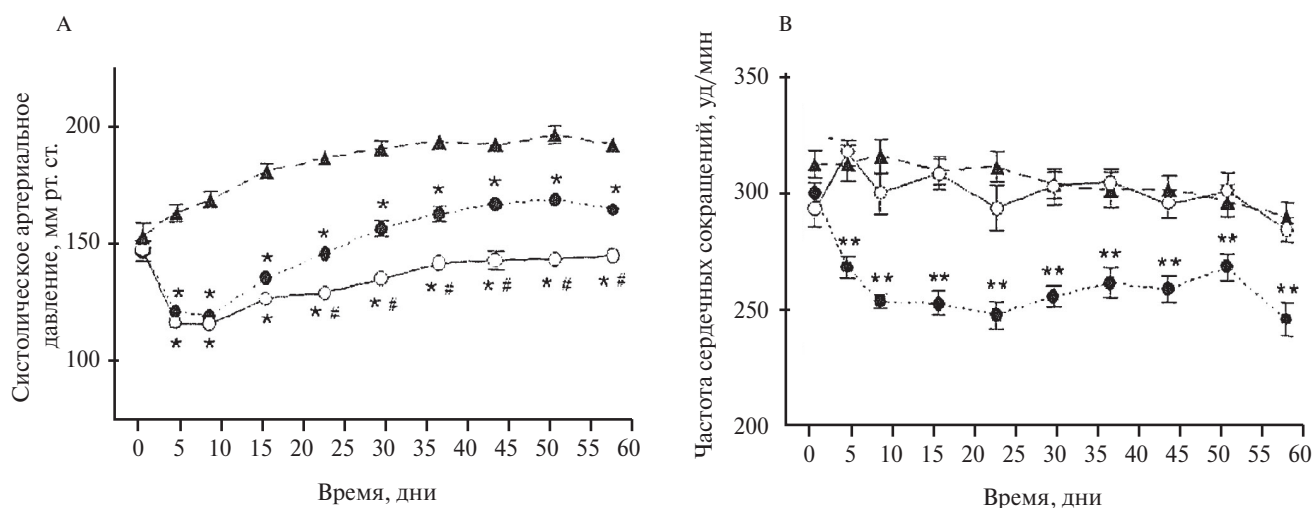


Рис. 1. Динамика уровней манжеточного артериального давления, измеренного на хвостовой артерии (А), и частоты сердечных сокращений (В) у крыс со спонтанной гипертензией, рандомизированных в отношении 8-недельного приема плацебо (▲), атенолола (○) либо олмесартана (●). Данные представлены в виде "M±m"; * $p < 0,01$ для сравнения с группой плацебо; # $p < 0,01$ для сравнения с группой атенолола; ** $p < 0,01$ для сравнения с группой олмесартана и плацебо.

ты добавлялись в буферный резервуар, с последующей рециркуляцией буфера. Дозировки препаратов представлены в виде их конечных кумулятивных молярных концентраций в буферном растворе.

Биохимический анализ

Плазменные концентрации АТ I, АТ II и АТ (1-7) определялись радиоиммунным методом. Образцы крови помещались в охлажденные пробирки, которые содержали смесь 25 ммоль/л этилендиаминтетраацетата (Sigma, St. Louis, MO), 0,44 ммоль/л 1,20-ортофенантролина моногидрата, 1 ммоль/л Na^+ парахлоромеркурибензоата и 3 ммоль/л крысиного ингибитора ренина — ацетил-Гис-Про-Фен-Вал-статин-Лей-Фен (WFLM), по ранее описанной методике [13].

Гистологическое исследование содержания коллагена в ткани сердца

Образцы сердечной ткани заливались парафином с последующим помещением 5 $\mu\text{м}$ срезов на предметные стекла и депарафинизацией, которая производилась путем последовательных отмываний ксиленом, 100% этанолом, 95% этанолом, 75% этанолом и бидистиллированной водой. Затем образцы тканей окрашивались пикросирус красным (0,1% раствор в насыщенной пикриновой кислоте; Sigma Chemical), исследовались под световым микроскопом и фотографировались с использованием цифровой фотокамеры Zeiss AxioCam и программного обеспечения AxioVision (Zeiss, Thornwood, NY). Оцифрованные изображения при 20-кратном увеличении сохранялись в формате JPEG (1300 x 1300 пикселей). Содержание коллагена оценивалось по числу пикселей в зонах окраски пикросирус красным с использованием 7-й версии программного обеспечения Photoshop (Adobe, San Jose, CA), по методи-

ке Averill et al. [14], и последующим определением объемной доли коллагена в ткани левого желудочка.

Статистический анализ

Все данные представлены в виде "M±m". Сравнения между группами лечения осуществлялись с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Множественные апостериорные сравнения выполнялись с использованием t -критерия для непарных выборок с поправкой уровней значимости для множественных сравнений. При сравнении показателей манжеточного систолического АД на хвостовой артерии и частоты сердечных сокращений использовались методы двухфакторного вариационного анализа. Для оценки дозозависимых изменений состояния изолированных мезентериальных артерий также применялся двухфакторный вариационный анализ, в котором основными переменными являлись группа вмешательства (плацебо, олмесартан или атенолол) и характер воздействия на мезентериальные сосуды (фенилэфрин либо изменение трансмурального давления). Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Восьминедельный прием олмесартана либо атенолола ассоциировался с достоверным снижением манжеточного систолического АД, измеренного на хвостовой артерии. По сравнению с терапией атенололом, прием олмесартана приводил к более значительному снижению давления (рис. 1А). В группе атенолола снижение уровня систолического АД сочеталось с выраженной брадикардией, в то время как у животных, рандомизированных в группу олмесартана, частота сердечных сокращений не менялась (рис. 1В). В период с 3-й по 8-ю неделю лечения уровни манжеточного систолического АД, изме-

ренного на хвостовой артерии, были достоверно ниже в группе олмесартана. Тем не менее, по данным прямого измерения давления на 8-й неделе, группы атенолола и олмесартана не отличались между собой по показателям систолического, диастолического и среднего АД, несмотря на межгрупповые различия по частоте сердечных сокращений (табл.1). Выраженность гипертрофии миокарда, оценивавшаяся по отношению массы сердца к массе тела, достоверно снизилась лишь у принимавших олмесартан крыс линии SHR (табл.1).

На рис.2 представлена динамика показателей мезентериальных артерий мелкого калибра на фоне 8-недельного приема плацебо, атенолола либо олмесартана. Терапия атенололом ассоциировалась с достоверным снижением показателей WW и отношения W/L при отсутствии изменений со стороны ED, LD и MCSA. Напротив, у принимавших олмесартан животных регистрировалось достоверное увеличение LD и статистически значимое снижение WW и отношения W/L, по сравнению с крысами из группы плацебо. Кроме того, снижение отношения W/L на фоне приема олмесартана было достоверно более выраженным, чем при лечении атенололом ($p < 0,05$).

Выраженность вазоконстрикторного ответа на последовательно нарастающие дозы фенилэфрина была сходной у крыс, получавших плацебо, атенолол и олмесартан (рис. 3). Степень вазоконстрикторного ответа на ацетилхолин также была сопоставимой во всех трех группах вмешательства (рис.3).

На рис.4А отражена динамика значений LD мезентериальных артерий при последовательном повышении внутрисосудистого давления с 20 до 100 мм рт. ст. При давлении 40–100 мм рт. ст. показатели LD были достоверно выше в группе олмесартана, чем в группе плацебо. Напротив, повышение LD у крыс линии SHR, получавших атенолол, было незначительным и не отличалось от такового при приеме плацебо. При внутрисосудистом давлении < 60 мм рт. ст. уровни растяжимости сосудов были достоверно выше в группе олмесартана, по сравнению с группой плацебо (рис. 4В). Прием атенолола ассоциировался с более выраженным, чем в группе плацебо, увеличением сосудистой растяжимости лишь при внутрисосудистом давлении 60 мм рт. ст.

Через 58 дней от начала терапии плазменные уровни АТ I, АТ II и АТ (1-7) повышались у животных, принимавших олмесартан, и не менялись у получавших атенолол крыс линии SHR (рис.5). Объемная доля коллагена в ткани левого желудочка достоверно уменьшилась в группах олмесартана и атенолола по сравнению с группой плацебо (рис.6). При этом отношение массы миокарда к массе тела снизилось лишь у принимавших олмесартан животных (табл.1).

Обсуждение

О важной роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе артериальной гипертензии свидетель-

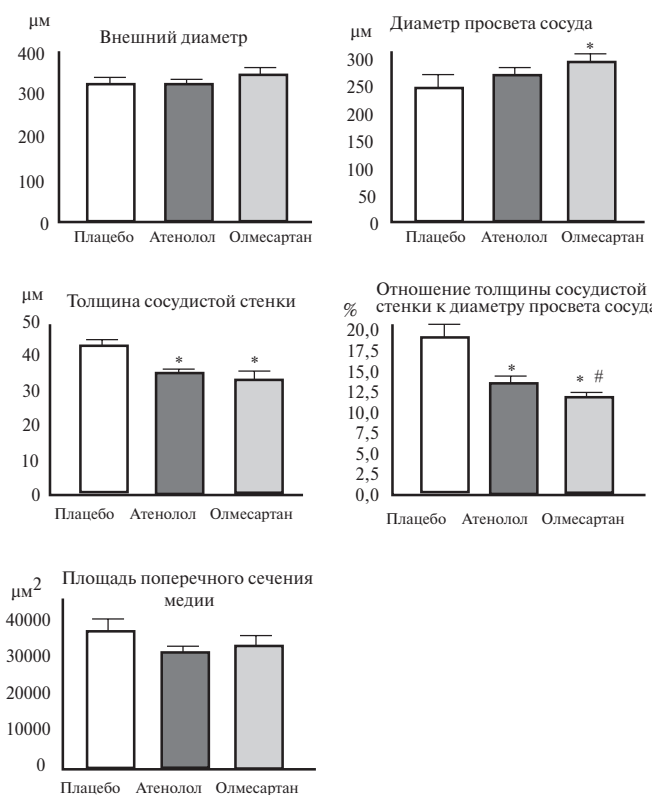
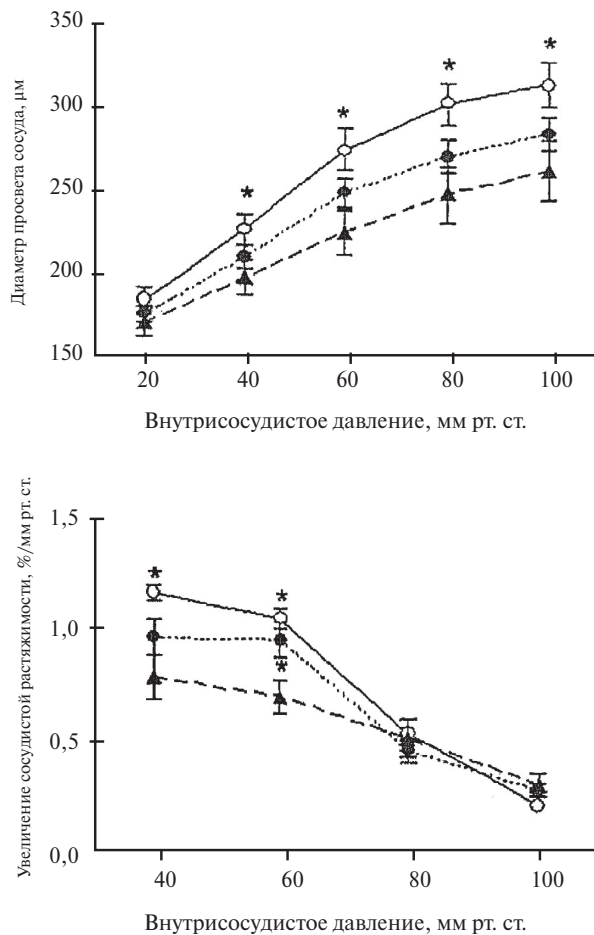
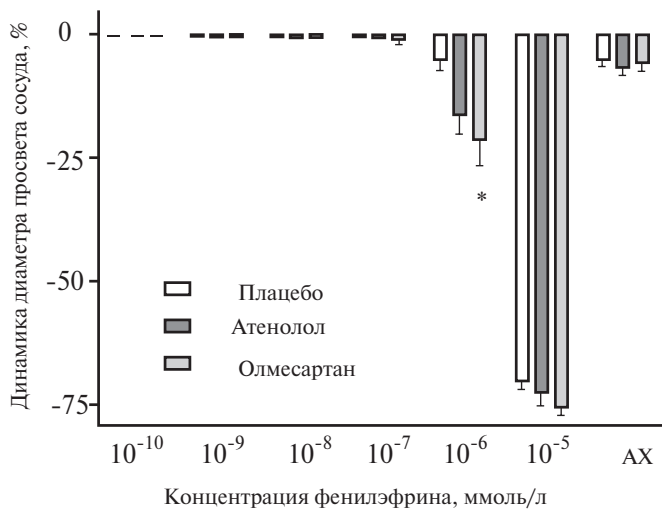


Рис.2. Влияние различных вариантов терапии на структурные показатели мезентериальных резистивных артерий. Данные представлены в виде "M ± m"; * $p < 0,01$ для сравнения с группой плацебо; # $p < 0,05$ для сравнения с группой атенолола.

ствует клиническая эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) у пациентов с гипертензией. Как ингибиторы АПФ, так и БРА, эффективно снижают уровни АД у лабораторных животных с генетически обусловленной и приобретенной гипертензией. Ведущий механизм действия ингибиторов АПФ и БРА, по всей вероятности, заключается в предотвращении множественных отрицательных эффектов АТ II, таких как пролиферация гладких миоцитов, активация провоспалительных факторов и нарушение эндотелиальной функции [3]. Так, у больных с гипертензией годичная терапия лозартаном способствовала нормализации нарушенной структуры и функции резистивных артерий, в то время как атенолол подобным эффектом не обладал, несмотря на сопоставимое гипотензивное действие [15]. Как было показано Brosnan et al.[16], ирбесартан снижал уровни супероксида, повышал биодоступность оксида азота и улучшал эндотелиальную функцию у предрасположенных к развитию инсульта крыс линии SHR. Кроме того, ранее было продемонстрировано, что БРА снижают уровни маркеров воспаления у пациентов с нормальными уровнями АД и стабильным течением коронарной болезни сердца [17], а также предупреждают прогрессирование атеросклероза, нестабильность коронарных бля-



шек и развитие тромбоза за счет активации фибринолиза [18].

В соответствии с ранее полученными данными, нами было показано, что гипотензивный эффект селективного блокатора АТ-1 рецепторов олмесартана не сопровождался изменением частоты сердечных сокращений, в то время как степень снижения среднего АД была сопоставимой для олмесартана и атенолола. Гипотензивное действие атенолола, оценивавшееся путем еженедельного измерения манжеточного систолического давления на хвостовой артерии, было слабее, чем для олмесартана. Тем не менее, по окончании исследования группы атенолола и олмесартана не отличались по показателям среднего АД, измеренного прямым методом. Кроме того, по окончании исследования в группе атенолола не менялась исходная выраженность гипертрофии миокарда по сравнению с группами плацебо либо олмесартана. Подобное несоответствие между динамикой двух показателей давления может объясняться тем, что манжеточный метод измеряет систолическое АД на хвостовой артерии, а при прямом методе уровни систолического и среднего давления определяются на уровне дуги аорты. Различия показателей, полученных этими двумя методами, также могут быть обусловлены тем, что манжеточное давление измеряется без анестезии, а прямое определение АД выполняется у анестезированных крыс.

Изменение гемодинамики на фоне терапии олмесартаном и атенололом приводило к сопоставимому улучшению параметров сосудистого сопротивления мезентериальных артерий мелкого калибра, что выражалось в достоверном уменьшении толщины сосудистой стенки и отношения толщины стенки к диаметру просвета сосуда. В то же время, лишь терапия олмесартаном приводила к достоверному уменьшению показателей LD для резистивных сосудов мелкого калибра. Эти данные позволяют предположить важную роль контроля АД в прогрессировании и обратном развитии сосудистого ремоделирования у крыс линии SHR, несмотря на то, что для ремоделирования миокарда этот механизм, по-видимому, не является ведущим. Известно, что при артериальной гипертензии наблюдается эуτροφическое и гипертрофическое ремоделирование сосудов [19]. При эуτροφическом ремоделировании происходит перераспределение ткани сосудистой стенки вокруг уменьшенного просвета сосуда, без видимого утолщения меди. При гипертрофическом ремоделировании увеличение площади поперечного сечения меди приводит к уменьшению просвета сосуда [19]. Различное влияние терапии атенололом и олмесартаном на показатели LD свидетельствует о том, что олмесартан обладает более выраженным эффектом в отношении профилактики эуτροφического ремоделирования.

В нашем исследовании показатели сосудистой реактивности, которые оценивались по вазоконстрикторному и вазодилаторному ответу сосудов на возрастающие дозы фенилэфрина и ацетилхолина, не различались

между группами плацебо, атенолола и олдесартана. В соответствии с этими данными, ранее было показано дифференцированное влияние артериальной гипертензии на процессы структурного ремоделирования сосудов и эндотелиальной дисфункции как на животных моделях гипертензии [20], так и у пациентов с эссенциальной гипертензией [21]. В то же время, в нашем исследовании динамика исходных значений LD и растяжимости резистивных артерий мелкого калибра была статистически значимой лишь у принимавших олдесартан крыс линии SHR. Это позволяет предположить, что нормализация структурных и функциональных показателей артериальной стенки при блокаде АТ-1 рецепторов лишь частично объясняется протективным эффектом контроля АД.

В соответствии с более выраженным влиянием олдесартана на структурные показатели сосудов, податливость резистивных артерий в группе олдесартана была выше, чем в группе атенолола. Эти данные свидетельствуют о том, что блокатор АТ-1 рецепторов олдесартан более эффективно, чем атенолол, предупреждает либо приостанавливает поражение сосудов при гипертензии и ремоделирование резистивных артерий мелкого калибра. Различное влияние атенолола и олдесартана на процессы сосудистого ремоделирования согласовывалось с более выраженным эффектом олдесартана в отношении обратного развития гипертрофии миокарда. Эти результаты также подтверждались данными ранее выполненных исследований при экспериментальной гипертензии [12, 21, 22] и не так давно продемонстрированным более выраженным обратным развитием гипертрофии миокарда у пациентов с эссенциальной гипертензией на фоне 5-летней терапии лозартаном, по сравнению с приемом атенолола [23].

Изменение активности симпатической нервной системы может влиять на процессы сосудистого ремоделирования. Известно, что норадреналин стимулирует пролиферацию гладких миоцитов *in vitro*, и что атенолол способен подавлять этот эффект [24]. На сегодняшний день остается неясным, приводит ли блокада β -адренорецепторов к компенсаторной α -адренергической стимуляции. Как продемонстрировали Burns et al., антигипертензивное действие атенолола не приводит к повышению периферической активности симпатической нервной системы и сосудистого сопротивления [25]. В то же время было показано, что периферическая и центральная блокада АТ-1 рецепторов при приеме лозартана предупреждает повышение АД и активацию симпатической нервной системы после внутривенного введения фенола [26]. Кроме того, Uresin et al. обнаружили, что лозартан, не повышая плазменные уровни катехоламинов, уменьшает выраженность гиперактивации симпатической нервной системы под воздействием различных стрессоров [27]. Можно предположить, что на фоне блокады АТ-1 рецепторов АТ II действует на АТ-2 рецепторы и предупреждает развитие и прогрессирование сосудистого ремоделирования [3]. Тем

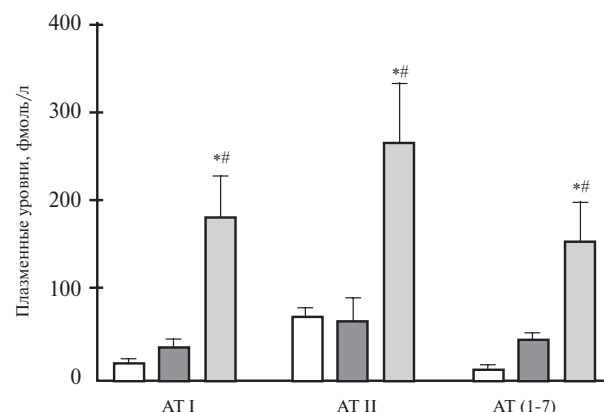


Рис. 5. Достоверное повышение плазменных уровней ангиотензинов (АТ I, АТ II, АТ (1-7)) по окончании периода терапии (56-й день) у крыс со спонтанной гипертензией в группах плацебо (белые столбцы), атенолола (серые столбцы) и олдесартана (черные столбцы). Данные представлены в виде "M $\pm$ m".

не менее, ранее нами было показано отсутствие эффекта блокады АТ-2 рецепторов на гемодинамические и нейрогормональные показатели у получавших лозартан лабораторных крыс [28, 29].

Один из неожиданных результатов нашего исследования заключался в более низких уровнях манжеточного АД, измеренного на хвостовой артерии, с 3-й по 8-ю неделю терапии в группе олдесартана по сравнению с группой атенолола. При этом по окончании исследования уровни давления, измеренные прямым методом у анестезированных животных, не отличались между этими двумя группами терапии. Более того, в группе атенолола не менялась выраженность гипертрофии левого желудочка, в то время как у получавших олдесартан крыс линии SHR наблюдалось

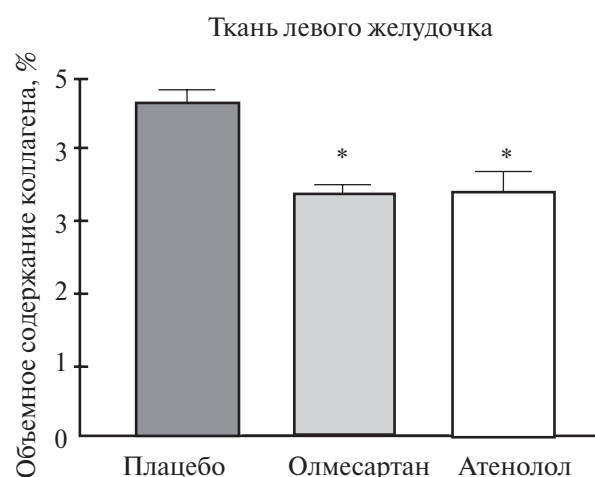


Рис. 6. Объемное содержание коллагена в ткани левого желудочка сердца у крыс линии SHR, получавших плацебо, олдесартан, либо атенолол в течение 8 недель. Данные представлены в виде "M $\pm$ m". * $p < 0,05$ для сравнения с группой плацебо.

обратное развитие гипертрофии миокарда. Эти данные позволяют предварительно предположить, что механизм, лежащий в основе предупреждения сосудистой гипертрофии при блокаде АТ-1 рецепторов, лишь частично связан со снижением АД. Данная гипотеза подтверждается результатами ранее выполненных исследований человека и животных, которые продемонстрировали большую эффективность блокаторов АТ-1 рецепторов, по сравнению с атенололом, в отношении профилактики и/или обратного развития нарушений структуры сосудов и функции сердца [3, 15, 21, 30, 31]. Атенолол может влиять на сосудистое ремоделирование за счет снижения АД и частичной блокады ренин-ангиотензиновой системы. Так, Malmqvist et al. был продемонстрирован слабо выраженный, но статистически значимый эффект атенолола на плазменную концентрацию АТ II у человека [31]. В нашем экспериментальном исследовании плазменные уровни АТ II

не различались в группах плацебо и атенолола. Тем не менее, следует отметить, что среднее снижение плазменной концентрации АТ II, наблюдавшееся Malmqvist et al., достигало $-0,2$ пмоль/л на 48-й неделе лечения [31]. По нашему мнению, столь слабо выраженный эффект атенолола на плазменную концентрацию АТ II свидетельствует о том, что предотвращение гипертрофии миокарда на фоне приема этого препарата вряд ли опосредовано действием АТ II.

Таким образом, нами было показано, что снижение АД на фоне терапии олмесартаном либо атенололом сопровождается обратным развитием гипертрофии и ремоделирования сосудов. При этом олмесартан обладал более выраженным благоприятным эффектом в отношении характерных для гипертензии структурных нарушений миокарда и мезентериальных резистивных сосудов. Это благоприятное действие лишь частично объяснялось контролем АД.

Литература

- Freeman EJ, Ferrario CM, Tallant EA: Angiotensin differentially activate phospholipase D in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Am J Hypertens* 1995;8:1105-1111.
- Lopez B, Gonzalez A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Diez J: Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001;38:1222-1226.
- Schiffrin EL: Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 2002;113:409-418.
- Li JS, Shnirfi AM, Schiffrin EL: Effect of AT1 angiotensin-receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:75-83.
- Varo N, Etayo JC, Zalba G, Beaumont J, Iraburu MJ, Montiel C, Gil MJ, Monreal I, Diez J: Losartan inhibits the post-transcriptional synthesis of collagen type I and reverses left ventricular fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1999;17:107-114.
- Bohlen HG: Localization of vascular resistance changes during hypertension. *Hypertension* 1986;8:181-183.
- Mulvany MJ, Aalkjaer C: Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990;70:921-961.
- Schiffrin EL: Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. *State of the art lecture. Hypertension* 1992;19(2 Suppl): II1-II9.
- Hasdai D, Gibbons RI, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A: Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96:3390-3395.
- Ruilope LM, Alcazar JM, Rodicio JL: Renal consequences of arterial hypertension. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl): S85-S90. II.

С остальными литературными источниками (11-31) можно ознакомиться – cardio.nauka@yandex.ru

Abstract

We investigated whether prevention of cardiac and vascular remodelling associated with inhibition of angiotensin II is independent of the blood pressure (BP) lowering action of angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade. Spontaneously hypertensive rats, 8 weeks old, were treated with olmesartan, atenolol, or vehicle in their drinking water for 56 days. At the end of each treatment, arterial pressure and heart rate were measured, the ratio of heart weight to body weight was calculated, collagen deposition in the heart was determined histochemically using picosirius red staining, and wall-to-lumen ratio in isolated mesenteric arteries was measured by a video graphic approach. At 3 weeks after the initiation of treatment, rats medicated with olmesartan showed lower values of systolic BP compared with rats given atenolol or vehicle, whereas no difference in directly measured BP were observed at the end of study in anesthetized rats given olmesartan or atenolol. Rats given atenolol showed sustained bradycardia, whereas cardiac hypertrophy and collagen deposition was prevented only in spontaneously hypertensive rats given olmesartan. Olmesartan or atenolol reduced arteriolar wall-to-lumen ratio (olmesartan: $11,5 \pm 0,4\%$; atenolol: $13,3 \pm 0,6\%$; vehicle: $18,4\% \pm 1,1$); however, this effect was greatest in rats medicated with the angiotensin II type 1 antagonist. Although control of BP is a factor in the prevention of cardiac and vascular hypertrophy, our studies suggest that blockade of angiotensin II receptors may attenuate the structural changes in the heart and blood vessels of hypertensive animals independent of a reduction in BP.

Key words: Atenolol, cardiac hypertrophy, hypertension, olmesartan, vascular remodelling.

Поступила 12/07 – 2011

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

РОЛЬ ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИХ БЕТА-БЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И КАРДИО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

A. A. Taylor¹, G. L. Bakris²

Отдел Медицины, Фармакологии и Молекулярной физиологии, Байлор-Колледж¹, Хьюстон, США;
Секция заболеваний АГ, Медицинский центр Университета Чикаго², Иллинойс, США

Резюме

У значительной части взрослого населения США имеет место кардио-метаболический синдром, а распространенность сахарного диабета 2 типа и ожирения достигает масштабов эпидемии. Гипертензия, патогенетически тесно связанная с нарушениями метаболизма, является важным независимым предиктором риска развития сахарного диабета 2 типа. Кроме того, гипертензия играет ведущую роль в повышении сердечно-сосудистого риска у пациентов с кардио — метаболическим синдромом. Контроль артериального давления у больных с кардио — метаболическим синдромом и диабетом является ведущим компонентом снижения суммарного сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, агрессивное лечение гипертензии у этих пациентов зачастую связано с определенными трудностями. Наличие сопутствующих сахарного диабета и кардио-метаболического синдрома, как правило, ассоциируется с неадекватным контролем артериального давления. Возможность терапии β-блокаторами в данной группе больных остается предметом жарких дискуссий в связи с отрицательными метаболическими эффектами, нередко сопровождающими прием традиционных β-блокаторов. В то же время, согласно имеющимся данным, вазодилатирующие β-блокаторы обладают либо метаболической нейтральностью, либо более благоприятными метаболическими и общими эффектами по сравнению с традиционными β-блокаторами без вазодилатирующей активности. Применение вазодилатирующих препаратов делает возможной терапию β-блокаторами даже в тех клинических группах, для которых ранее β-блокаторы не считались препаратами выбора. Это имеет важное клиническое значение, поскольку для успешного лечения гипертензии у пациентов с кардио-метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа необходимо дальнейшее расширение диапазона имеющихся антигипертензивных средств.

Ключевые слова: бета-блокаторы, сахарный диабет, гипертензия, кардио-метаболический синдром, небиволол, вазодилатирующие β-блокаторы.

Кардио-метаболический синдром имеет место у значительной части взрослого населения США — от 35% до 39%, по критериям исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [1]. Кроме того, распространенность сахарного диабета 2 типа и ожирения в США достигает в настоящее время масштабов эпидемии [2]. Поскольку распространенность кардио-метаболического синдрома и диабета увеличивается с возрастом [3], ожидается, что в ближайшие несколько десятилетий число американцев, страдающих этими заболеваниями, будет нарастать в связи с прогрессирующим старением населения.

Гипертензия патогенетически тесно связана с кардио-метаболическим синдромом и диабетом. Как уровень артериального давления, так и его прогрессирующее повышение являются важными независимыми предикторами риска развития сахарного диабета 2 типа [4]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) частота развития диабета 2 типа у лиц с гипертензией была почти вдвое выше, чем у участников с нормальным артериальным давлением [5]. Высокое артериальное давление, наряду с абдоминальным ожирением, низкими уровнями холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипер-

триглицеридемией, инсулинорезистентностью и гипергликемией, является ключевым компонентом кардио-метаболического синдрома [6]. Кроме того, гипертензия играет ведущую роль в повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с кардио-метаболическим синдромом. По данным исследования ARIC, гипертензия, наряду с гипертриглицеридемией, не только является ведущим независимым фактором риска прогрессирования атеросклероза, но и в наибольшей степени повышает риск ССЗ при наличии других компонентов кардио-метаболического синдрома [7].

Таким образом, снижение повышенного артериального давления у пациентов с кардио-метаболическим синдромом и сахарным диабетом является ключевым компонентом снижения суммарного сердечно-сосудистого риска. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group) жесткий контроль артериального давления (<150/85 мм рт. ст.) приводил к достоверному снижению частоты осложнений, связанных с диабетической макроангиопатией, по сравнению с менее агрессивным контролем давления (<180/105 мм рт. ст.) [8]. В частности, в группе жесткого контроля артериального давления отмеча-

лось достоверное снижение частоты фатального и нефатального инсульта на 44%, а также недостоверное снижение частоты инфаркта миокарда на 21% [8]. В то же время последние проспективные данные исследования UKPDS свидетельствуют о том, что для сохранения этого благоприятного эффекта необходим длительный, постоянный, жесткий контроль артериального давления [9].

У пациентов с гипертензией и кардио-метаболическим синдромом либо сахарным диабетом жесткий контроль артериального давления представляет собой непростую задачу по ряду причин. Известно, что наличие сопутствующего диабета и кардио-метаболического синдрома ассоциируется с большей частотой неадекватного контроля давления [10]. В исследовании Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease, куда вошли 3370 пациентов с гипертензией, артериальное давление было контролируемым менее чем у 33% участников [10]. Одной из причин неадекватного контроля давления в данной клинической группе является необходимость приема нескольких препаратов. Последняя, в свою очередь, обусловлена выраженным повышением артериального давления либо наличием сопутствующей патологии, что делает невозможным назначение отдельных лекарственных средств или увеличивает риск развития побочных эффектов некоторых препаратов. В исследовании UKPDS для достижения строгого контроля артериального давления требовался прием, в среднем, не менее 3 антигипертензивных средств [8]. Риск развития метаболических нарушений у больных с сахарным диабетом и кардио-метаболическим синдромом достаточно высок при приеме ряда антигипертензивных препаратов. Совместное назначение лекарственных средств может также привести к потенцированию их побочных эффектов. Таким образом, выбор препаратов для стартовой и долгосрочной комбинированной терапии артериальной гипертензии у больных с кардио-метаболическим синдромом и сахарным диабетом представляет собой актуальную клиническую задачу [11].

Метаболические эффекты традиционных β -блокаторов

Согласно данным Седьмого доклада Объединенного Национального Комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC-7) [12], пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском и гипертензией рекомендован прием β -блокаторов. В то же время целесообразность назначения β -блокаторов больным с кардио-метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа остается предметом жарких дискуссий [11, 13]. По результатам объединенного анализа данных различных клинических исследований [14-19], прием

традиционных β -блокаторов нередко сопровождается отрицательной динамикой со стороны уровней глюкозы, инсулина и различных показателей углеводного и липидного обмена. Так, по данным мета-анализа более 400 клинических исследований, выполненных в 1966-1993 гг., терапия традиционными β -блокаторами ассоциируется с повышением уровней триглицеридов плазмы и снижением плазменной концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [16]. Антигипертензивная терапия такими препаратами, как метопролол, атенолол, пропранолол и пиндолол, способна снижать чувствительность к инсулину [18]. В исследовании метопролола сукцината у пациентов с эссенциальной гипертензией было продемонстрировано, что, по данным метода эугликемического гипергликемического клэмпса – т.н. “золотого стандарта” для оценки чувствительности к инсулину [18], индекс чувствительности к инсулину за время лечения снизился на 22% ($p=0,0025$) [14].

Вероятность развития диабета у больных с гипертензией достаточно высока даже при приеме плацебо. Тем не менее, хорошо известно, что прием традиционных β -блокаторов может вызывать клинически значимое повышение уровней глюкозы [20] и увеличивать риск развития сахарного диабета [5, 21, 22]. В исследовании ARIC у получавших β -блокаторы пациентов с гипертензией риск развития сахарного диабета был на 28% выше, чем у не принимавших какие-либо лекарственные средства больных с гипертензией ($p<0,05$), даже после стандартизации по наличию диабета в семейном анамнезе и различным демографическим и клиническим характеристикам (возраст, этническая принадлежность, наличие ожирения, уровень физической активности, сопутствующая патология) [5]. При анализе данных 7998 участников исследования LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), исходно не страдавших сахарным диабетом, было продемонстрировано, что терапия атенололом ассоциировалась с увеличением риска развития диабета на 25%, по сравнению с приемом лозартана ($p<0,001$) [21].

Эти данные также подтверждаются результатами двух крупных мета-анализов [23, 24]. Так, в недавно выполненный Elliott & Meyer мета-анализ [23] вошли 22 клинических исследования, включавшие преимущественно пациентов с гипертензией. Было показано, что отношение шансов (ОШ) развития сахарного диабета, по сравнению с приемом плацебо, было максимальным для терапии диуретиками (ОШ 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07-1,58; $p=0,009$) и β -блокаторами (в большинстве исследований назначались атенолол либо метопролол) (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,98-1,40; $p=0,08$). Минимальные значения ОШ отмечались для блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,61-0,91; $p=0,003$) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермен-

та (АПФ) (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,75-1,01; $p=0,064$). В выполненный Bangalore и соавторами мета-анализ [24] вошли 12 рандомизированных контролируемых клинических исследований лечения β -блокаторами, как антигипертензивными препаратами первой линии, у 94492 больных с гипертензией. Прием β -блокаторов ассоциировался с увеличением риска развития сахарного диабета на 22% (относительный риск 1,22; 95% ДИ 1,12-1,33) по сравнению с терапией другими антигипертензивными лекарственными средствами (не диуретиками) [24].

По оценкам ряда исследователей, ежегодно в США более 100 000 случаев развития сахарного диабета связано с терапией β -блокаторами и диуретиками [11]. Известно, что при приеме традиционных β -блокаторов риск сердечно-сосудистых осложнений снижается в меньшей степени, чем при приеме ряда других антигипертензивных препаратов. Принято считать, что это обусловлено неблагоприятными метаболическими эффектами β -блокаторов [11]. Согласно результатам крупных рандомизированных клинических испытаний антигипертензивной терапии, таких как LIFE [21] и ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [22], прием атенолола сопровождается увеличением риска смерти от ССЗ по сравнению с терапией представителями иных классов лекарственных средств. В связи с тем, что повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) ассоциируется с увеличением риска ССЗ, даже небольшое повышение уровней глюкозы крови может иметь клинически значимые отрицательные последствия [25].

Жесткий контроль гипертензии у пациентов с кардио-метаболическим синдромом: роль вазодилатирующих β -блокаторов

Как правило, в исследованиях, включенных в опубликованные мета-анализы, применялись традиционные β -блокаторы. В то же время следует отметить, что β -блокаторы представляют собой разнородный класс лекарственных средств, отличающихся по своим фармакологическим, гемодинамическим и метаболическим эффектам. Так, по данным выполненного Kasiske и соавторами мета-анализа [16], повышение уровня триглицеридов, наблюдавшееся для всего класса β -блокаторов, было менее выраженным для кардиоселективных β -блокаторов и препаратов с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА). Кроме того, при терапии кардиоселективными β -блокаторами и β -блокаторами с ВСА отмечалось снижение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Данные клинических исследований свидетельствуют в пользу того, что вазодилатирующие β -блокаторы (например, карведилол, β_1/β_2 -антагонист с α_1 -блокирующим эффектом [26] и небиволол, пре-

парат с высокой β_1 -селективностью и опосредованной оксидом азота (nitric oxide, NO) вазодилатирующей активностью [26-28]) обладают метаболической нейтральностью либо благоприятным метаболическим действием. Таким образом, эти препараты могут быть эффективны у пациентов с гипертензией в сочетании с высоким риском кардио-метаболического синдрома и сахарного диабета либо наличием этих заболеваний. В исследовании GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) [19] у 1235 больных с гипертензией и сахарным диабетом 2 типа сравнивалась терапия карведилолом и не обладающим вазодилатирующими свойствами метопрололом. Все участники также получали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Было продемонстрировано, что добавление карведилола к лечению блокаторами РАС, по сравнению с дополнительным назначением метопролола, сопровождалось благоприятными эффектами в отношении контроля гликемии, чувствительности к инсулину, микроальбуминурии и массы тела [19]. Так, при дополнительном назначении карведилола наблюдалось снижение оценивавшейся с помощью метода НОМА (homeostasis model of assessment) инсулинорезистентности на 9%. Различия уровня инсулинорезистентности между группами дополнительной терапии карведилолом и метопрололом достигали 7% [19]. Важно подчеркнуть, что эти различия регистрировались на фоне одновременного приема ингибиторов АПФ либо БРА – препаратов, обладающих благоприятными метаболическими эффектами. Это позволяет предположить, что метаболическое действие β -блокаторов остается клинически значимым и на фоне блокады РАС, характеризующейся положительными метаболическими эффектами [13]. Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия, даже включающая блокаторы РАС, может сопровождаться как более, так и менее благоприятным метаболическим действием. Одновременный прием блокаторов РАС при сравнении тех или иных β -блокаторов представляется оправданным, поскольку ингибиторы АПФ и БРА назначаются большинству пациентов с сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе и кардио-метаболическим синдромом.

Характеризующийся высокой β_1 -селективностью небиволол также обладает вазодилатирующими свойствами, обусловленными усилением высвобождения NO из эндотелиоцитов [29, 30]. Согласно гемодинамической теории инсулинорезистентности, вазодилатирующее действие небиволола может играть важную роль в отношении метаболических эффектов этого препарата [17]. Данная теория основывается на том, что улучшение артериальной перфузии (иными словами, уменьшение выраженности артериальной вазоконстрикции) скелетной мускулатуры улучшает чувствительность к инсулину, и что обусловленный инсули-

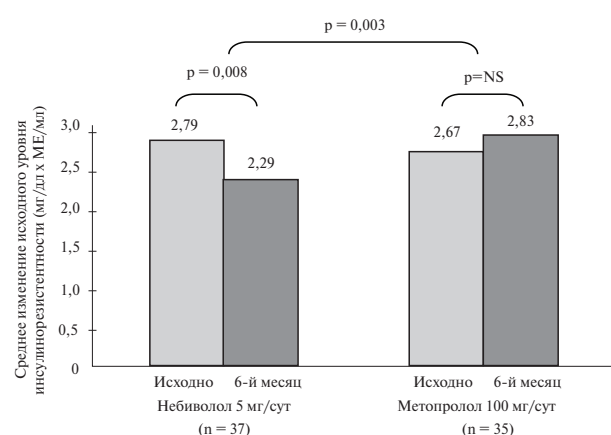


Рис. 1. Сравнительные эффекты небиволола и метопролола на инсулинорезистентность. (Адаптировано из J Hypertens [17].)

ном захват глюкозы скелетными мышцами тесно связан с эндотелий-зависимой вазодилатацией [31]. Сравнение влияния небиволола и ателолола на чувствительность к инсулину было выполнено в двух исследованиях. В первое исследование вошли пациенты с гипертензией, нарушением толерантности к глюкозе и увеличением индекса массы тела (ИМТ) [32]. Во второе исследование были включены больные с гипертензией и сахарным диабетом 2 типа [33]. В обоих исследованиях была продемонстрирована нейтральность небиволола в отношении чувствительности к инсулину. В первом исследовании был также показан отрицательный эффект ателолола на этот показатель (снижение чувствительности к инсулину на 20%) [32]. В перекрестном исследовании, куда вошли 10 пациентов с гипертензией и диабетом 2 типа, терапия небивололом (5 мг один раз в сутки) ассоциировалась с некоторым увеличением общей чувствительности к инсулину ($+0,02 \pm 1,16$ мл/мин/ m^2/μ Ед/мл), в то время как прием эналаприла (10 мг один раз в сутки) приводил к небольшому снижению этого показателя ($-0,23 \pm 0,73$ мл/мин/ m^2/μ Ед/мл). Уровни общей и сосудистой чувствительности к инсулину при приеме небиволола и эналаприла статистически не различались. Таким образом, было продемонстрировано, что терапия небивололом, в отличие от лечения традиционными β -блокаторами, не оказывает отрицательного влияния на эти показатели [34]. По своему эффекту на чувствительность к инсулину небиволол, по меньшей мере, не уступал ингибитору АПФ эналаприлу. В то же время, с учетом небольшого числа участников, перекрестного дизайна и других ограничений данных исследований (например, назначение относительно низкой дозы ателолола (50 мг/сут) пациентам с гипертензией и сахарным диабетом 2 типа [32]), полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью [35].

В крупное двойное слепое, рандомизированное клиническое исследование, выполненное Celik и соавторами, вошли пациенты с впервые диагностирован-

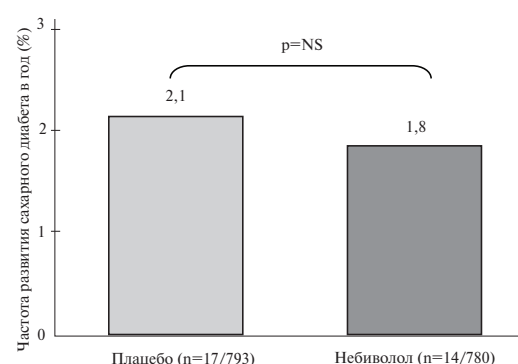


Рис. 2. Частота развития сахарного диабета при приеме плацебо и терапии небивололом в исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure). (Адаптировано из Drugs [37].)

ной гипертензией, нормальными значениями ИМТ и исходным отсутствием инсулинорезистентности [17]. В течение 6 месяцев участники исследования принимали небиволол (5 мг один раз в сутки) либо метопролол (100 мг один раз в сутки). Было продемонстрировано, что терапия небивололом достоверно снижала уровни инсулинорезистентности, оценивавшиеся с помощью метода HOMA ($p=0,008$), в то время как прием метопролола ($P=NS$) сопровождался статистически незначимым увеличением резистентности к инсулину. При этом различия между группами терапии достигали статистической достоверности ($p=0,003$); (рис.1) [17]. Метаболические эффекты небиволола также изучались у пожилых больных в крупном плацебо-контролируемом, двойном слепом, рандомизированном исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) [36]. Согласно результатам недавно опубликованного анализа метаболических данных этого исследования, в подгруппе больных с исходно имевшимся сахарным диабетом терапия небивололом и прием плацебо ассоциировались со снижением сыровоточных уровней глюкозы натощак на 0,32 ммоль/л и 0,11 ммоль/л соответственно. Среди участников, исходно не страдавших диабетом, уровни глюкозы достоверно не изменились как при лечении небивололом (0,03 ммоль/л), так и при приеме плацебо (0,05 ммоль/л) [37]. Следует отметить, что в группе небиволола, по сравнению с группой плацебо, было зарегистрировано меньше случаев развития сахарного диабета, хотя эти различия и не достигали статистической значимости (рис.2) [37]. В двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у больных гипертензией и сахарным диабетом (10-14% участников) либо без него было показано, что лечение небивололом как в виде монотерапии ($n=909$), так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами ($n=669$), а также прием плацебо не сопровождался существенными изменениями уровней глюкозы крови на протя-

жении 12 недель лечения [38]. Длительный прием небиволола у больных с гипертензией, изучавшийся в 9-месячном открытом исследовании продленной терапии (extension study), также обладал метаболической нейтральностью и не сопровождался изменениями уровней глюкозы крови на протяжении всего периода наблюдения [39]. В настоящее время отсутствуют исследования, непосредственно сравнивающие метаболические эффекты небиволола с таковыми для карведилола и лабеталола.

Заключение

Потребность в создании новых антигипертензивных препаратов обусловлена необходимостью расширения имеющегося арсенала антигипертензивных лекарственных средств и предоставления больших возможностей клиницистам, стремящимся

обеспечить жесткий контроль давления у пациентов с кардио-метаболическим синдромом либо сахарным диабетом 2 типа. На основании современной доказательной базы можно утверждать, что вазодилатирующие β -блокаторы — такие, как небиволол, карведилол и лабеталол, обладают либо метаболической нейтральностью, либо более благоприятными метаболическими и общими эффектами по сравнению с традиционными β -блокаторами без вазодилатирующей активности. Кроме того, вазодилатирующие β -блокаторы сохраняют метаболическую нейтральность либо благоприятное метаболическое действие в составе комбинированной антигипертензивной терапии (например, в сочетании с блокаторами РАС) у пациентов с гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом или без такового.

Литература

1. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. // *Diabetes Care*. 2005;28:2745-2749.
2. Ballantyne CM. Increasing prevalence of obesity and clustered cardiometabolic risk: can treatment of the underlying cause reverse the trends? // *Crit Pathw Cardiol*. 2007;6:41-45.
3. Manrique CM, Lastra G, Palmer J, Stump CS, Sowers JR. Hypertension — a treatable component of the cardiometabolic syndrome: challenges for the primary care physician // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(suppl 1):12-20.
4. Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study // *Eur Heart J*. 2007;28:2937-2943.
5. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study // *N Engl J Med*. 2000;342:905-912.
6. Smith SC Jr. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus // *Am J Med*. 2007;120(suppl 1): S3-S11.
7. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Diabetes*. 2002;51:3069-3076.
8. 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.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2008;359:1565-1576.
10. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, Zidek W, Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey // *J Hypertens*. 2008;26:2064-2070.
11. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and α -adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension // *Circulation*. 2008;117:2691-2705.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report // *JAMA*. 2003;289:2560-2572.

С остальными литературными источниками (12-39) можно ознакомиться — cardio.nauka@yandex.ru

Abstract

In the United States, a vast segment of the adult population is classified as having the cardiometabolic syndrome, and currently there are epidemic rates of both type 2 diabetes mellitus and obesity. Hypertension is closely linked with these metabolic disorders and is a strong independent predictor of incident type 2 diabetes. In addition, hypertension is an important contributor to increasing cardiovascular disease risk in patients with the cardiometabolic syndrome. Lowering elevated blood pressure in patients with the cardiometabolic syndrome or diabetes is a critical component of reducing global cardiovascular risk. However, aggressive management of hypertension in these patients is often challenging, and the presence of these conditions is associated with poor blood pressure control. The utility of β -blockers in patients with these conditions continues to be a subject of intense debate, given the adverse metabolic effects associated with conventional β -blockers. Data on vasodilating β -blockers, however, suggest that these agents have favourable or neutral metabolic effects and generally more favourable effects when compared with non-vasodilating members of this class. These agents may expand the utility of β -blockers to patient populations traditionally considered not to be optimal candidates for β -blocker therapy — a fact which has important clinical implications, because more antihypertensive agents are needed to diversify the therapeutic options available for clinicians treating hypertension in patients with the cardiometabolic syndrome or type 2 diabetes.

Key words: Beta-blockers, diabetes mellitus, hypertension, cardiometabolic syndrome, nebivolol, vasodilating beta-blockers.

Поступила 18/04 — 2011

ВЫСОКОКАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР БИСОПРОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И АССОЦИИРОВАННЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

Бритов А.Н.

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, Москва.

Современная клиническая и профилактическая кардиология опирается на концепцию факторов риска. Одним из ведущих факторов риска является артериальная гипертензия (АГ). Негативное влияние АГ на общественное здоровье усугубляется ее очень большой распространенностью. По эпидемиологическим данным ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, АГ выявляется у 39% мужчин и 41% женщин старше 18 лет. Причем вторичные (симптоматические) гипертензии составляют только 10 – 12% среди всей популяции, остальные относятся к так называемой эссенциальной АГ (ЭАГ) или гипертенгической болезни. В настоящее время признается, что ЭАГ “возникает в ответ на множество факторов, нарушающих внутреннюю уравновешенность и адаптированность кровообращения к условиям жизнедеятельности” [1].

Патофизиология АГ связана, главным образом, с отклонениями от физиологического равновесия механизмов регуляции уровня АД. Эта, одна из самых сложных функций организма, зависит от влияния симпатической нервной, эндокринной систем и почек. Повышение АД в ответ на физическую или эмоциональную нагрузку является нормальной реакцией организма. Однако, чрезмерные, часто повторяющиеся повышения уровня АД в ответ на нагрузки высокой и даже средней интенсивности, уже можно трактовать как системную АГ. Так как АД – гемодинамический показатель, опосредованный, с одной стороны, сердечным выбросом (СВ), а с другой стороны – общим периферическим сопротивлением сосудов (ОПСС), повышение уровня АД может обуславливаться каждым из названных механизмов или их сочетанием.

Как СВ, так и ОПСС, зависят от целого ряда условий. Повышение преднагрузки, т. е. напряжения сердечной мышцы в конце диастолы, и сократительной способности миокарда приводят к повышению СВ. Функциональное напряжение и структурная модуляция (гипертрофия) гладкомышечного слоя артерий обуславливают повышение ОПСС. Повышение тонуса симпатической нервной системы (СНС), которая в значительной степени находится под воздействием подкорковых сосудодвигательных образований, в большинстве случаев является основным из известных нарушений регуляции АД. Реализация гиперактивности СНС связана с плотностью альфа- и бета-адренорецепторов, чувствительных к влиянию, соответственно, норадреналина и адреналина. В свою очередь, СНС тесно связана с другими эндогенными факторами, ответственными за повышение СВ и ОПСС. Это – повышение задержки натрия

за счет повышенной его реабсорбции в почечных канальцах; повышение функции ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС), одного из главных гуморальных механизмов регуляции уровня АД. Это – снижение концентрации брадикинина – гуморального, вазодилатирующего фактора; нарушение мембранного транспорта для электролитов, в первую очередь – ионов натрия и калия, что приводит к увеличению внутриклеточного натрия и, как следствие – внутриклеточного кальция, от чего в значительной степени зависит повышение ОПСС. Это – эндотелиальная дисфункция, т. е. снижение продукции эндотелий-зависимых сосудорасширяющих факторов – в первую очередь, оксида азота (NO) и одновременное повышение эндотелий – зависимых сосудосуживающих факторов – в первую очередь, эндотелина-1. Это, наконец, возможно врожденная, но, безусловно, провоцируемая перееданием и ожирением, резистентность тканей к инсулину и, как следствие, гиперинсулинемия, которая усугубляет ожирение и может инициировать как АГ, так и сахарный диабет II типа.

Принципы антигипертензивной терапии основываются на современных представлениях о том, что ЭАГ имеет собственные факторы риска. Всякая терапия или вторичная профилактика должна начинаться с модификации образа жизни пациента. Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем больным, в том числе и получающим медикаментозную терапию. Они позволяют: снизить АД; уменьшить потребность в антигипертензивных лекарственных препаратах и максимально повысить их эффективность; благоприятно повлиять на другие сопровождающие АГ факторы риска; осуществить первичную профилактику ЭАГ и снизить риск сопутствующих сердечно-сосудистых расстройств.

Немедикаментозные подходы к снижению артериального давления (АД) применимы к гипертоникам при любой степени повышения АД. Коротко говоря, мероприятия по изменению образа жизни сводятся к диетической коррекции, оптимизации двигательной активности, сокращению потребления алкоголя и отказу от курения. Главным диетическим подходом следует признать сокращение потребления поваренной соли до < 6 г в сутки и одновременное существенное увеличение в рационе растительной пищи, что повысит потребление ионов калия, полиненасыщенных жирных кислот, клетчатки. Целенаправленная нелекарственная антигипертензивная терапия является делом весьма сложным как для пациентов, так и для врачей. Однако

опыт ее успешного применения имеется, в том числе и у автора данной статьи.

Если нормализации АД путем модификации образа жизни не достигнуто, то следует назначать пациенту лекарственную терапию, не отказываясь от продолжения немедикаментозного лечения. При этом следует соблюдать следующие принципы:

- применять низкие дозы антигипертензивных средств на начальном этапе лечения, начиная с наименьшей эффективной дозировки препарата с целью уменьшения неблагоприятных побочных эффектов, увеличивая дозировку того же препарата при условии его хорошей переносимости;
- применять препараты длительного действия, обеспечивающие эффективное снижение АД в течение 24 часов при однократном ежедневном приеме, что снижает вариабельность АД в течение суток, а также улучшает приверженность больного к лечению;
- использовать эффективные комбинации низких и средних доз антигипертензивных препаратов с целью максимального снижения АД и хорошей переносимости; при неэффективности первого препарата и опасения возникновения побочных эффектов предпочтительнее добавление малой дозы второго препарата, чем повышение дозировки исходного;
- проводить полную замену одного класса препарата на другой класс препаратов при низком эффекте или плохой переносимости без увеличения его дозировки или добавления другого лекарства;
- комбинировать антигипертензивные препараты с препаратами, корригирующими другие факторы риска, прежде всего — с дезагрегантами, гиполипидемическими и гипогликемическими препаратами, препаратами, снижающими аппетит или препятствующими полной абсорбции жира.

В случаях неосложненной АГ терапию можно начинать с любого из пяти групп антигипертензивных препаратов первой линии (тиазидные или тиазидоподобные диуретики, кардиоселективные бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II. В каждом конкретном случае на выбор препарата оказывают влияние многие факторы, среди которых наиболее важными являются следующие:

- наличие других факторов риска у данного больного, в том числе компонентов метаболического синдрома;
- наличие поражений органов-мишеней, клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и сахарного диабета;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать или ограничивать использование антигипертензивного препарата того или иного класса;
- индивидуальные реакции больных на препараты различных классов;
- вероятность взаимодействия с препаратами, которые пациент использует по другим поводам;

- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Проблема, когда начинать медикаментозное лечение, является не только медицинской, но и экономической. Если согласиться с рекомендациями лечить всех больных, чье АД остается на уровне, равном или выше 140/90 мм рт. ст., то в случае безуспешной попытки скорректировать его немедикаментозными подходами придется предписать постоянный прием лекарств дополнительно миллионам людей. Такой подход представляется достаточно радикальным. Стоит ли все это дополнительных средств и усилий?

Клинические опыты показывают статистически значимое снижение случаев инсульта на 40-60%, коронарной болезни сердца (КБС) — на 12-16%, сердечной недостаточности (СН) и всей совокупной сосудистой смертности более, чем на 20%. Эти данные впечатляют. Наибольшие споры в плане целесообразности раннего начала медикаментозной терапии касаются АГ 1-й степени, при которой индивидуальный риск в ближайшие годы оказаться “жертвой” инфаркта миокарда или инсульта не столь велик. Хотя, безусловно, этот риск выше, чем у лиц с нормальным АД. В то же время нельзя не учитывать, что гипертония 1 степени настолько массовое явление у мужчин старше 30 лет и у женщин старше 40 лет, что именно на эту часть населения приходится большинство случаев таких конечных точек, как фатальные и нефатальные инфаркты миокарда, инсульты, внезапная смерть.

Специального внимания требуют и пациенты с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт. ст.), у которых имеются компоненты МС (например, абдоминальное ожирение, или ДЛП), сахарный диабет, почечная недостаточность и/или сердечная недостаточность. Этой группе больных требуется активная ранняя медикаментозная терапия, которая позволяет предупредить прогрессирование осложнений.

Надо сказать, что большая доступность диуретиков для всех слоев населения наряду с хорошей их эффективностью делает обоснованными рекомендации по более широкому их применению, что достаточно убедительно показано в исследовании ALLHAT [1,2]. В тоже время следует учитывать, что при лечении АГ мочегонными средствами необходимо также иметь ввиду высокую вероятность возникновения новых случаев сахарного диабета [1]. Если все же применение диуретиков как антигипертензивного средства представляется врачу необходимым даже при метаболическом синдроме, выбор следует остановить на индапамиде, который не влияет негативно на углеводный обмен. В исследованиях LIVE [1] и NESTOR [1] было показано, что индапамид весьма эффективен в плане обратного развития ГЛЖ сердца, обладает выраженным нефропротективным действием, не усугубляет нарушения метаболизма липидов и глюкозы, не уступая при этом в антигипертензивной эффективности ингибиторам АПФ.

Другой группой лекарств, используемых для контроля повышенного АД, являются бета-адреноблокаторы (ББ). Это — один из наиболее используемых классов лекарств, применяемых в кардиологии. Показанием к применению ББ являются не только АГ, но также КБС и СН, а также некоторые формы нарушений сердечного ритма. Их применение необходимо для больных с ГЛЖ сердца, с симптомами КБС, в первую очередь стенокардии, у лиц, перенесших инфаркт миокарда, при нарушениях сердечного ритма [1,2,3]. Из некардиальных патологий ББ применяются при психических возбуждениях, мигрени и глаукоме.

Обычно ББ разделяют на группы в зависимости от их селективности, наличия внутренней симпатомиметической, мембраностабилизирующей и вазодилатирующей активности. Селективность ББ зависит от их способности блокировать или только бета-1- рецепторы, или бета-1 и бета-2 — рецепторы, при этом выраженность селективности у различных препаратов значительно варьирует. Так, если принять способность блокировать бета-1 и бета-2-рецепторы у пропранолола за 1, то для метопролола этот показатель составит 6, для атенолола — 9, бисопролола — 12[8]. По другим данным, бисопролол имеет 14-кратную бета-1 селективность, а, скажем, тимолол — 26-кратную бета-2 селективность. Блокаторы бета-2—адренорецепторов ингибируют позитивные влияния катехоламинов в отношении инотропизма и хронотропизма сердца. Антагонисты бета-1-адренорецепторов способствуют релаксации гладкомышечного слоя сосудистой стенки [1,2]. Однако следует учитывать, что такая селективность относительна, так как в тканях обычно содержатся рецепторы обоих типов, но преобладает лишь один из видов. Кроме того, ББ действуют на оба типа рецепторов на клеточном уровне, но на один из них сильнее [1]. Поэтому при применении больших доз проявление селективности может уменьшаться. Кардиоселективность особенно ценна возможностью уменьшать выраженность нежелательных побочных эффектов.

Повышение тонуса симпатической нервной системы у больных МС и сахарным диабетом теоретически делает оправданным применение ББ при данной патологии. Однако длительное время применять бета-блокаторы, особенно коротко-действующие (пропранолол) и не обладающие кардиоселективностью, не только при сахарном диабете, но и при нарушении толерантности к глюкозе не представлялось возможным. Объяснялось это весьма неблагоприятным их влиянием на углеводный и липидный обмен.

С появлением высоко селективных бета-1-блокаторов эта проблема стала находить решение. В исследовании UKPDS [13] было убедительно показано, что селективный бета-1-адреноблокатор атенолол по антигипертензивной активности не уступал ингибитору АПФ каптоприлу. Одна из групп пациентов, включенных в исследование UKPDS, была специально сформирована

на для того, чтобы оценить влияние интенсивного контроля артериального давления на риск развития осложнений сахарного диабета. Под наблюдением находилось 1148 больных сахарным диабетом (55% мужчин), проходивших лечение в 20 специализированных клиниках Великобритании. Средний возраст больных составлял 56 лет, средний уровень АД на момент включения в исследование — 160/94 мм рт.ст. После рандомизации группу интенсивного контроля артериального давления (целевой уровень < 150/85 мм рт.ст.) составили 758 больных; 358 из них в качестве основного антигипертензивного препарата получали бета-адреноблокатор атенолол по 50 — 100 мг/сутки и 400 — ингибитор АПФ каптоприл по 25 — 50 мг 2 раза в сутки. Группу традиционной антигипертензивной терапии (целевой уровень АД < 180/105 мм рт.ст.) составили 390 больных. Больные этой группы не получали ингибиторов АПФ или ББ.

Больным, у которых на фоне интенсивной терапии ББ или ингибитором АПФ не удавалось добиться желательного уровня АД, назначали антигипертензивные препараты других классов. Препараты, не относящиеся к ББ или ингибиторам АПФ, составляли основу медикаментозной терапии больных из группы обычного контроля артериального давления. При необходимости больным этой группы последовательно назначали фуросемид — 20 — 80 мг/сутки, нифедипин пролонгированного действия — 10 — 40 мг, метилдофу — 250 — 500 мг и празозин — 1 — 5 мг. У большинства больных за 9 лет исследования удалось снизить АД до целевого уровня — 144/82 или 154/87 мм рт.ст., соответственно. Монотерапия ББ или ингибитором АПФ была эффективной только у 30% больных из группы интенсивного контроля.

Основные результаты UKPDS: на фоне интенсивной антигипертензивной терапии отмечалось достоверное (по сравнению с группой традиционного контроля) уменьшение риска развития любых клинических осложнений, связанных с сахарным диабетом (на 24%), смерти вследствие осложнений сахарного диабета (на 32%), мозгового инсульта (на 44%), осложнений диабетической микроангиопатии (на 37%), прогрессирования ретинопатии (на 34%), снижения остроты зрения (на 47%).

Один из важнейших выводов исследования UKPDS заключается в том, что у больных сахарным диабетом 2 типа, имеющих высокий уровень артериального давления, необходимо тщательно контролировать не только уровень глюкозы в плазме крови, но и артериальное давление. Оба препарата оказались безопасными, в том числе в плане влияния на обмен глюкозы и липидов [1].

Положительный эффект терапии селективными и неселективными бета-адреноблокаторами подтвержден также результатами ретроспективных исследований, в которых под наблюдением находились больные сахарным диабетом из групп высокого риска ("First

International Study of Infarct Survival (ISIS-1)” [14]², “Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI)” [15]³ и “Goteborg Metoprolol Trial” [16]). Так, согласно результатам одного из таких исследований, проведенных у 2723 больных сахарным диабетом II типа и КБС, смертность среди больных, получавших в течение 3 лет ББ, не превышала 7,8% (по сравнению с 44% среди больных, принимавших антигипертензивные препараты других классов).

В последние годы на фармацевтическом рынке появились такие высоко селективные препараты ББ, как бисопролол, метопролол, небиволол, бетаксолол. Бисопролол имеет в два раза более высокий уровень селективности в отношении бета-1 рецепторов, чем даже атенолол и метопролол.

Влияние бисопролола на уровень глюкозы крови у больных с сопутствующим СД 2 типа изучено, в частности, Н.У. Janka и соавт. [4]. После 2-х недель терапии бисопрололом оценивали концентрацию глюкозы крови спустя 2 часа после приема препарата или плацебо, а также гликозилированный гемоглобин. При этом достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группе бисопролола и плацебо не получено. Важно, что на фоне лечения бисопрололом у больных с сахарным диабетом не наблюдалось гипогликемии и поэтому не потребовалось изменять дозу пероральных антидиабетических средств.

В настоящее время хорошо известно, что ББ играют важную роль в лечении сердечной недостаточности, возникающей в ответ на дисфункцию левого желудочка сердца. Было показано, что ББ противодействуют негативным эффектам симпатической стимуляции миокарда, т. е. его перегрузки, гипертрофии, фиброзу, апоптозу. Катехоламины ингибируют продукцию TNF-alpha, а бисопролол отключает этот эффект [4,5]. Другим саногенетическим механизмом бисопролола является увеличение под его влиянием плазменного уровня предсердного натрийуретического пептида (ANP). Этот эффект отмечался как у больных в состоянии покоя, так и при физической нагрузке, показывая высокую и значимую корреляцию со степенью снижения дневного диастолического АД ($r = 0.49$, $P = 0.035$) [4]. Здесь уместно отметить, что не все препараты бисопролола имеют показанием к применению хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Например, речь о препарате Бисогамма®, обладающим выраженным антигипертензивным эффектом. Но, если у препарата эквивалентная основной лекарственной форме биодоступность (рис.), а основной препарат продемонстрировал высокую эффективность при той же ХСН, это должно ориентировать врача на то, что сочетание АГ и ХСН не должно служить “противопоказанием” при антигипертензивной терапии. Поэтому представляется уместным сослаться на ряд многоцентровых исследований, относящихся к опытам, основанным на доказательствах (CIBIS II, MERIT-HF, BRING-UP и CAPRICORN), которые показали, что бисопролол уменьшает частоту

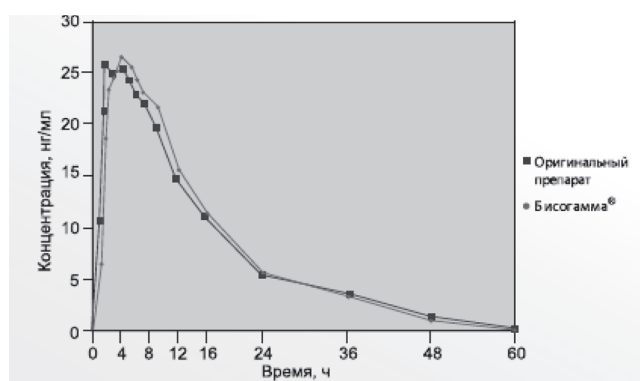


Рис. Кривая биоэквивалентности Бисогаммы®

госпитализаций из-за сердечной недостаточности, повышает функциональный статус больных, наконец, увеличивает число выживших пациентов с этим тяжелым осложнением [4,5,6].

Высокая кардиоселективность бисопролола делает возможным его применение у тех больных АГ или другой сердечно-сосудистой патологией, которая сочетается с обструктивными заболеваниями бронхов, в том числе при бронхиальной астме.

Важным фактором, оказывающим влияние на выбор препарата, является путь его выведения. Отличительной особенностью бисопролола является его амфотропность, т. е. у него сбалансированный клиренс в отличие от атенолола (водорастворимый бета-блокатор) и метопролола (жирорастворимый бета-блокатор). Бисопролол выводится из плазмы крови двумя равноэффективными путями: 50% превращается в неактивные метаболиты, а 50% выводится почками в неизменном виде. Это позволяет использовать бисопролол у больных с легкими и средне — выраженными нарушениями функции почек или печени; изменения дозы препарата не требуется. Это особенно актуально для больных с сахарным диабетом, поскольку у таких пациентов часто встречаются нефропатии.

Другим важным отличием бисопролола от ряда других бета-блокаторов является пролонгированность его действия в организме. Бисопролол можно назначать 1 раз в сутки и успешно контролировать уровень АД и одновременно добиваться антиангинального и антиаритмического действия также в течение суток. По данным Чазовой И.Е. и Мычки В.Б., монотерапия бисопрололом у больных с метаболическим синдромом приводила к достоверному снижению среднего максимального и минимального АД в ночное время и максимального САД в дневное время. Если до лечения большинство больных относились к категории non-dipper (уровни АД не снижались адекватно в ночной период), то после монотерапии бисопрололом суточный профиль АД стал соответствовать категории dipper [4].

Таким образом, бисопролол имеет очевидные преимущества в лечении пациентов с сочетанной кардиологической патологией и сахарным диабетом. Не было

отмечено пролонгирования гипогликемических состояний по сравнению с плацебо [4]. Показано, что бисопролол удачно сочетается с препаратами иного механизма действия (например, со статинами) в плане уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4].

Дозировки бисопролола при АГ и ИБС — 5-10 мг 1 раз в сутки. Следует иметь в виду, что в повседневной практике в достижении целевой дозы бета-блокаторов, в том числе и бисопролола, встречаются трудности. Чаще всего это связано с избыточным антигипертензивным эффектом, когда уровень систолического АД снижается до состояния гипотонии (<100 мм рт.ст.). Как правило, это не должно приводить к отмене препарата, а лишь к временному уменьшению разовой и суточной дозы.

Тем не менее, следует помнить, что даже высококардиоселективные бета-блокаторы не всегда безобидны. Канадские исследователи проанализировали риск побочных эффектов в рандомизированных исследованиях, в которых применялись бета-блокаторы или плацебо, по базе данных MEDLINE за период 1966 — 2002 годы. Было показано, что лечение повышало абсолютный риск гипотонии (11%; 95% доверительный интервал — CI = 0-22), головокружений (57 %; 95% CI = 11-104), брадикардии (38 %; 95% CI = 21-54). При этом отсутствовало статистически значимое увеличение риска общего утомления в связи с лечением (3%; 95% CI = 2 -9). Но главное, что отметили авторы мета-анализа, — это снижение случаев прекращения лечения (14 %; 95% CI, = 2 — 29) так же, как и вынужденных госпитализаций из-за усугубления симптомов СН (40 %; 95% CI= 22-58), ухудшения состояния больных (52 %; 95% CI= 10-94) и, наконец, общей смертности больных (34 %; 95% CI= 20-49). Эти данные должны в значительной мере снимать беспокойство врача при назначении бета-блокаторов — жизненно необходимой терапии для многих категорий больных. Есть данные о допустимости применения

бисопролола в качестве антигипертензивного средства у подростков и детей [5].

При использовании бета-блокаторов следует придерживаться следующих правил: учитывать противопоказания: бронхиальную астму, выраженную брадикардию, А-V блокаду 2-й и 3-й степени, артериальную гипотонию. Начинать лечение следует при клинической стабильности хотя бы в течение двух недель, применяя минимальные из возможных доз, с постепенным их наращиванием каждые 2-4 недели. Для большинства больных следует отдавать предпочтение препаратам с пролонгированным эффектом (назначаемых 1 раз в день) и с выраженной кардиоселективностью. Именно к таким препаратам относится бисопролол.

Что касается бронхиальной астмы и других заболеваний с бронхообструкцией, то имеются старые данные (80-е годы прошлого века), показывающие, что в суточной дозе до 20 мг бисопролол, в отличие от атенолола и некоторых других ББ, не усугубляет бронхообструкцию и не уменьшает объем форсированного выдоха за первую секунду [5,6].

До тех пор, пока мы располагали только оригинальным препаратом бисопролола, определенные трудности создавали для многих пациентов финансовые проблемы. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке имеется несколько хороших генерических препаратов, адекватных по биодоступности, эффективности и безопасности. Один из таких дженериков — Бисогамма®, по данным А.М.Шиловой [5], оказывает многоплановое действие на больных АГ. Помимо прямого влияния на структуры сердечно-сосудистой системы, он нормализует реологические свойства крови, снижает агрегационную активность тромбоцитов, повышает электрофоретическую подвижность эритроцитов, уменьшает индекс атерогенности, что способствует снижению периферического сопротивления сосудов и нормализации АД. От себя добавим, что это — свидетельства торможения активности самого атеросклеротического процесса.

Литература

- 1 Flemmer, M. C.; Vinik, A.I. Evidence-based therapy for type 2 diabetes. The best and worst of times. Postgrad Med 2000;107(5):27-47
- 2 The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. Eur Heart J. 1985;6:199-226.
- 3 Herlitz J, Hartford M, Pennert K, et al. Goteborg Metoprolol Trial: clinical observations. Am J Cardiol. 1984;53(13):37D-45D.
- 4 Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, Foody JM, Sedrakyan A, Krumholz HM. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. Arch Intern Med. 2004 Jul 12;164(13):1389-94

Поступила 07/07 — 2011

ИДЕАЛЬНАЯ ДОЗА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАРДИОЛОГИИ — ПОИСК ЗАВЕРШЕН?

Аверков О.В.

ГКБ №15 им. О.М.Филатова, Москва

К настоящему времени общепризнано, что применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) при различных проявлениях атеросклероза существенно снижает риск сердечной смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта. Несмотря на выдающиеся достижения липидснижающей терапии и вмешательств в систему ренин-ангиотензин, АСК остается наиболее часто используемым медикаментозным средством первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Суточная доза АСК в исследованиях, продемонстрировавших подобное снижение риска, колебалась от 50 до 1500 мг препарата в сутки. Исходя из соображений переносимости и безопасности, уже достаточно давно рекомендуемые с целью профилактики осложнений атеротромбоза ежедневные дозы АСК, как правило, не превышают 325 мг в сутки. Несмотря на наличие верхней границы, обозначенной выше, рекомендуемые профилактические дозы АСК различаются в 5–6 раз, а оптимальная доза препарата в этих пределах остается предметом споров и мишенью для клинических исследований. В последние годы наметилось отчетливое противопоставление так называемых малых и высоких профилактических доз АСК, нашедшее отражение в результатах исследований и в рекомендательных документах. С чем связано применение различных доз АСК и насколько оправдан поиск идеальной дозы препарата для длительного применения?

“Географические” предпосылки для существования различных профилактических доз ацетилсалициловой кислоты

Возможности по использованию тех или иных профилактических доз АСК во многом определяются содержанием действующего вещества в одной таблетке доступной лекарственной формы. В англоязычной системе мер один аптекарский гран равен 64,799 мг (т. е. около 65 мг). Отправной единицей измерения дозы АСК в Великобритании и Северной Америке являются 5 гран или 325 мг — одна из наиболее распространенных и изученных доз препарата в США. Распространенность этой дозы определяется еще и тем, что она может быть применена с обезболивающей и/или противовоспалительной целью. Именно от этой величины происходят две других неоднократно оцененных дозировки АСК: 162,5 и 81 мг, равные соответственно $\frac{1}{2}$ и $\frac{1}{4}$ от 325 мг. Дозы в 81, 162 и 325 мг можно условно назвать американскими. Наиболее популярными в Европе профилактическими дозами АСК являются 100 мг и так называемая “скандинавская” доза — 75 мг в одной таблетке. В ряде исследований изучались

дозы препарата, равные $\frac{1}{2}$ первой из этих доз (50 мг) и удвоенной второй (150 мг). В России до внедрения европейских доз наиболее распространенной профилактической дозой были 125 мг АСК, равные $\frac{1}{4}$ таблетки весом в 500 мг. Эта доза АСК, в силу низкой стоимости, и до настоящего времени остается основной в большинстве стационаров системы отечественного практического здравоохранения

Источники информации об оптимальных (минимальных эффективных) дозах ацетилсалициловой кислоты

Вполне очевидно, что лучшим методом выявления минимальной эффективной дозы АСК могли бы быть специально организованные рандомизированные исследования по сравнению частоты клинических ишемических и геморрагических событий при использовании различных доз АСК. К сожалению, количество таких исследований немногочисленно, а особенности их замысла и реализации — прежде всего, небольшая группа больных и открытый (без ослепления и плацебо) характер сравнения в большинстве из них — заставляют с осторожностью относиться к полученным в них результатам.

Чаще всего основанием для принятия решения о минимальной эффективной дозе АСК при том или ином клиническом состоянии становятся результаты определенного исследования, в котором конкретная доза препарата сравнивалась с плацебо и оказалась способной снижать риск ишемических событий.

Иногда к заключению о большей эффективности и/или безопасности различных профилактических доз АСК приходят на основании результатов ретроспективного анализа данных исследований, посвященных оценке других лекарств, в которых использование АСК было обязательным, но доза препарата в рамках разрешенных пределов выбиралась лечащим врачом больного.

Зависят ли от суточной дозы антитромбоцитарные и клинические эффекты ацетилсалициловой кислоты?

Лабораторные данные

Краткосрочные эффекты. В исследовании, оценивавшем острый эффект АСК в дозах 40 мг, 100 мг, 300 мг и 500 мг, подавление функции тромбоцитов через 2 часа после приема препарата было наименьшим при использовании 40 мг, несколько большим — при оценке 100 мг. Две последние дозы АСК (300 и 500 мг) показали одинаковое и максимальное для данного исследования подавление функции тромбоцитов, т. е. для получения быстрого подавления тром-

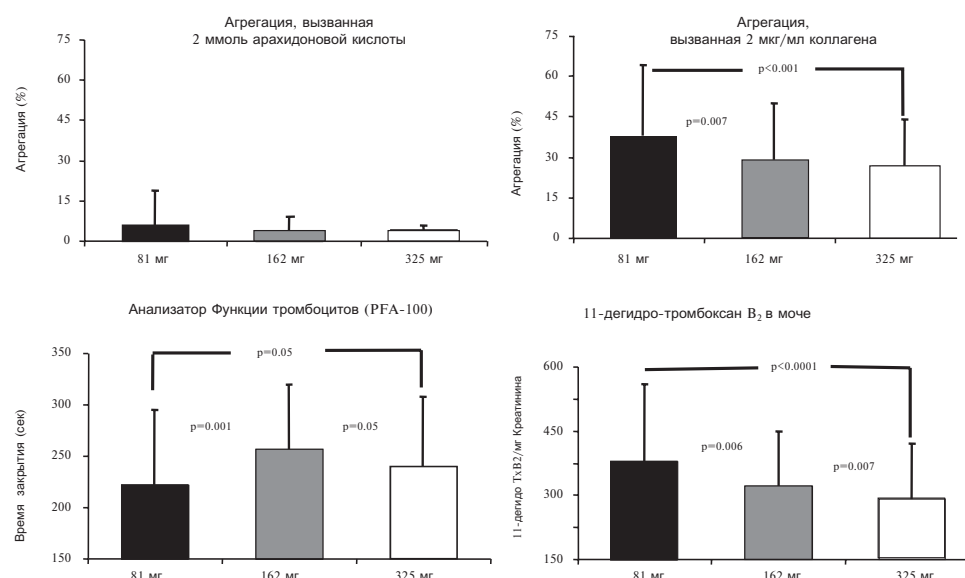


Рис. 1. Активность тромбоцитов, оцененная различными способами, при применении трех профилактических доз АСК у больных со стабильной коронарной болезнью сердца (Gurbel PA et al. Circulation. 2007;115:3156-3164).

боцитарной активности нет смысла использовать дозу выше 300 мг [1]. Исходя из лабораторных данных, считается, что для необходимого снижения активности тромбоцитов с помощью регулярного приема АСК достаточно 30 мг препарата в сутки. Однако прием очень низких доз АСК (0,45 мг на кг массы тела в день, что как раз равно 30 мг при средней массе тела взрослого) дает необходимое снижение продукции тромбоксана A_2 только на 10-й день [2]. В очередном исследовании на здоровых добровольцах разжевывание таблеток, содержащих 81, 162 и 325 мг АСК, вело к одинаковому подавлению продукции тромбоксана A_2 , но максимальное снижение этого показателя уже через 15 минут после приема препарата было достигнуто только при применении доз в 162 и 325 мг [3]. Результаты этого и некоторых других исследований позволили утверждать, что для быстрого достижения максимального эффекта АСК при первом приеме препарата следует принять не менее 162 мг (разжевать или растворить и проглотить).

Эффекты длительного использования АСК. Исходя из необратимой инактивации циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов путем воздействия АСК, считается, что антитромбоцитарное действие препарата накапливается. После достижения полной блокады ЦОГ-1 для ее подавления во вновь образовавшихся между приемами двух доз АСК тромбоцитах (примерно 10% от общего числа циркулирующих клеток в день) требуются минимальные дозы АСК. Исходя из этого, показано, что регулярный прием 30 мг АСК в день может полностью ингибировать продукцию тромбоксана A_2 у здоровых добровольцев [4]. У больных со стабильным течением стенокардии и повышенной продукцией тромбоксана A_2 прием 50 мг АСК

в сутки приводил к нормализации продукции тромбоксана и предотвращал его выброс при индуцированной ишемии [5, 6]. Есть не очень убедительные указания на то, что прием АСК в дозе 100 мг 1 раз в два дня, тоже подавляет функцию тромбоцитов [7]. Интересны результаты сравнения многочисленных лабораторных эффектов уже упомянутых американских доз АСК (81, 162 и 325 мг в сутки в течение 4 недель) у больных со стабильным течением ИБС в хорошо организованном двойном слепом перекрестном исследовании [8]. В нем показано сходное подавление агрегации тромбоцитов, вызванной разными концентрациями арахидоновой кислоты. Однако использование других методов оценки активности тромбоцитов, включая анализатор функции тромбоцитов (PFA-100), агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном и аденозиндифосфатом, а также продукцию дигидротромбоксана B_2 с мочой выявило отчетливое дозозависимое влияние АСК на эти показатели активности тромбоцитов (рис.1).

Клинические данные

Вполне очевидно, что лучшим методом выявления минимальной эффективной дозы АСК следует считать специально организованные рандомизированные исследования по сравнению частоты клинических ишемических и крупных геморрагических событий при использовании различных доз АСК. Число таких исследований невелико, а небольшое число больных и открытый (без ослепления и плацебо) характер сравнения заставляют сдержанно относиться к полученным в них результатам. Тем не менее, к настоящему времени в исследования по сравнению клинической эффективности различных доз АСК включено около 35000 больных. В качестве критериев

Таблица 1

Проспективные исследования по сравнению влияния различных доз ацетилсалициловой кислоты на клинические исходы

Исследование, год публикации	Больные	Наблюдение	Клинические конечные точки	Дозы АСК	N	Частота клинических событий (%)
Farrelli соавт. 1991	ТИА или небольшой инсульт	4 года	Сосудистая смерть, ИМ или большой инсульт	плацебо 300 мг/д 600 мг 2 р/д	814 806 815	22,9 20,1 19,9
DUTCH –TIA, 1991	ТИА или небольшой инсульт	2,6 года	Сосудистая смерть, ИМ или инсульт	30 мг/д 283 мг/д	1555 1576	14,7 15,2
Taylor и соавт. 1999	Плановая эндартерэктомия	3 месяца	Смерть, ИМ или инсульт	81 мг/д 325 мг/д 325 мг 2 р/д 650 мг 2 р/д	709 708 715 717	6,2 8,4 (p=0,03)
Hoffman и Forester, 1991	После ИМ	2 года	Смерть/повторный ИМ	30 мг/д 60 мг/д 1000 мг/д	179 245 277	7,3*/6,7 8,7*/8,2 11,2/15,9
Husted и соавт. 1989	Острый ИМ	3 месяца	Сердечная смерть или несмертельный ИМ	Плацебо 100 мг/д 1000 мг/д	97 99 97	20,6 15,1 23,7
Lee и соавт. 1990	ТИА или ишемический инсульт	24 мес	ТИА, смертельные и несмертельные мозговые события или ИМ	100 мг/д 300 мг/д	145 138	7,5 10,8
Minagi соавт. 1995	Периферическая ангиопластика	24 мес	Смерть	100 мг/д 1000 мг/д	109 107	12,3 13,4
O'Connor и соавт., 1996	Острый ИМ с тромбозом	В больнице	Смерть	81 мг/д 325 мг/д	79 83	1,3 4,8
CURRENT-OASIS7, 2010	ОКС	30 дней	Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	75-100 мг/д 300-325 мг/д	12579 12507	4,4 4,2

Примечание: * – частота ИМ статистически значимо ниже в объединенной группе меньших доз (p<0,01).

включения в эти исследования фигурирует большинство известных показаний к назначению препарата (табл.1): острые коронарные синдромы, острый ИМ и ИМ в прошлом, транзиторные ишемические атаки (ТИА) и ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия и ангиопластика периферических артерий.

Сравнение клинических эффектов различных доз АСК, используемых для профилактики атеротромботических осложнений, выполнено достаточно давно в нескольких сравнительно небольших рандомизированных исследованиях у больных неврологического профиля. В исследовании Соединенного Королевства по ТИА (United Kingdom-TIA – UK-TIA) не отмечено статистически значимых различий в эффективности 300 и 1200 мг АСК в сутки, а обе дозы не имели преимуществ перед плацебо [9]. В более крупном исследовании, включавшем 3131 больного после ТИА или небольшого ишемического инсульта, доза АСК 30 мг в день по частоте неблагоприятных событий не уступала дозе в 283 мг в день. Отношение рисков для меньшей дозы составило 0,91 (95%-й доверительный интервал от 0,76 до 1,09) [10]. В результатах исследования

Ацетилсалициловой кислоты при Каротидной Эндартерэктомии (ASA and Carotid Endarterectomy – ACE) сообщалось, что риск суммы таких событий как инсульт, ИМ и смерть за 3 месяца наблюдения был значительно ниже у тех больных, кто был рандомизирован к приему 81 или 325 мг в день при сравнении с теми, кто получал 650 или 1300 мг: 6,2% и 8,4%, соответственно, p=0,03 [11]. В небольшом исследовании, включавшем больных с ТИА, обратимым ишемическим неврологическим дефицитом и ишемическим инсультом, сравнение доз АСК в 100 и 300 мг в день не выявило статистически значимых различий по частоте развившихся за 2 года ТИА, смертельных и несмертельных инсультов и ИМ, хотя частота этих событий в группе меньшей дозы АСК выглядит более привлекательной: 7,5% против 10,2% у больных, получавших 300 мг АСК в день [12].

У больных, перенесших ИМ (n=701), в специально организованном исследовании сравнивалась эффективность приема 30, 60 и 600 мг АСК в сутки. Частота рецидивов инфаркта за 3 месяца наблюдения была статистически значимо ниже у получавших меньшие дозы АСК: 7,3% в группе 30 мг в день, 8,7%

Таблица 2

**Результаты сравнения доз аспирина в исследовании
CURRENT-OASIS7: основные события и кровотечения [16]**

События	Аспирин 75-100 мг	Аспирин 300-325 мг	Отношение рисков (95% ДИ)
Сердечно-сосудистая смерть, ИМ, и инсульт (n=25087)	4.4	4.2	0.96 (0.85-1.08)
Больные с ЧКВ (n=17 232)	4.2	4.1	0.98 (0.84-1.13)
Больные без ЧКВ (n=7855)	4.7	4.4	0.92 (0.75-1.14)
Тромбоз стента	2.1	1.9	0.91 (0.73-1.12)
Крупные кровотечения по TIMI	1.4	1.6	1.09 (0.89-1.34)
Крупные кровотечения по классификации CURRENT	2.3	2.3	0.99 (0.84-1.17)
Тяжелые кровотечения по классификации CURRENT	1.7	1.7	1.00 (0.83-1.21)

в группе 60 мг в день против 11,2% в группе 1000 мг в день — $p < 0,01$ [13]. Отчетливая, хотя и статистически незначимая, тенденция в пользу меньших доз АСК была отмечена в этом исследовании на уровне частоты сердечных смертей: 6,7%; 8,2% и 15,9% в группах 30, 60 и 1000 мг АСК, соответственно. Сходная и внешне очень убедительная разница в частоте смертельных исходов в период госпитализации была отмечена при сравнении приема 81 и 325 мг АСК в день у больных с острым ИМ, получавших тромболитическую терапию: 1,3% у 79 больных, получавших 81 мг АСК в день и 4,8% — у 83 больных, получавших 325 мг АСК в день [14]. В другом исследовании больных с острым ИМ (n=293) при сравнении плацебо, 100 мг и 1000 мг АСК в день частота суммы смертельных исходов и рецидива ИМ за 3 месяца составила 20,6%; 15,1% и 23,7%, соответственно (различия между группами статистически незначимы).

У больных, получавших 100 мг или 1000 мг АСК в день в течение 24 месяцев после ангиопластики периферических артерий, частота смертельных исходов составила 12,3% и 13,4%, соответственно [15].

Все вышеперечисленные исследования по сравнению различных доз АСК выполнены достаточно давно — в период, когда другие современные методы профилактики сердечно-сосудистых событий были практически недоступны. Замысел и реализация большинства этих исследований далеки от требований доказательной медицины. Тем не менее, представленные в табл.1 исследования по сравнению клинической эффективности различных доз АСК, в большинстве своем не выявили преимуществ каких-либо доз, хотя в целом имелась отчетливая тенденция в пользу меньших доз АСК.

Единственным, по настоящему крупным, исследованием по сравнению доз АСК является исследование CURRENT OASIS-7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose

Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions — Применение оптимальной нагрузочной дозы клопидогреля для уменьшения повторных событий /Оптимальная антитромбоцитарная стратегия для вмешательств), основные данные которого опубликованы в 2010 году [16]. Результаты исследования CURRENT OASIS-7 посвящены в основной своей части (n=25087) проверке гипотезы о превосходстве высокой дозы клопидогреля (600 мг нагрузочная доза с последующим краткосрочным применением 150 мг/сут) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Кроме того, в этом исследовании была предпринята попытка разрешить давно существующий спор об эффективности и безопасности различных доз АСК у больных ОКС. В связи с этим, в CURRENT OASIS-7 рандомизировано, но открыто сравнивались два подхода к использованию АСК — в обычных, рекомендуемых (75-100 мг) и более высоких (300-325 мг) дозах [17].

Результаты второй части исследования CURRENT, посвященные открытому сравнению двух доз АСК, на первый взгляд, однозначны и указывают на нецелесообразность использования большей дозы: в исследовании не было обнаружено статистически значимых различий по эффективности или по частоте кровотечений при применении АСК в дозах 75-100 мг и 300-325 мг (табл.3). С другой стороны, большая доза была ничем не хуже рекомендуемой. Более того, при беглом взгляде на табл.3 обращает внимание стойкая тенденция к меньшему числу неблагоприятных исходов именно в группе большей дозы, равно как и число случаев повторной ишемии миокарда ($p=0,02$).

Минимальная эффективная доза АСК в клинических исследованиях по оценке ее эффективности

В плацебо — контролируемых исследованиях эффективность АСК, как антитромботического сред-

ства, показана при ее длительном использовании в дозах от 50 до 100 мг в сутки, хотя имеются указания на то, что АСК может быть эффективной и в меньших дозах, например 30 мг в сутки [18, 19]. Аспирин в дозе 75 мг в сутки был эффективен в снижении риска объединенной конечной точки (острый ИМ или смерть) у больных нестабильной [20] и стабильной стенокардией [21]. Применение этой суточной дозы снижало риск инсульта или смерти у больных с ТИА [22] и риск послеоперационного инсульта у больных, подвергнутых каротидной эндартерэктомии [23]. Интересно, что все четыре вышеперечисленных исследования с дозой АСК, равной 75 мг, имеют отчетливые шведские корни, подтверждая ее “скандинавское” происхождение. Во втором Европейском Исследовании по предотвращению инсульта (European Stroke Prevention Study – ESPS 2) применение АСК в дозе 25 мг 2 раза в день снижало риск развития инсульта и объединенной конечной точки (инсульт или смерть) у больных с ТИА или инсультом [24]. Кроме того, в Европейском совместном исследовании низкой дозы аспирина при истинной полицитемии (European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia vera – ECLAP) АСК в дозе 100 мг в день была эффективна в снижении риска тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией, имеющих число тромбоцитов, существенно превышающее нормальные значения [25]. Наименьшая эффективная доза для этих состояний представлена в табл.3.

Из представленной таблицы видно, что для целого ряда заболеваний, прежде всего острых синдромов (ИМ и инсульт), минимальная эффективная доза

АСК, оцененная в клинических исследованиях, превышает 100 мг. Речь идет о больных с острым ИМ и острым инсультом, у которых рекомендуется использовать дозу 160 мг АСК в сутки, а также о фибрилляции предсердий, где оптимальной дозой АСК принято считать 325 мг в сутки. Меньшие дозы препарата в этих клинических ситуациях либо не изучались, либо не продемонстрировали ожидаемой эффективности. Этот список следует дополнить больными после шунтирующих операции на коронарных артериях, у которых в качестве средства профилактики ишемических событий изучались и продемонстрировали эффективность дозы АСК от 100 до 325 мг в сутки.

Ретроспективное сравнение эффективности и безопасности доз АСК в крупных клинических исследованиях

Еще одним источником информации о сравнительной эффективности различных доз АСК являются данные крупных исследований других препаратов, в которых АСК была обязательным элементом фонового лечения, но дозы ее у отдельных больных существенно различались. Чаще всего с этой целью привлекаются данные исследований других антитромботических средств.

Так в исследовании BRAVO (Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion – блокада гликопротеинового рецептора IIb/IIIa для предотвращения закупорки сосуда) у 9190 больных с сосудистыми заболеваниями изучалась эффективность двух доз лотарофибана в сравнении с плацебо [26]. Все больные получали АСК в суточной

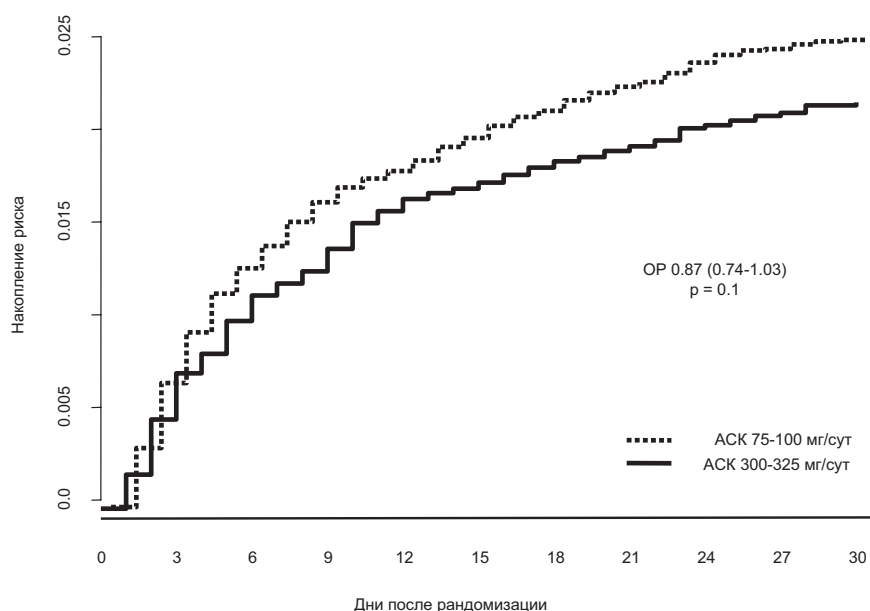


Рис. 2. Общая смертность при сравнении доз ацетилсалициловой кислоты у больных с острым коронарным синдромом в исследовании CURRENT-OASIS7. ОР – относительный риск для группы больных, получавших АСК в дозе 300-325 мг/сут.

Таблица 3
Минимальная клинически эффективная
суточная доза АСК при различных состояниях

Состояние	Минимальная эффективная доза
Хроническая стабильная стенокардия	75 мг
Истинная полицитемия	100 мг
Нестабильная стенокардия	75 мг
Острый ИМ	160 мг
ТИА и ишемический инсульт	50 мг
Тяжелый стеноз сонной артерии	75 мг
Острый ишемический инсульт	160 мг
Фибрилляция предсердий	325 мг

Примечание: минимальная эффективная доза — ежедневная доза АСК, для которой имеются доказательства эффективности, полученные в рандомизированном исследовании.

дозе от 75 до 325 мг в день. Среди тех, кто получал плацебо лотарофибана 2410 лечились АСК в дозе от 75 до 162 мг в день, а 2179 больных получали дозу АСК, превышающую 162 мг в день. Через год наблюдения частота неблагоприятных ишемических событий в сформированных ретроспективно подгруппах была близкой, но с тенденцией к меньшему числу этих событий в группе меньшей дозы АСК.

В объединенном анализе исследований GUSTO IIb и PURSUIT (n=20521) дозы АСК менее 150 мг в день были связаны с тенденцией к меньшей частоте основных ишемических событий (ИМ, инсульт и смерть) за 6 месяцев наблюдения [27].

Чаще всего в качестве аргумента в пользу меньших доз АСК упоминаются данные исследований CHARISMA и CURE. В последнем (CURE: Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events — Клопидогрель при Нестабильной стенокардии для предотвращения Повторных Событий) 12562 больных с ОКС без подъемов сегмента ST на ЭКГ были рандомизированы к лечению клопидогрелем или плацебо в дополнение к регулярному приему АСК в дозе от 75 до 325 мг в сутки. Задним числом больные были разделены на три группы: получавших АСК в дозах 75-100 мг, 101-199 мг и 200-325 мг в сутки. Частота ишемических событий за 9 месяцев наблюдения составила 10,5%, 9,8% и 13,6% в каждой из групп, соответственно [28]. Тенденция была статистически значимой ($p=0,002$). Еще более отчетливой была связь с частотой крупных кровотечений ($p<0,001$): 1,9% у больных, получавших АСК в дозе 75-100 мг, 2,8% — в группе АСК от 101 до 200 мг в сутки и 3,7% — в группе больных, получавших АСК в дозе 201-325 мг в день.

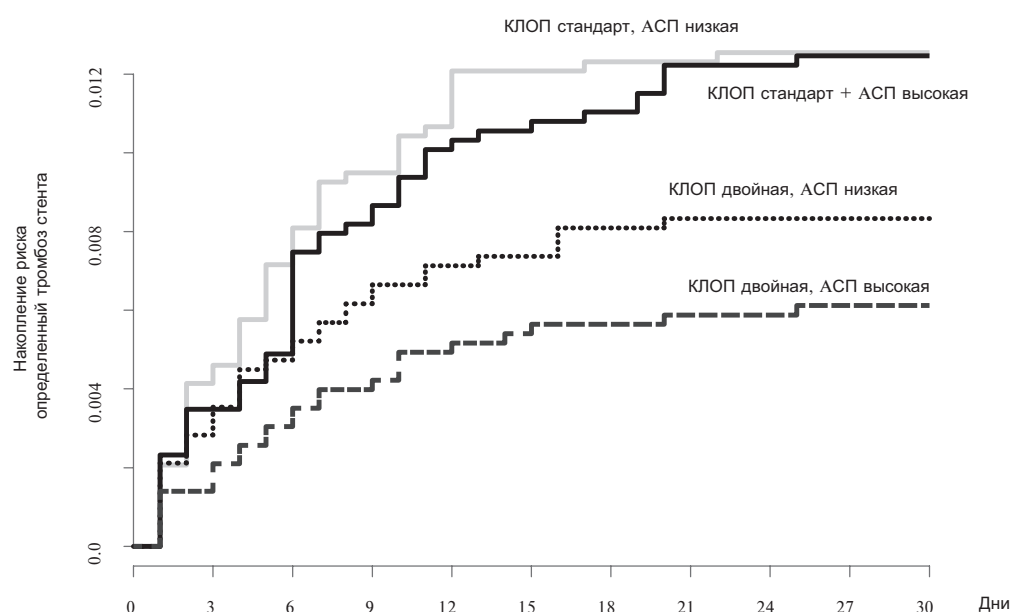
Ретроспективный анализ, используемый при получении этих данных, сказавшихся даже на содержании рекомендательных документов (исследование CURE), с точки зрения доказательной

медицины остается достаточно спорным. В этой ситуации трудно учесть все факторы, повлиявшие на выбор дозы АСК. При подобном анализе крайне велика вероятность сравнения не эффектов различных доз АСК, а сравнения значений для прогноза суммы неких факторов, исходно предопределивших выбор дозы АСК. Среди них могут оказаться сопутствующие болезни, традиции в подходах к лечению учреждения и даже целой страны и другие, трудно выявляемые, особенности больного и лечения, способные независимо повлиять на течение болезни и вероятность развития ишемических и геморрагических событий. Современной кардиологии известны примеры, когда крайне обнадеживающие данные, полученные ретроспективно, при проверке их в рандомизированных исследованиях производили противоположный результат. Самым ярким примером является заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе.

Точно также результаты с ретроспективным анализом данных исследования CURE о предпочтительности меньших доз АСК из-за их большей безопасности полностью опровергаются данными исследования CURRENT- OASIS7 (см. выше), в котором частота крупных кровотечений в сравниваемых группах была практически идентичной. Примечательно, что оба анализа выполнены одним и тем же исследовательским коллективом с интервалом в 10 лет, но один из них является ретроспективным, а другой отражает результаты специально спланированного рандомизированного сравнения.

Разумеется, что современные способы ретроспективной обработки данных позволяют сделать некоторые поправки, позволяющие в наблюдательных исследованиях хотя бы отчасти отделить эффект препарата от влияния других факторов, в том числе и эффекта отбора. В исследовании CURE подобные поправки не оказали влияния на результаты сравнения эффективности и безопасности доз АСК. Анализ с поправками (adjustments) объединенных данных исследований GUSTO IIb и PURSUIT показал, что дозы АСК выше 150 мг были связаны с меньшей частотой ИМ, большей частотой инсульта и не влияли на смертность [27]. В исследовании BRAVO [26] многофакторный регрессионный анализ показал, что дозы АСК выше 162 (до 325) мг при сравнении с дозами от 75 до 162 мг были связаны с меньшей смертностью — отношение рисков составило 0,74 при 95% доверительном интервале от 0,56 до 0,97 и значением $p=0,03$.

Следует подчеркнуть, что выбор конечных точек наблюдения, характеризующих эффективность АСК, крайне важен. Пример с результатами исследования BRAVO, в котором на уровне суммы ишемических



	Стандартная доза клопидогреля	Высокая доза клопидогреля	ОР	P	P Int
Аспирин высокая доза	1.2%	0.6%	0.49	0.003	
Аспирин низкая доза	1.2%	0.8%	0.6	0.058	0.35

Рис. 3. Частота тромбоза стентов при сравнении разных доз клопидогреля и аспирина и их сочетания у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ в исследовании CURRENT OASIS-7 (КЛОП — клопидогрель, АСП — аспирин, ОР — относительный риск, p int — статистическая значимость для взаимодействия (однонаправленности результата на уровне подгрупп и основного результата)).

событий отмечалась тенденция в пользу меньших доз АСК, а на уровне общей смертности имело место статистически значимое преимущество больших доз препарата [26], заставляет смотреть на смертность как на интегральный показатель эффективности и безопасности препарата.

“Mors ultima ratio” (“смерть — последний довод всему”)

Рассуждая о различии лабораторных эффектов разных доз АСК, клинической эффективности на уровне снижения риска несмертельных ишемических событий, среди которых основными являются ИМ и инсульт, следует признать, что окончательной мерой полезности препарата, учитывающей и безопасность его применения, может служить статистически значимое снижение общей смертности. К разочарованию сторонников минимальных доз АСК, влияние на риск смерти, продемонстрированное в отдельно взятом клиническом исследовании, начинается с дозы АСК, равной 100 мг. Дозы менее этой величины не имеют в своей доказательной базе исследований с влиянием на смертность больных. Доза АСК в 162 мг в сутки снижала смертность у больных с острым ИМ в исследовании ISIS-2 [29]. В достаточно многочисленных и в чем-то успешных попытках доказать необходимость применения АСК

для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий только один раз было зарегистрировано положительное влияние препарата на смертность [30]: 4495 человек, имевших хотя бы один из традиционных факторов риска ишемической болезни сердца (возраст старше 65 лет, гипертонию, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, ожирение, преждевременное развитие инфаркта миокарда у ближайших родственников), в открытую были рандомизированы к приему 100 мг АСК или в группу сравнения. За 3,5 года вмешательства среди 2226 лиц, получавших АСК, от сердечно-сосудистых причин умерли 17 человек, а среди 2269, составивших группу контроля, от этих причин умер 31 человек (снижение риска на 44%, $p < 0,05$). В серии испытаний АСК у больных с нестабильной стенокардией, показавших сходное и очень убедительное снижение риска суммы ИМ и смерти, статистически значимое, почти двукратное, снижение общей смертности было показано лишь в одном из исследований [31]. В нем использовалась очень большая, по современным меркам, доза АСК — 325 мг 4 раза в день.

Вопросы влияния различных доз АСК на общую смертность позволяют вернуться к результатам исследования CURRENT-OASIS-7, в котором большие профилактические дозы АСК не имели преимущества перед меньшими на уровне влияния

на традиционную конечную точку: суммарную частоту ИМ, инсульта и смерти. С формальной точки зрения не было достоверных различий и в частоте смертельных исходов. Графическое представление накопления случаев смерти в этом исследовании в двух сравниваемых группах (рис.2) с достаточно убедительным расхождением кривых заставляет внимательно оценить абсолютное число смертей в каждой из групп. При сходном числе больных, попавших в результате рандомизации в каждую из групп, число умерших от всех причин в группе, получавших АСК в дозе от 300 до 325 мг, составило 273 случая, а в группе, получавших АСК в дозе 75-100 мг в сутки, — 314 случаев, т. е. на 40 умерших больше.

Парадоксы с профилактическими дозами АСК

В исследовании CURRENT-OASIS 7 был получен еще один аргумент в пользу необходимости применения более высоких профилактических доз АСК, как минимум у больных ОКС, подвергаемых ранним внутрикоронарным вмешательствам. Согласно протоколу исследования, больные ОКС в рамках ранней инвазивной стратегии были рандомизированы к высокой дозе клопидогреля и получали нагрузочную дозу препарата в 600 мг, после которой в течение следующих 7 дней — клопидогрель в дозе 150 мг/сут, а затем — до 30-го дня — по 75 мг/сут. Больные, рандомизированные к получению клопидогреля по стандартной схеме, после нагрузочной дозы 300 мг в течение 30 дней принимали препарат в дозе 75 мг/сут. В качестве основного результата исследования рассматривали данные, полученные при сравнении разных доз клопидогреля в подгруппе больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). В этой, достаточно многочисленной группе ($n=17232$), применение двойных — нагрузочной и поддерживающей — доз клопидогреля привело к достоверному снижению на 15% суммы событий, составлявших первичную конечную точку исследования (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт), снижению на 22% риска ИМ, и на 42% — риска определенного тромбоза стента. Оказалось, что в исследовании, задуманном с применением факториала 2×2 , нельзя отменить различия в эффектах удвоенной дозы клопидогреля в зависимости от использовавшейся в рандомизированном режиме дозы АСК. Оказалось, что удвоенная доза клопидогреля оказывает выявленное в подгруппе больных, подвергнутых ЧКВ, положительное влияние на суммарный риск основных ишемических событий только в присутствии большей (из двух сравниваемых) дозы АСК (рис.3). Взаимодействие доз АСК с эффектами сравниваемых доз клопидогреля было статистически значимым. Данные о бесполезности удвоенной дозы клопидогреля на фоне стандартной (низкой) дозы АСК остав-

ляют шанс на существование для большей дозы АСК, особенно там, где эта доза была популярной до завершения исследования CURRENT-OASIS 7.

Примечательно, что использование высокой профилактической дозы АСК (325 мг в день) ничем не противоречит действующим рекомендациям по ЧКВ в части, касающейся коронарного стентирования [32].

Косвенным аргументом в пользу более высокой дозы АСК у больных ОКС следует признать некоторые результаты исследования PLATO (PLAtelet inhibiTiOn and patient Outcomes — Подавление тромбоцитов и исходы [наблюдения] у больных) [33]. В нем предпринята успешная попытка потеснить клопидогрель, безоговорочно входящий в современные стандарты лечения ОКС. В качестве средства, призванного заменить клопидогрель в данном исследовании, выбран тикагрелор — новый антитромбоцитарный препарат, являющийся, как и клопидогрель, ингибитором тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов к аденозиндифосфату, но отличающийся от него прямой и обратимой блокадой рецептора. Основная конечная точка наблюдения в PLATO была составной и включала смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт. В исследовании в целом суммарная частота этих событий составила 9,8% у получавших тикагрелор и 11,7% у получавших клопидогрель (отношение рисков — 0,84; 95% доверительный интервал — от 0,77 до 0,92; $p<0,001$).

Парадоксом PLATO оказались региональные различия в сравнении эффективности тикагрелора и клопидогреля: преимущество тикагрелора перед клопидогрелем было сходным с результатами исследования в целом в таких региональных объединениях как Азия/Австралия, Южная/Центральная Америка, Европа/Ближний Восток/Африка. На территории Северной Америки (читай — в США и Канаде) тикагрелор не только не имел преимуществ перед клопидогрелем, но и заметно уступал последнему. Относительная частота событий основной конечной точки в сравниваемых группах в этой части света была на 25% выше в группе тикагрелора, чем в группе клопидогреля (11,9% в группе тикагрелора и 9,6% в группе клопидогреля, $p=0,05$, для взаимодействия основного эффекта с “регионами”). Этот факт, как и ожидалось, создал серьезные препятствия для одобрения тикагрелора в США. При попытках объяснить обнаруженные региональные различия наиболее внятной оказалась связь с дозой АСК. В США, в силу определенных традиций и установок, значительно большая, чем в других регионах мира, часть больных получает АСК в дозе 325 мг в сутки. Во многом исходя из результатов CURRENT-OASIS 7, было высказано и отчасти подтверждено предположение, что применение высокой дозы АСК в сочетании с клопидогрелем оказалось эффективнее сочетания тикагрелора

с этой дозой, тогда как сочетание этих дезагрегантов с меньшими дозами АСК обеспечило преимущество тикагрелора.

Заключение

Должны ли все больные получать одну и ту же дозу АСК?

Несмотря на то, что в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что клиническая польза от применения АСК в целом не меняется после увеличения ее дозы выше 75–81 мг в сутки, а риск побочных действий при этом возрастает, остается неясным, насколько эти положения применимы при принятии решения о выборе дозы препарата у конкретного пациента. В этом случае следует помнить, что дозы АСК менее 100 мг в сутки не имеют доказанного влияния на смер-

тность больных. При целом ряде клинических состояний (после коронарного шунтирования и внутрикоронарных вмешательств, острые ИМ и инсульт, фибрилляция предсердий) статистически значимое влияние на риск ишемических событий в специально организованных исследованиях получено с помощью дозы, равной или превышающей 100 мг в сутки. Широкое внедрение эндоваскулярных методов лечения ИБС, включающих стентирование коронарных артерий, влечет за собой необходимость в двойной антитромбоцитарной терапии. Данные недавних исследований у больных с ОКС не позволяют категорично отметить необходимость применения высокой профилактической дозы АСК (325 мг в сутки) в сочетании с другими антиагрегантами и, прежде всего, с клопидогрелем.

Литература

- 1 Buerke M, Pittroff W, Meyer J, et al. Aspirin therapy: optimized platelet inhibition with different loading and maintenance doses// AmHeart J. 1995;130:465-472.
 - 2 Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects// J Clin Invest. 1982;69:1366-1372.
 - 3 Dabaghi SF, Kamat SG, Payne J, et al. Effects of low-dose aspirin on in vitro platelet aggregation in the early minutes after ingestion in normal subjects// Am J Cardiol. 1994;74:720-723.
 - 4 Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition// Circulation. 1985;72:177-184.
 - 5 Montalescot G, Maclouf J, Drobinski G, et al. Eicosanoid biosynthesis in patients with stable angina: beneficial effects of very low dose aspirin// J Am Coll Cardiol. 1994;24:33-38.
 - 6 Montalescot G, Drobinski G, Maclouf J, et al. Evaluation of thromboxane production and complement activation during myocardial ischemia in patients with angina pectoris// Circulation. 1991;84:2054-2062.
 - 7 Ridker PM, Hennekens CH, Tofler GH, et al. Anti-platelet effects of 100 mg alternate day oral aspirin: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial of regular and enteric coated formulations in men and women// J Cardiovasc Risk. 1996; 3:209-212.
 - 8 Gurbel P.A, Bliden K.P, DiChiara J. et al. Evaluation of Dose-related effects of aspirin on platelet function. Results from the Aspirin[Induced Platelet Effect (ASPECT) Study//Circulation 2007; 115: 3156-3164
 - 9 Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results// J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54:1044 –1054.
 - 10 The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke// N Engl J Med. 1991;325:1261–1266.
 - 11 Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial// ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet. 1999;353:2179–2184.
 - 12 Lee TK, Lien IN, Ryu SJ, et al. Secondary prevention of ischemic stroke with low dose acetylsalicylic acid// J Formos Med Assoc. 1990;89:635-644.
 - 13 Hoffman W, Forster W. Two year Cottoy reinfarction study with 30 mg aspirin per day // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1991;44:159-169.
 - 14 O'Connor CM, Meese RB, McNulty S, et al; DUCCS-II Investigators. A randomized factorial trial of reperfusion strategies and aspirin dosing in acute myocardial infarction// Am J Cardiol. 1996;77:791-797.
 - 15 Minar E, Ahmadi A, Koppensteiner R, et al. Comparison of effects of high-dose and low-dose aspirin on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty// Circulation. 1995;91:2167-2173.
 - 16 The CURRENT-OASIS Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes// N Engl J Med 2010; 363:930-942.
 - 17 Mehta S., Bassnd J.-P., Chrolavicus S. et al on behalf of the CURRENT-OASIS7 committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS7: A randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy // Am Heart J 2008; 156: 1080-1088
- С остальными литературными источниками (18–33) можно ознакомиться — cardio.nauka@yandex.ru

Поступила 01/07 – 2011



ВЛАДИМИР ЛЕОНИДОВИЧ ДОЩИЦИН

В октябре 2011 г. исполняется 70 лет со дня рождения, 45 лет врачебной, научной и педагогической деятельности профессора кафедры кардиологии ФУВ РГМУ, научного руководителя по терапии ЦКБ Управления делами Президента РФ, заслуженного врача

РФ Дощицина Владимира Леонидовича.

В.Л. Дощицин с отличием окончил 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И.Пирогова, затем клиническую ординатуру и аспирантуру на кафедре госпитальной терапии того же института.

С первых лет врачебной деятельности ему посчастливилось работать под руководством выдающегося деятеля отечественной медицинской науки академика АМН СССР П.Е.Лукомского, под влиянием которого формировалась личность В.Л. Дощицина как врача, ученого и педагога. В.Л. Дощицин внес весомый вклад в изучение вопросов кардиологии, в частности аритмий сердца и электрокардиографии. Он — автор более 200 научных работ, опубликованных в нашей стране и за рубежом, в том числе нескольких монографий, в частности “Блокады сердца” (1979), “Клинический анализ электрокардиограммы” (1982), “Практическая электрокардиография” (1987), “Лечение аритмий сердца” (1993), “Клиническая электрокардиография” (1999). Эти книги пользуются большой популярностью и оказывают помощь врачам в практической работе. Он является одним из авторов справочника “Неотложные состояния и экстренная медицинская помощь” (1989), многотомного руководства “Болезни сердца и сосудов” (1992), Руководства по кардиологии для студентов (2000), Национального руководства по кардиологии (2007). В настоящее время им подготовлено к изданию и сдано в печать Руководство по клинической электрокардиографии.

В.Л. Дощицин — высокопрофессиональный педагог, его лекции неизменно вызывают интерес слушателей. Он умеет излагать сложные вопросы систематизировано и в доступной форме. Работая в течение многих лет в Российском государственном медицинском университете, В.Л. Дощицин способствовал формированию научного и клинического мышления нескольких поколений врачей. Под его руководством выполнен ряд диссертационных работ.

Многие пациенты знают В.Л. Дощицина как высококвалифицированного и внимательного врача. За заслуги в работе он награжден многими медалями, почетными грамотами, благодарностями, пользуется большим авторитетом среди коллег и пациентов.

Редакционная коллегия Российского кардиологического журнала сердечно поздравляет Владимира Леонидовича с юбилеем, желает ему здоровья и дальнейших творческих успехов.

ВЛАДИМИР СЕМЕНОВИЧ ЗАДИОНЧЕНКО

В 2011 году исполнилось 70 лет заведующему кафедрой терапии и семейной медицины МГМСУ заслуженному деятелю науки РФ, почетному кардиологу России, доктору медицинских наук, профессору Владимиру Семеновичу Задонченко. Он является членом Правления Российских научных обществ кардиологов, терапевтов и клинических фармакологов, заместителем главного терапевта медицинского центра при Администрации Президента РФ, членом редколлегий 6 научных медицинских журналов. Награжден орденом “За заслуги перед Отечеством” 2 степени, медалью “Федора Газа”, медалью “200 лет службе исполнению наказаний”.

Принимал активное участие в организации в Московском медико-стоматологическом университете факультета пенитенциарной медицины и московского областного факультета, способствовал расширению числа университетских диссертационных советов. Являлся одним из организаторов цикла конференций “Педагогические чтения на Долгоруковской”, курировал реализацию национального проекта “Здоровье”.

Научная деятельность профессора Задонченко В.С. отражена в более чем 400 научных работах, опубликованных как в России, так и за рубежом. Им сделано более 120 докладов на Всесоюзных, Республиканских, Международных съездах, конгрессах и симпозиумах. Задонченко В.С. — автор 10 монографий, 5 патентованных изобретений, 10 методических пособий для студентов, 6 книг по педагогике высшей медицинской школы, учебника по внутренним болезням, 4 руководств для врачей и ряда других изданий в стране. Под его руководством защищено 4 докторских и 45 кандидатских диссертаций.

Редакция Российского кардиологического журнала поздравляет Владимира Семёновича с Юбилеем и желает ему здоровья и дальнейших творческих успехов!

