



ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.
Регистрационный № 017388

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 7000 экз.

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных
ВАК (редакция — 2011 г).

Журнал включен в следующие индексы цитирования
(импакт-фактор):

- *Science Citation Index Expanded* (SciSearch®),
- *Journal Citation Reports/Science Edition*,
- *Российский индекс научного цитирования*

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

Архив номеров представлен на медицинском портале
www.cardio.medi.ru, www.rosccardio.ru

Правила публикации авторских материалов
в «Российском кардиологическом журнале» —
www.cardio.medi.ru/6603.htm, www.rosccardio.ru

Информация о подписке: www.cardio.medi.ru/6602.htm

Каталог «Роспечать»:

79210 — для индивидуальных подписчиков,
81196 — для предприятий и организаций.

Объединенный каталог «Пресса России»:

42432 — для индивидуальных подписчиков,
42433 — для предприятий и организаций.

Зарубежная подписка:

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

Перепечатка статей возможна только с письменного разре-
шения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несет рекламодатель

Отдел рекламы Advertising department
Терес И. В. Teres I. V.
Тел.: +7 (499) 323—53—88, e-mail: teres.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Distribution department
Гусева А. Е. Guseva A. E.
Тел.: +7 (499) 324—22—34, e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Senior translator
Вихирева О. В. Vikhireva O. V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing
Нежинский Ю. В. Nezinskiy Yu. V.

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 1 (93) 2012

выходит с 1996 г.
founded in 1996

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белов Ю. В. (Москва)
Белюсов Ю. Б. (Москва)
Бритов А. Н. (Москва)
Гуревич М. А. (Москва)
Задонченко В. С. (Москва)
Оганов Р. Г. (Москва)
Орлов В. А. (Москва)
Потешкина Н. Г. (Москва)
Тюлькина Е. Е. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Шевченко Н. М. (Москва)
Школьникова М. А. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Некрасова Л. И.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О.

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В.

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В.

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)
Либензон Р. Т. (Владивосток)
Минаков Э. В. (Воронеж)
Ревизишли А. Ш. (Москва)
Симоненко В. Б. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тувев А. В. (Пермь)
Хрусталева О. А. (Ярославль)
Шугушев Х. Х. (Нальчик)
Ушаков В. Ю. (Саратов)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Коваленко В. М. (Киев, Украина)
Сисакян А. С. (Ереван, Армения)
Адамян К. Г. (Армения)
Бондо Кобулия (Тбилиси, Грузия)
Евгениус Козинкас (Вильнюс, Литва)
В. Габинский (Атланта, США)
Ганс К. Бреддин (Франкфурт, Германия)
В. Рутисхауэр (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Вацлав Чепелак (Пльзень, Чехия)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Издательство:
ООО «Силица-Полиграф»
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Shlyakhto E. V.

EDITORIAL BOARD

Belov Yu. V. (Moscow)
Belousov Yu. B. (Moscow)
Britov A. N. (Moscow)
Gurevich M. A. (Moscow)
Zadionchenko V. S. (Moscow)
Oganov R. G. (Moscow)
Orlov V. A. (Moscow)
Poteshkina N. G. (Moscow)
Tjul'kina E. E. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Shevchenko N. M. (Moscow)
Shkol'nikova M. A. (Moscow)

SENIOR EDITOR

Nekrasova L. I.

EXECUTIVE EDITOR

Taratukhin E. O.

MANAGING EDITOR

Rodionova Yu. V.

PRINT EDITOR

Ryzhova E. V.

ADVISORY BOARD

Abdullaev A. A. (Mahachkala)
Aleksandrovskiy A. A. (Saransk)
Volkova Je. G. (Cheljabinsk)
Gabinsky Ja. L. (Ekaterinburg)
Govorin A. V. (Chita)
Dovgalevsky P. Ja. (Saratov)
Iskanderov B. G. (Penza)
Libenzon R. T. (Vladivostok)
Minakov Je. V. (Voronezh)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Simonenko V. B. (Moscow)
Skibickiy V. V. (Krasnodar)
Tuev A. V. (Perm')
Hrustalev O. A. (Jaroslavl')
Shugushev H. H. (Nal'chik)
Ushakov V. Ju. (Saratov)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Kovalenko V. M. (Kiev, Ukraina)
Sisakjan A. S. (Erevan, Armenia)
Adamian K. G. (Armenia)
Bondo Kobulia (Tbilisi, Gruzia)
Evgenius Kosinskis (Vil'njus, Litva)
V. Gabinsky (Atlanta, USA)
Hans K. Breddin (Frankfurt, Germany)
V. Ruthishaur (Zheneva, Switzerland)
Thomir Daskalov (Sofia, Bulgaria)
Vaclav Cepelak (Pl'zen', Czech Republic)

Editorial address:

115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Publishing house:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю.
Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы

EDITORIAL

4 Shesternya P. A., Shulman V. A., Nikulina S. Yu.
Genetic aspects of myocardial infarction: problems and perspectives

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

CLINICAL MEDICINE NEWS

10 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Зыков М. В., Барбараш О. Л., Зыкова Д. С.,
Каретникова В. Н., Тавлуева Е. В., Кашталап В. В.
Сравнительная характеристика шкал прогнозирования
госпитальной летальности у больных инфарктом
миокарда

ORIGINAL ARTICLES

11 Zykov M. V., Barbarash O. L., Zykova D. S., Karetnikova V. N.,
Tavluева E. V., Kashtalap V. V.
Comparison of in-hospital lethality prognostic
scales in myocardial infarction patients

Зайцев Д. Г., Волов Н. А., Лебедева А. Ю., Филатов А. А.,
Клыков Л. Л., Люсов В. А.
Влияние эндоваскулярных вмешательств на клиническое
течение постинфарктного периода у пациентов моложе 60 лет

17 Zaytsev D. G., Volov N. A., Lebedeva A. Yu., Filatov A. A.,
Klykov L. L., Lusov V. A.
Endovascular intervention effects on post-infarction clinical
course in patients under 60 years

Илюхин О. В., Тарасов Д. Л., Пром А. К., Калганова Е. Л.,
Термисултанова Т. Х., Илюхина М. В.
Сравнительная оценка эластических свойств
магистральных артерий у больных стабильной
стенокардией на фоне метаболической терапии

24 Ilukhin O. V., Tarasov D. L., Prom A. K., Kalganova E. L.,
Termisultanova T. Kh., Ilukhina M. V.
Comparative assessment of large artery elasticity in
patients with stable angina receiving metabolic therapy

Каштанова Е. В., Воевода М. И., Куимов А. Д.,
Полонская Я. В., Ложкина Н. Г., Рагино Ю. И.
Сердечный белок, связывающий жирные кислоты,
при остром коронарном синдроме

31 Kashtanova E. V., Voevoda M. I., Kuimov A. D.,
Polonskaya Ya. V., Lozhkina N. G., Ragino Yu. I.
Heart-type fatty acid binding protein in acute coronary
syndrome

Епифанов В. Г., Долгих В. Т.
Особенности оказания неотложной медицинской
помощи больным с фибрилляцией предсердий
на догоспитальном этапе

35 Yepifanov V. G., Dolgikh V. T.
Specifics of pre-admission emergency care in patients with
atrial fibrillation

Акрамова Э. Г.
Клиническое значение исследования сердца у больных
ХОБЛ

41 Akramova E. G.
Clinical role of cardiac examination in COPD patients

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Джанаева Р. Л., Астахова З. Т., Макоева В. Ю.
Роль небиволола в коррекции нарушений
внутрисердечной гемодинамики у больных хронической
сердечной недостаточностью

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

48 Dzhanaeva R. L., Astakhova Z. T., Makoeva V. Yu.
Nebivolol role in the correction of intracardiac
hemodynamics in patients with chronic heart failure

Малакко Э., Омбони С., Вульпе М., Отте А., Занчетти А.,
от имени Рабочей группы исследования ESPORT
Антигипертензивная эффективность и безопасность
олмесартана медоксомила и рамиприла у пожилых
пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной
гипертензией: результаты исследования ESPORT

52 Malacco E., Omboni S., Volpe M., Auteri A., and Zanchetti A.,
on behalf of the ESPORT Study Group
Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil
and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential
hypertension: the ESPORT study

Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В.,
Мазина Г. Г., Саласюк А. С., Барыкина И. Н.
Сравнительная эффективность периндоприла А
и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией
и ожирением

63 Nedogoda S. V., Ledyayeva A. A., Chumachek E. V.,
Tsoma V. V., Mazina G. G., Salasyuk A. S., Barykina I. N.
Comparative effectiveness of perindopril A and losartan
in patients with arterial hypertension and obesity

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Железнякова Н. А., Соколов И. М., Гафанович Е. Я.
Применение ивабрадина у пациента с ишемической
болезнью сердца и хронической обструктивной
болезнью легких

70 Zheleznyakova N. A., Sokolov I. M., Gafanovich E. Ya.
Ivabradine therapy in patients with coronary heart disease and
chronic obstructive pulmonary disease

Чичерина Е. Н., Падыганова А. В.
Течение и исход беременности у женщины
с гипертонической болезнью III стадии

75 Chicherina E. N., Padyganova A. V.
Pregnancy course and outcome in a woman with
stage III essential arterial hypertension

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Лобанов М. Ю.,
Парфенова Н. Н., Реева С. В., Хасанова С. И., Беляева Е. Л.
Малые аномалии сердца

77 Zemtsovskiy E. V., Malev E. G., Lobanov M. Yu.,
Parfenova N. N., Reeva S. V., Khasanova S. I., Belyaeva E. L.
Minor heart anomalies

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

Всероссийская научно-практическая конференция
“Неинфекционные заболевания и здоровье населения
России” 17-18 мая 2012 г, г. Москва

82 All-Russian Research Conference “Non-communicable
diseases and population health in Russia”
May 17-18th 2012, Moscow

Московский международный Форум кардиологов
14-15 июня 2012 г, г. Москва

83 Moscow International Forum of Cardiologists
June 14-15th 2012, Moscow

Российский национальный конгресс кардиологов
3-5 октября 2012 г, г. Москва

84 Russian National Cardiology Congress
October 3-5th 2012, Moscow

Правила публикации авторских материалов
в “Российском кардиологическом журнале”

87 Manuscript publication rules in the Russian Journal
of Cardiology

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю.

Роль наследственности в развитии ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда известна, однако механизмы ее реализации до сих пор не изучены. Многочисленные исследования генов-кандидатов, ответственных за синтез белков, вовлеченных в патогенез атеросклероза, участвующих в регуляции гемостаза, воспалительных реакций, не принесли ощутимого успеха. Основной проблемой этих исследований был крайне низкий уровень воспроизводимости полученных результатов. Исследование полного генома человека открыло новые перспективы в изучении этого вопроса. В настоящем обзоре освещены имеющиеся на сегодняшний день данные и направления дальнейшего научного поиска.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 4-9

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетика, предикторы, полиморфизмы.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ, Красноярск, Россия.

Шестерня П. А. * – доцент кафедры внутренних болезней № 1, Шульман В. А. – профессор внутренних болезней № 1, Никулина С. Ю. – заведующая кафедрой внутренних болезней № 1.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author):
shesternya75@mail.ru, 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1.

Рукопись получена 18.01.2012

Принята к публикации 24.01.2012

На протяжении длительного времени ССЗ занимают печальное лидерство среди причин смертности в развитых странах мира и по прогнозам будут сохранять его в ближайшие десятилетия [1, 2]. В настоящее время каждая третья смерть в Европе происходит по причине ССЗ [3]. В России, несмотря на некоторое снижение смертности от ССЗ в последние годы, когда интенсивные показатели (на 100 000 населения) в 2003 г. составляли 927,5, а в 2010 г. – 805,9, уровень последнейкратно превышает европейский и удельный вес в структуре общей смертности и составляет более 50% [4, 5].

В структуре смертности от ССЗ первое место занимает инфаркт миокарда (ИМ). В 2002 году ВОЗ были выделены шесть основных факторов риска ИМ [6]. Позже в крупном международном исследовании INTERHEART были выделены 9 определяющих факторов, ответственных за 90% риска ИМ: дислипидемия, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, депрессия), гиподинамия, злоупотребление алкоголем, низкое потребление овощей и фруктов. В этом же исследовании семейный анамнез был выделен в качестве независимого фактора риска ИМ. При этом его предикторная роль не зависела от возраста, пола, этнических, географических, социально-экономических и традиционных факторов риска [7]. Логическим продолжением этой работы было более детальное изучение роли наследственности в патогенезе ИМ [8]. Авторами впервые была проведена попытка оценить генетический «вклад» каждого из родителей. Результаты представлены в таблице 1.

Очевидно, что отягощенный семейный анамнез – один из основных факторов риска ССЗ. Европейские и Российские рекомендации уже сейчас гласят об обязательном учете этой информации при определении мероприятий по профилактике ИМ [9, 10].

Однако активный поиск молекулярных механизмов, объясняющих наследственную предрасположенность к ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ, длительное время оставался безуспешным [11]. Работы, связанные с генетикой ИМ, выполнялись, в основном, в рамках ассоциативных исследований, в которых для анализа, как правило, отбирались гены-кандидаты, ответственные за синтез известных белков, вовлеченных в патогенез атеросклероза, участвующих в регуляции гемостаза, воспалительных реакций и др. В тысячах опубликованных работ содержатся указания на связь тех или иных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с развитием ИМ. Однако, по данным мета-анализа, лишь небольшое количество генов, главным образом связанных с метаболизмом холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), оказалось достоверно ассоциировано с риском ИМ [12]. Данные представлены в таблице 2.

Многочисленные молекулярно-генетические исследования, опубликованные в нашей стране, также были посвящены изучению полиморфизмов в функционально значимых генах, принимающих участие в процессах, связанных с патогенезом ИБС: обмене липидов [16, 17, 18], тромбообразовании [19, 20, 21], эндотелиальной дисфункции [22, 23, 24], регуляции ренин-ангиотензиновой системы [16, 25], воспалительных реакций [26].

Основной проблемой этих исследований был крайне низкий уровень репликации полученных результатов. Ограничения в изучении не воспроизводимых генов – кандидатов, вероятнее всего, были обусловлены чрезвычайной изменчивостью человеческого генома. Для анализа отбирались только определенные ОНП в функционально значимых генах, а остальные участки ДНК, которые могли оказывать влияние на транскрипционном или других уровнях

Таблица 1

Риск развития ИМ при наличии «отягощенного» семейного анамнеза в исследовании INTERHEART

Наличие ИМ в анамнезе	Относительный риск (ОР)	Доверительный интервал (ДИ) 95%
У одного из родителей в возрасте старше 50 лет	1,67	1,55–1,81
У одного из родителей в возрасте моложе 50 лет	2,36	1,89–2,95
У обоих родителей в возрасте старше 50 лет	2,90	2,30–3,66
У обоих родителей: у одного в возрасте моложе 50 лет и у одного старше 50 лет	3,26	1,72–6,18
У обоих родителей в возрасте моложе 50 лет	6,56	1,39–30,95

на функциональные характеристики белка, исключались из анализа. Кроме того, многие из исследованных выборок были гетерогенны и недостаточны по объему с точки зрения статистики.

В дальнейшем была разработана новая научная стратегия. Изначально, на первой ступени, проводились полногеномные исследования сибсов. Изучение сибсов методологически основывалось на том, что сибсы, наряду со сходным фенотипом, с большой вероятностью будут иметь в своем генотипе определенные гены, ответственные за развитие болезни. Эта вероятность должна была составлять не менее 50%. В некоторых исследованиях действительно были найдены хромосомные локусы, ответственные за развитие ИБС и ИМ, однако точная идентификация основных мутаций была затруднительна [27]. Крайне редко ИМ наследуется по аутосомно-доминантному типу [28]. В семьях, где наследование происходит по законам Менделя, в определении мутаций был более успешен сцепленный анализ — в частности, семейной гиперхолестеринемии [29, 30]. Проведение сцепленного анализа в семьях с ИБС ограничивалось высокой частотой заболевания в целом в популяции. Большое количество «фенокопий» определенно могли быть вызваны не одним единственным геном, а гораздо большим числом причин.

Определенный переворот в генетических исследованиях произошел с секвенированием 3 — биллионной пары человеческих геномов. В результате был создан полный каталог ОНП человека, и началось изучение взаимосвязей (неустойчивых сцеплений)

между расположенными рядом ОНП. Благодаря развитию технологии генотипирования стали доступны полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association — GWA). Исследования GWA не требовали изучения больных внутри семей, более того — работали с гораздо лучшей статистической достоверностью на больших выборках случай/контроль, чем на больных, не связанных между собой родством.

В 2007 году независимо друг от друга были опубликованы результаты трех полногеномных ассоциативных исследований в европейской популяции, в которых на хромосоме 9 p21.3 были идентифицированы локусы, связанные с риском развития ИМ [31, 32, 33]. Позже роль хромосомной области 9 p21.3 была подтверждена в результате мета-анализа [34] и в других этнических группах — Южной Кореи [35], Японии [36, 37], Индии [38], Пакистане [39].

В последующих GWA — исследованиях список локусов, связанных с риском ИБС и ИМ, существенно расширился. На рисунке 1 представлены известные на сегодняшний день локусы генома, ассоциация которых с ИБС и ИМ доказана в европейской популяции.

В обобщенном виде полученные генетические данные, влияющие на развитие ИБС и ИМ, выглядят следующим образом.

- Наиболее строгий и достоверный генетический предиктор развития ИМ, известный к настоящему моменту, локализован в хромосоме 9 p21.3. Каждая аллель риска из локуса этой хромосомы

Таблица 2

Риск развития ИМ и гены, участвующие в метаболизме ЛПНП

	Частота аллеля «высокого риска» в европейской популяции, %	Относительный риск (ОР) аллеля на развитие ИМ	P	Ссылка
PCSK9 Протеин конвертаза субтилизин / кексин типа 9	96	1,5	0,0003	13
Apo E Аполипопротеин E	2,8	1,29	0,0001	13
LDLR Рецептор к липопротеидам низкой плотности	11	1,18	0,0001	14
Apo B Аполипопротеин B	33	1,1	0,004	15

Таблица 3

ОНП, ответственные за риск развития ИБС и ИМ, по данным GWA исследований

Хромосома, локус	ОНП	Относительный риск (ОР) аллеля в развитии ИМ		Механизм	Ссылка
1p13.3	rs599839	1.13 (1.08–1.19)	PSCR1, CELSR2, SORT1, MYBPHL	ЛПНП	33, 44
1q41	rs3008621 rs17465637	1.10 (1.04–1.17)	MIA3	неизвестен	33, 44, 45
2q33	rs6725887	1.17 (1.11–1.23)	WDR12, ALSC2R13	неизвестен	42
3q22.3	rs9818870	1.15 (1.11–1.19)	MRAS	неизвестен	42
6p24	rs12526453	1.13 (1.08–1.17)	PHACTR1	неизвестен	45
6q22	rs619203	1.40 (1.16–1.58)	ROS1	неизвестен	46
6q26–27	rs2048327 rs3127599 rs7767084 rs10755578	1.20 (1.13–1.28)	SLC22A3, LPAL2, LPA	Липопротеин А	47
9p21.3	rs1333049 rs10757278	1.20 (1.16–1.25)	MTAP, CDKN2A, CDKN2B, ANRIL	неизвестен	31, 32, 33, 48
10q11	rs501120	1.11 (1.05–1.18)	SDF1	неизвестен	33, 44
12p13	rs1376251		TAS2R50	неизвестен	46
12q24	rs11065987	1.14 (1.10–1.19)	SH2B3	неизвестен	49
12q24.3	rs2259816	1.08 (1.05–1.11)	HNF1A, C12orf43	неизвестен	42
19p13	rs4804611	1.58 (1.21–1.76)	ZNF627	неизвестен	46
21q22	rs9982601	1.19 (1.14–1.27)	SLC5A3, MRPS6, KCNE2	неизвестен	45

увеличивает угрозу возникновения ИМ на 10–30% независимо от того, положителен семейный анамнез или нет. При этом расположен данный локус в регионе без генов, кодирующих известные на сегодняшний день белки. Считается, что в этом локусе содержится некодирующая регуляторная РНК (ANRIL). ANRIL экспрессируется в тканях и клетках, пораженных атеросклерозом [40]. В работе Jarinova et al. сохранение секвенции в пределах 9p21.3 локуса коррелировало с активностью гена-усилителя в гладкомышечной оболочке аорты [41]. В отношении ИБС можно предполагать, что выявленная экспрессия данного участка генома представляет собой сверхрегулирование генов, модулирующих клеточную пролиферацию у носителей аллелей риска и приводящих к развитию ИБС [12].

• Еще один пример нового «игрока» в патогенезе ИМ – локусы на хромосоме 3q22.3, охватывающие гомолог гена мышечного онкогена RAS (MRAS) [42]. M-ras белок принадлежит ras – суперсемейству гуанозинтрифосфат-связанных белков и широко представлен во многих тканях, но с наиболее высокой экспрессией в сердечно-сосудистой системе, особенно в сердце. Результаты экспериментальных работ предполагают вероятную роль M-ras в передаче сигналов молекулярного притяжения, имеющего значение в развитии ИБС [43].

• Только 2 из всех хромосомных областей, отвечающих за риск ИБС и ИМ, затрагивают традиционные факторы риска. Таким образом, большинство новых локусов влияют на риск болезни через неизвестные до настоящего времени механизмы.

• В дополнение к риску ИМ некоторые хромосомные локусы затрагивают и другие фенотипы, не связанные с ИМ. В частности, описана ассоциация локуса ANRIL на 9 p21.3 хромосоме с развитием сахарного диабета [40]. В настоящее время не ясно, какими механизмами может быть объяснена эта, своего рода, плеiotропия.

• Генетический риск независим от риска, выявленного из положительного семейного анамнеза, то есть молекулярно-генетическая информация для прогнозирования риска идет независимо от всех традиционных факторов риска, включая отягощенную наследственность.

• Все идентифицированные в настоящее время аллели риска являются относительно частыми. Например, у европейца вероятность нести одну или две аллели риска в хромосоме 9p21.3 составляет 50% и 25%, соответственно. Таким образом, только 25% населения Европы свободны от этого генетического фактора риска ИМ. Фактически же все люди несут переменное число аллелей риска от различных генов.

В таблице 3 представлены известные в настоящее время полиморфизмы и локусы, ассоциированные с развитием ИМ, полученные на европейской и американской популяциях.

Изучение генетических аспектов ИМ невозможно без учета морфологического субстрата заболевания. Влияние генетических предикторов на тяжесть коронарного атеросклероза изучалось в канадском исследовании Ottawa Heart Genomics Study. Пациенты делились на 2 подгруппы – ранней ИБС (до 55 лет – у мужчин и 65 лет – у женщин), имевшие, как мини-

мум, одно 50% сужение коронарной артерии (КА) и поздней ИБС, в которую включались пациенты более старшего возраста. Оценка ангиограмм проводилась по модифицированным индексам Gensini и Duke. Достоверно была установлена ассоциация ОНП *rs1333049* хромосомы 9 p21.3 с тяжестью поражения КА в обеих подгруппах. Относительный риск трех — сосудистого поражения на каждый аллель риска был 1,45 (95% ДИ 1,18–1,79) в подгруппе ранней ИБС и 1,70 (95% ДИ 1,35–2,14) — в подгруппе поздней ИБС [50].

Подобные результаты были получены в отношении другого ОНП *rs10757278* того же локуса хромосомы 9 p21.3 у 3492 больных ИБС [48]. Ангиографическая тяжесть поражения КА достоверно возрастала в зависимости от наличия каждого из аллелей риска. Относительный риск значимого (>50%) поражения одного сосуда был 1,25 (95% ДИ 1,08–1,45), многососудистого поражения — 1,32 (95% ДИ 1,13–1,54), поражения ствола левой КА — 1,36 (95% ДИ 1,10–1,68) на каждый аллельный вариант. Полиморфизм *rs10757278* также достоверно ассоциировался с тяжестью поражения по интегральным индексам тяжести атеросклероза КА (модифицированным индексам Gensini и Sullivan). Однако авторы этого исследования пошли дальше — у 308 пациентов были проведены повторные коронарограммы в отдаленном периоде наблюдения, который составил 4,5 года. Гомозиготы по аллели риска имели втрое более быстрые темпы прогрессирования атеросклероза КА (ОР 3,42; 95% ДИ 1,54–7,60), а у носителей только одного аллеля риска темпы прогрессирования атеросклероза удваивались (ОР 2,51; 95% ДИ 1,26–4,99).

С клинической точки зрения основным смыслом использования геномной информации является прогнозирование риска и первичная профилактика ИБС, где, в свою очередь, уже используются стандартные факторы риска. Эти факторы риска в значительной степени обусловлены прогнозирующей информацией возраста и пола и дают краткосрочные прогнозы. Очевидно, что у мужчины 70 лет более высокий риск ИМ в ближайшие 10 лет, нежели у молодой женщины, независимо от того, какое генетическое бремя риска у них имеется. Поэтому в реальной практике вопрос ставится иначе — какое значение генетические факторы будут иметь в уточнении прогноза риска, например, у двух мужчин средних лет, для стратегии будущих профилактических и лечебных мер.

Для решения этих задач необходимо проведение крупных проспективных исследований с жесткими конечными точками. В крупном итальянском национальном проекте, проходившем в 2 два этапа, изучались генетические предикторы отдаленных исходов ИМ. На первом этапе в исследование случай-контроль было включено более 1,5 тысяч больных с пер-

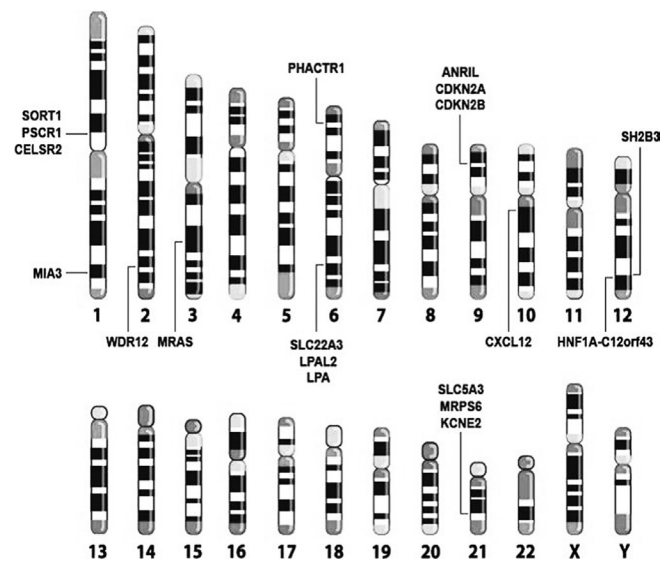


Рис. 1. Хромосомный набор человека (схема). Генетические локусы, ассоциированные с развитием ИБС и ИМ в европейской популяции.

вым ИМ в возрасте до 45 лет [51]. Наличие аллеля риска *rs1333040* хромосомы 9 p21.3 достоверно ассоциировалось с ранним развитием раннего ИМ. На втором этапе все выписанные пациенты наблюдались от 8 до 11,8 лет. В итоге было оценено 16 599 пациенто-лет. Отдаленный прогноз собран у 1434 человек (95%). Комбинированная конечная точка, включающая кардиальную смерть, повторный ИМ и коронарную реваскуляризацию, достоверно ассоциировалась с аллелем риска. Наибольший вклад в комбинацию конечных точек был у повторных коронарных реваскуляризаций, которые проводились в течение периода наблюдения чаще как в группе гетерозигот (ОР 1,39; 95% ДИ 1,17–1,63), так и гомозигот, по аллелю риска (ОР 1,90; 95% ДИ 1,36–2,65).

Основной вопрос, который должен решаться в предстоящих исследованиях — обработка и интеграция информации о множестве вариантов риска, чтобы вычислить максимально полный генетический риск. Традиционный подход, суммирующий число аллелей риска, подобно количественной оценке уровней холестерина, в данном случае не приемлем, поскольку он не учитывает тот факт, что биологические механизмы в различных локусах так же, как и в их воздействии на риск, будут различны.

Очевидно, что генетический вклад, который, согласно проведенным исследованиям, доказан как статистически независимый предиктор ИБС и ИМ, испытывает определенное воздействие окружающей среды, чтобы реализоваться. Развитие заболевания является результатом такого взаимодействия, а его изучение будет жизненно важно для получения наиболее полной информации относительно генетической предрасположенности к ИБС. Для проведения таких исследований нужны сложные алгоритмы, учи-

тывающие взаимодействия с традиционными факторами риска, в том числе и образом жизни. Это будет обеспечивать надежную оценку генетического риска, который несет человек.

Последнее обстоятельство является принципиальным, так как определяет неправомотность категоричной трансформации на российскую популяцию генетических закономерностей и особенностей патогенеза, установленных при изучении популяций, проживающих в иных географических зонах и существенно разных условиях.

В связи с этим, важным направлением генетических исследований на российской популяции является проверка информативности генетических маркеров, отобранных в ходе полногеномного анализа в других странах. В нашей стране подобные работы, к сожалению, пока единичны [52, 53].

Но для того, чтобы использовать новую генетическую информацию с целью лечения или профилактики ИБС, необходимо будет понять функции генов в связанных с болезнью локусах и механизмы, через

которые реализуется риск. Как было упомянуто ранее, большинство генов, обнаруженных к настоящему моменту, не вписывается в клише традиционных механизмов риска.

В настоящее время глобальный консорциум (CARDIoGRAM) занимается анализом информации всего генома более 20 000 случаев ИБС и более 60 000 случаев контроля. Предпринимаются также усилия для объяснения роли редких вариантов, объединенных в проект 1000 геномов. Продолжаются полногеномные исследования, изучающие традиционные факторы риска ИБС, включая дислипидемию, гипертонию, сахарный диабет, курение и избыточный вес. Эти данные должны быть объединены с локусами, связанными непосредственно с риском ИБС и ИМ, чтобы получить полную картину. Очевидно, что подобное разнообразие новой информации относительно наследственных аспектов ИБС и факторов риска последней открывает много новых возможностей для научного исследования.

Литература

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006; 3: e442.
- Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2006; 113: e85–151.
- European Cardiovascular Disease Statistic, 2000 edition. British heart Foundation.
- Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Economic damage from cardio-vascular diseases in Russian Federation. *Cardiovascular therapy and prevention* 2011; 10 (4): 4–9. Russian (Оганов Р.Г. Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (4): 4–9.)
- Shalnova S.A., Deev A.D. The mortality trend in Russia at beginning of XXI century official data). *Cardiovascular therapy and prevention* 2011; 10 (6): 5–10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденция смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6): 5–10.)
- World Health Organization. The world health report 2002 – reducing risk, promoting healthy life. Geneva, 2002.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937–952.
- Chow CK, Islam S, Bautista L et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: The INTERHEART study. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 619–627.
- Cardiovascular prevention. Russian recommendation. *Cardiovascular therapy and prevention* 2011; 6 (Suppl.2) 64p. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Российские рекомендации БНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. № 6. Приложение 2. 64 с.)
- Graham I, Atar D, Borch-Jonsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2375–2414.
- Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*, 2007; 96: 1–7.
- Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur Heart J*, 2010; 31 (8): 918–925.
- Kathiresan S, Melander O, Anevski D et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1240–1249.
- Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease – a Mendelian Randomisation study. *PLoS One*, 2008; 3: e2986.
- Willer CJ, Sanna S, Jackson AU et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*, 2008; 40: 161–169.
- Malygina N.A., Kostomarov I.V., Melentiev I.A. et al. Molecular-genetics markers for clinical prognosis of ischemic heart disease in old patients. *Russ J Cardiol* 2009; 78 (4): 68–72. Russian (Мальгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. и др. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп. *Российский кардиологический журнал* 2009; 78 (4): 68–72.)
- Nazarenko G.I., Kleimenova E.B., Yanus V.M. et al. Coronary angiography results and genetic markers in patient with CAD. *Heart* 2009; 8 (1): 38–43. Russian (Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Янус В.М. и др. Соноставление результатов ангиографии коронарных артерий и генетических маркеров у пациентов с ИБС. *Сердце* 2009; 8 (1): 38–43.)
- Pardo Perales G.D., Voitovich A.N., Bogdanova M.A. et al. Polymorphisms L55M and Q192R of paraoxanase 1 gene in patient with coronary heart disease and different age and gender. *Arterial hypertension* 2009; 15 (1): 97–102. Russian (Пардо Пералес Г.Д., Войтович А.Н., Богданова М.А. и др. Полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксаназа 1 у больных ишемической болезнью сердца разного пола и возраста. *Артериальная гипертензия* 2009; 15 (1): 97–102.)
- Gonchar A.L., Mosse I.B., Ivanov A.A. et al. Polymorphisms of the hemostasis genes and its role in myocardial infarction development. *Arterial hypertension* 2009; 15 (4): 466–469. Russian (Гончар А.Л., Моссе И.Б., Иванов А.А. и др. Полиморфные варианты генов системы тромбообразования и их роль в развитии инфаркта миокарда. *Артериальная гипертензия* 2009; 15 (4): 466–469.)
- Pavlova T.V., Polyakov V.P., Duplyakov D.V. et al. The distribution of some hemostasis genes polymorphisms in patient with coronary heart disease. *Cardiology* 2009; 4: 9–13 Russian (Павлова Т.В., Поляков В.П., Дупляков Д.В. и др. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2009; 4: 9–13.)
- Pchelina S.N., Sirotkina O.V., Sheidina A.M. et al. Genetic risk factors of myocardial infarction in young man in North-Western region of Russia. *Cardiology* 2007; 7: 29–34. Russian (Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России. *Кардиология* 2007; 7: 29–34.)
- Grigorieva L.V., Fedorova S.A., Mustafina O.E. et al. VNTR-polymorphism of intron 4 gene of eNOS and its association with myocardial infarction in Yakut population. *Medical genetic* 2006; 5 (11): 40–44. Russian (Григорьева Л.В., Федорова С.А., Мустафина О.Е. и др. VNTR-полиморфизм интрона 4 гена эндотелиальной синтетазы оксида азота и анализ ассоциаций с инфарктом миокарда в якутской популяции. *Медицинская генетика* 2006; 5 (11): 40–44.)
- Kosyankova T.V., Puzyrev K.V. NO-synthetases polymorphisms: investigation in Siberian population and in patient with cardio-vascular disease. *Bulletin of Siberian Branch of RAMS* 2003; 107 (1): 6–11. Russian (Косьянкова Т.В., Пузырев К.В. Полиморфизм генов синтетаз азота: исследование в сибирских популяциях и у больных сердечно-сосудистой патологией. *Бюллетень СО РАМН* 2003; 107 (1): 6–11.)
- Popova L.V., Nikolaev K.Yu., Nikolaeva A.A. et al. Clinical characteristics of myocardial infarction and polymorphisms of gene e-NOS. *Clinical medicine* 2008; 4: 32–35. Russian (Попова Л.В., Николаев К.Ю., Николаева А.А. и др. Особенности клинического течения инфаркта миокарда при полиморфизмах гена эндотелиальной NO-синтетазы. *Клиническая медицина* 2008; 4: 32–35.)

25. Devrishbekova Z. M., Ivanchenko D. N., Katelnitskaya L. I. Genetic risk factors of myocardial infarction. Disease prevention and health strengthening 2008; 2: 9–12. Russian (Девришбекова З.М., Иванченко Д.Н., Кательницкая Л.И. Генетически обусловленные факторы риска развития инфаркта миокарда. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2008; 2: 9–12.)
26. Konenkov V.I., Rakova I.G., Maksimov V.N. et al. Allel polymorphisms of pro-and anti-inflammation genes in patient with myocardial infarction in Europeans mens. Bulletin of Siberian Branch of RAMS 2006; 120 (2): 56–62. Russian (Коненков В.И., Ракова И.Г., Максимов В.Н. и др. Аллельный полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов при инфаркте миокарда в европейской популяции мужчин. Бюллетень СО РАМН 2006; 120 (2): 56–62.)
27. Samani NJ, Burton P, Mangino M et al. A genomewide linkage study of 1,933 families affected by premature coronary artery disease: The British Heart Foundation (BHF) Family Heart Study. Am J Hum Genet, 2005; 77: 1011–1020.
28. Mayer B, Fischer M, Erdmann J et al. Identification of rare forms of autosomal dominant heritability of myocardial infarction. Circulation, 2002; 106: 11–290.
29. Meshkov A.N., Stambolskiy D.V., Nikitina L.A. et al. Genetic risk factors of ischemic heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. Cardiology 2005; 7: 10–14. Russian (Мешков А.Н., Стамбольский Д.В., Никитина Л.А. и др. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Кардиология 2005; 7: 10–14.)
30. Van der Net JB, Oosterveer DM, Vermissen J et al. Replication study of 10 genetic polymorphisms associated with coronary heart disease in a specific high-risk population with familial hypercholesterolemia. Eur Heart J, 2008; 29: 2195–2201.
31. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. Science, 2007; 316: 1491–1493.
32. McPherson R, Pertsemidis A, Kavaslar N et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. Science, 2007; 316: 1488–1491.
33. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. N Engl J Med, 2007; 357: 443–453.
34. Schunkert H, Gotz A, Braund P et al. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. Circulation, 2008; 117: 1675–1684.
35. Shen GQ, Li L, Rao S et al. Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary artery disease. Atheroscl Thromb Vasc Biol, 2008; 28: 360–365.
36. Hinojara K, Nakajima T, Takahashi M et al. Replication of the association between a chromosome 9p21 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations. J Hum Genet, 2008; 53: 357–359.
37. Hiura Y, Fukushima Y, Yuno M et al. Validation of the association of genetic variants on chromosome 9p21 and 1q41 with myocardial infarction in a Japanese population. Circ J, 2008; 72: 1213–1217.
38. Maitra A, Dash D, John S et al. A common variant in chromosome 9p21 associated with coronary artery disease in Asian Indians. J Genet, 2010; 88: 113–118.
39. Saleheen D, Alexander M, Rasheed A et al. Association of the 9p21.3 locus with risk of first-ever myocardial infarction in Pakistanis: case-control study in South Asia and updated meta-analysis of Europeans. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009; 30: 1467–1473.
40. Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. Hum Mol Genet, 2008; 17: 806–814.
41. Jarinova O, Stewart AF, Roberts R et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009; 29: 1671–1677.
42. Erdmann J, Grosshennig A, Braund PS et al. New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3. Nat Genet, 2009; 41: 280–282.
43. Yoshikawa Y, Satoh T, Tamura T et al. The M-Ras-RA-GEF-2-Rap1 pathway mediates tumor necrosis factor-alpha dependent regulation of integrin activation in splenocytes. Mol Biol Cell, 2007; 18: 2949–2959.
44. Samani NJ, Deloukas P, Erdmann J et al. Large scale association analysis of novel genetic loci for coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009; 29: 774–780.
45. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. Nat Genet, 2009; 41: 334–341.
46. Horne BD, Carlquist JF, Muhlestein JB et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study. Am Heart J, 2007; 154 (5): 969–975.
47. Tregouet DA, König IR, Erdmann J et al. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. Nat Genet, 2009; 41: 283–285.
48. Patel RS, Su S, Neeland IJ et al. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic and progression of coronary artery disease. Eur Heart J, 2010; 31: 3017–3023.
49. Soranzo N, Spector TD, Mangino M. et al. A genomewide meta-analysis identifies 22 loci associated with eight hematological parameters in the HaemGen consortium. Nat Genet, 2009; 41: 1182–1190.
50. Dandona S, Stewart AFR, Chen L et al. Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol, 2010; 56: 479–486.
51. Adrissino D, Berzuini C, Merlini PA et al. Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2011; 58 (4): 426–434.
52. Voevoda M.I., Maksimov V.N., Kulikov I.V. et al. Polymorphisms obtained in GWA studies and associated with myocardial infarction: verifying in Siberian population. Data of VI Congress of Russian society of medical genetics. Rostov-on-Don. 2010. pp.38–39. Russian (Воевода М.И., Максимов В.Н., Куликов И.В. и др. Полиморфизмы, ассоциированные с инфарктом миокарда, в полногеномных исследованиях. Проверка на сибирской популяции. Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков. Ростов-на-Дону. 2010. С. 38–39.)
53. Voevoda M.I., Maksimov V.N., Kulikov I.V. et al. Investigation the relation between myocardial infarction and SNP's associated with myocardial infarction based on GWA data in Russian population. Data of International congress "Cardiology on crossing of the sciences". Tumen. 2010. pp.72–73. Russian (Воевода М.И., Максимов В.Н., Куликов И.В. и др. Изучение в Российской популяции ассоциации инфаркта миокарда с ОНП, связанными с этим заболеванием по результатам полногеномных исследований. Тезисы международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». Тюмень. 2010. С. 72–73.)

Genetic aspects of myocardial infarction: problems and perspectives

Shesternya P.A., Shulman V.A., Nikulina S.Yu.

The role of hereditary factors in the development of coronary heart disease and myocardial infarction is known, but the underlying pathogenetic mechanisms remain understudied. Multiple studies of candidate genes (those coding protein synthesis, participating in atherosclerosis pathogenesis, or regulating hemostasis and inflammation) have not been particularly successful. The main problem of these studies has been a very low level of reproducibility of the results obtained. By contrast, whole-genome association studies have provided new perspectives in this research area. This review discusses the modern relevant evidence and new directions for future research.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 4-9

Key words: Myocardial infarction, genetics, predictors, polymorphisms.

Prof. V.F. Voyno-Yasenetskyi Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Относительно новый биомаркер повышенного риска осложнений атеросклероза — секреторная фосфолипаза A2, как показано в отчете Ryu et al. (США), изменяет свою активность под влиянием аторвастатина. Исследование MIRACL в популяции 2587 пациентов с ИБС, в течение 16 недель получавших 80 мг этого препарата или плацебо, выявило снижение активности фосфолипазы A2 на 10,3% по сравнению с плацебо (-29,5% vs -19,2%), а ее общего количества — на 9% (-32,1% vs -23,1%). При этом, риск сердечно-сосудистой смерти был ниже на 50%.

(По данным: Circulation, 2012)

Важная роль диастолической дисфункции миокарда показана у пациентов с нормальной его сократимостью. В ретроспективном исследовании Aljaroudi et al. (США) амбулаторных историй болезни 1065 пациентов с 2005 по 2009 гг., повторно проходивших эхокардиографическое исследование, исходно диастолическая функция была нарушена у 770 пациентов. В течение периода оценки, составившего 1,6±0,8 лет, умерло 142 пациента (13%). Авторы приходят к выводу, что в случае любого варианта ухудшения диастолической функции или снижения фракции выброса <55% риск смерти от сердечно-сосудистых причин повышается на 78%.

(По данным: Circulation, 2012)

В статье Platonov et al. (Швеция) указывается, что у пациентов с застойной сердечной недостаточностью II–III ФК по NYHA, страдающих мерцательной аритмией какой-либо формы, низкая частота сокращения предсердий (ЧСП) является независимым предиктором фатальных осложнений. Среди 169 пациентов, находившихся под наблюдением в течение трех лет, летальность в терциле с ЧСП <371 в минуту составила 44%, тогда как в группе с высокой ЧСП — 26% (p=0,010). Авторы объясняют эти результаты тем, что снижение электрической активности предсердий является отражением прогрессирования сердечной недостаточности.

(По данным: Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology, 2012)

Grundvold et al. (Норвегия) сообщает о длительном проспективном исследовании 2014 здоровых мужчин, наблюдение за которыми началось в период с 1972 по 1975 гг. В течение 35-летнего наблюдения у 270 из них были зафиксированы пароксизмы мерцательной аритмии (МА), потребовавшие госпитализации. При сопоставлении этих данных с показателями АД, обнаружилось, что у лиц с высоким нормальным АД (систолическое от 128 до 138 мм рт.ст.) риск МА был на 60% выше, чем при систолическом АД менее 128 мм рт.ст. При диастолическом АД выше 80 мм рт.ст. показатель этого риска был на 79% выше, чем при диастолическом АД менее 80 мм рт.ст. Авторы приходят к выводу,

что длительно персистирующее высокое нормальное АД является предиктором возникновения фибрилляции предсердий.

(По данным: Hypertension, 2012)

Висцеральное ожирение оказывает токсическое действие на артерии и является важным фактором прогрессирования атеросклероза. По данным Farb et al. (США), исследовавших интраоперационные образцы подкожной и висцеральной жировой ткани у пациентов с тяжелым ожирением (ИМТ 46±11 кг/м²), способность артерий к расслаблению значительно снижена. Как под действием ацетилхолина, так и — нитропрусида и папаверина, вазодилатация в висцеральных образцах была значительно ниже, чем в подкожных. Кроме того, данный тип жира имел повышенную концентрацию провоспалительных веществ, продуктов перекисного окисления жиров, высокую популяцию активированных макрофагов. Эти данные отчасти объясняют повышенную значимость абдоминального ожирения в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

(По данным: Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 2012)

Для функциональных показателей пациентов с хроническим легочным сердцем возможно проведение артериально-венозного шунтирования. Bertog et al. (Германия) сообщают результаты исследования 15 страдающих тяжелой ХОБЛ пациентов, перенесших подкожное артериовенозное шунтирование. Наблюдение составило 12 недель. Минутный объем сердца вырос в среднем с 4,1 л/мин до 5,9 л/мин, а потребление кислорода — с 751 мл/мин до 972 мл/мин. Тем не менее, увеличения толерантности к физической нагрузке не произошло. Авторы заключают, что пока данный вид вмешательства не может использоваться на рутинной основе.

(По данным: Circulation. Cardiovascular Interventions, 2012)

Matamis et al. (Греция) было исследовано сочетание ингаляционного оксида азота (NO) и силденафила у пациентов при оперативном вмешательстве на трикуспидальном клапане при сопутствующих ХОБЛ и неадекватно высокой легочной гипертензии. Показано, что данная комбинация значительно снижает давление заклинивания легочных капилляров и общее периферическое сосудистое сопротивление. При этом, сердечный индекс и среднее насыщение крови кислородом не изменялись. Авторы рекомендуют применение данных средств в ситуации, когда оперативное вмешательство на правых отделах сердца проводится при сопутствующей легочной гипертензии.

(По данным: Circulation. Heart Failure, 2012)

Обзор подготовлен к. м. н. Таратухиным Е. О.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШКАЛ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Зыков М. В.¹, Барбараш О. Л.², Зыкова Д. С.¹, Каретникова В. Н.², Тавлуева Е. В.¹, Кашталап В. В.¹

Цель. Оценить прогностическую ценность различных шкал риска госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) и создание оригинальной шкалы риска.

Материал и методы. Проанализированы данные о 800 последовательно госпитализированных пациентах в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу ИМпST с 2008 по 2009 гг. Госпитальная летальность составила 10,5% (84 пациента).

Результаты. Риск-стратификация пациентов, проведенная сразу после поступления пациента в клинику с помощью шкал TIMI (в случае догоспитального тромболизиса), GRACE или после ангиографии с помощью шкалы CADILLAC, несёт в себе важную прогностическую информацию и позволяет с достаточной точностью идентифицировать пациентов высокого риска. Однако данные шкалы, разработанные для неоднородных категорий пациентов, имеют различную прогностическую ценность, требуют информации о степени поражения коронарного русла, их использование не всегда возможно в рутинной клинической практике.

Заключение. В связи с этим разработана собственная шкала (KemScore), которая учитывает клинические показатели, уровень гликемии и позволяет независимо от выбранной стратегии ведения пациентов эффективно, в течение первого часа от поступления пациента в стационар, прогнозировать госпитальную летальность.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 11-16

Ключевые слова: госпитальный прогноз при инфаркте миокарда.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН¹, Кемерово; ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России², Кемерово, Россия.

Зыков М. В.* – к. м. н., научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Зыкова Д. С. – аспирант, Тавлуева Е. В. – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Каретникова В. Н. – к. м. н., доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кашталап В. В. – к. м. н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mvz83@mail.ru, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

Рукопись получена 12.09.2011

Принята к публикации 11.01.2012

Стратификация риска при инфаркте миокарда (ИМ) необходима для выявления тех больных, у которых определенные медицинские вмешательства могут улучшить клинические исходы. Наиболее эффективно интенсивное лечение у пациентов с самой высокой степенью риска. В группе низкого риска лечение может быть более избирательным, что позволяет экономить ресурсы. Несмотря на отсутствие достаточного количества информации, имеющиеся данные литературы могут помочь врачам во время пребывания пациента с ИМ в стационаре оценить степень риска развития у него осложнений и выработать оптимальную тактику лечения [1].

Дискретное определение риска, основанное лишь на оценке одного параметра, в настоящее время потеряло свою актуальность в связи с низкой прогностической значимостью. Данный факт предопределяет создание многофакторных моделей стратификации риска.

Одним из наиболее простых и известных является индекс, предложенный группой TIMI – TIMI Risk Score-STEMI, который позволяет определить вероятность летального исхода ИМ у пациентов, подвергшихся тромболитической терапии, в течение 30 дней от начала заболевания. Этот индекс учитывает на момент поступления пациента в клинику возраст, данные анамнеза, частоту сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического артериального давления (САД), степень нарушения гемодинамики по Killip, массу тела, локализацию ИМ и время от начала ангинозного приступа. Макси-

мальное количество баллов по этой шкале – 14. Так, при количестве баллов более 8 частота летальных исходов составляет 35,9%, тогда как в случае отсутствия всех ранее перечисленных факторов – только 0,8%. Это – единственная шкала стратификации риска, которая рекомендована Всероссийским научным обществом кардиологов для практического применения у больных с ИМ с подъёмом сегмента ST (ИМпST). Несмотря на простоту использования, она обладает достаточной для клинического применения прогностической ценностью (значение площади под ROC-кривой составляет 0,78, $n=14114$) [2].

В 2004 году в клиниках Португалии для пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), разработана модель определения риска 30-дневной (госпитальной) летальности при ИМ – PAMI risk score (C-статистика 0,78, $n=3252$). Данная модель включает в себя балльную оценку возраста пациентов, ЧСС, класса острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, наличия переднего ИМ или блокады левой ножки пучка Гиса, наличия сахарного диабета [3]. Опубликованная в 2005 году шкала CADILLAC также предполагает её использование у пациентов, подвергшихся процедуре реваскуляризации симптом-зависимого поражения коронарных артерий. В ней учитывается возраст пациента, класс ОСН по Killip, наличие почечной дисфункции, анемии, трёхсосудистого поражения коронарного русла и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по эхокардиографии (ЭхоКГ). Данная система позволяет проводить стра-

тификацию риска смерти в течение 30 дней (С-статистика 0,83, $n=2082$) после перенесенного ИМ [4].

Относительно недавно в кардиологическую практику вошла шкала GRACE [5], созданная на выборке из 43 810 пациентов. Данная модель продемонстрировала улучшенные прогностические возможности: показатель С-статистика в отношении стратификации риска госпитальной летальности составил 0,82, что подтвердилось при валидации данной модели на базе данных протокола GUSTO IIb. В качестве факторов риска шкала GRACE учитывает возраст и класс ОЧН по Killip, показатели гемодинамики (ЧСС и САД), уровень креатинина крови, наличие нарушения проводимости, повышения уровня кардиоспецифических ферментов и элевацию сегмента ST на электрокардиограмме при поступлении пациента в клинику. Это — единственная модель, позволяющая оценить риск не только летальности, но и нефатального рецидива ИМ, и применима для всех больных вне зависимости от метода реперфузии миокарда. С целью определения степени индивидуального риска по шкале GRACE предложена программа `acs_risk.exe` на сайте <http://www.outcomes.org>, что приводит к некоторым ограничениям в использовании данной шкалы в практической деятельности врача.

Ввиду наличия множества существующих шкал стратификации риска развития госпитальных осложнений у больных ИМ для практикующего врача остаётся открытым вопрос о выборе среди них наиболее чувствительной и специфичной. Кроме того, не исключена возможность вариабельности прогностических возможностей приведенных шкал в различных по демографическим, социальным и экономическим условиям популяциях пациентов с ИМ. Так, в клиниках Израиля каждая из представленных ранее шкал обладала отличной от первоисточника прогностической ценностью [6].

Цель исследования — оценить прогностическую ценность различных шкал риска госпитальной летальности у больных ИМ с подъёмом сегмента ST и создание оригинальной шкалы риска.

Материал и методы исследования

С 2008 года в Кемеровском кардиологическом диспансере (ККД) функционирует регистр ИМпST. Ведение данного регистра основано на регистре «РЕКОРД» и одобрено Локальным Этическим комитетом ККД. В настоящей работе проанализированы данные о 800 последовательно госпитализированных пациентах (с 2008 по 2009 гг.). Схема обследования включала сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр врачом-кардиологом, запись электрокардиограммы, контроль показателей системной гемодинамики, проведение ЭхоКГ с определением зон гипокинезии и ФВ ЛЖ, определение уровня

кардиоспецифических ферментов. Дополнительно в первый час госпитализации регистрировались в крови гемоглобин, креатинин, общий холестерин, глюкоза. Всем пациентам, по возможности, в кратчайшие сроки определяли метод реперфузии миокарда — ангиопластику или стентирование сим-птом — зависимого поражения коронарной артерии, проведение тромболитической терапии (ТЛТ). Реваскуляризация миокарда не проводилась в случае наличия различных технических причин, противопоказаний к ТЛТ или ЧКВ.

Средний возраст 800 пациентов составил 63,8 (63,0; 64,6) лет. По половому составу исследуемая группа распределилась следующим образом: 524 (65,6%) мужчин в возрасте 60,6 (59,6; 61,6) лет и 276 (34,5%) женщин в возрасте 69,8 (68,7; 71,1) лет. В анамнезе у 691 (86,4%) больного регистрировалась артериальная гипертензия (АГ), у 146 (18,3%) — сахарный диабет, у 200 (25,0%) — постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), у 74 (9,2%) — инсульт, у 450 (56,2%) — стенокардия. Индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$ регистрировался у 538 (67,3%) больных, дисфункция ЛЖ (ФВ $\leq 40\%$) — у 187 (23,4%) пациентов, передний ИМ — у 400 (50,0%) больных. 577 (72,1%) пациентам проведена коронарная ангиография (КАГ). 439 (54,9%) больных подверглись экстренному ЧКВ, 81 (10,1%) — системной ТЛТ и только 280 (35,0%) пациентам определена тактика лечения без вмешательства на симптом — зависимой КА.

Госпитальная летальность составила 10,5% (84 пациента). У 91 (11,4%) больного в течение госпитализации регистрировалась клиника ранней постинфарктной стенокардии, у 53 (6,6%) — рецидив ИМ, у 3 (0,4%) — инсульты, у 41 (5,1%) — угрожающие жизни нарушения ритма. Средний срок госпитализации — 15,4 (14,9; 15,9) дней. Оценка 30 — дневной летальности не проводилась из-за особенностей дизайна исследования, поэтому все шкалы сравнивались в отношении качества прогнозирования только госпитальной летальности.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS версии 16.0 (США). Для относительных величин значения представлены в виде процентного соотношения, для количественных — в виде средней арифметической и 95% доверительного интервала. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки каждого фактора в предсказании исследуемого события рассчитывался относительный риск (ОР). Для выявления новых независимых предикторов развития летальных исходов, получения операционных характеристик известных шкал риска выбран прямой пошаговый алгоритм регрессионного анализа выживаемости по Коксу. Учитывали значение χ^2 (чем выше этот показатель, тем прочнее зависи-

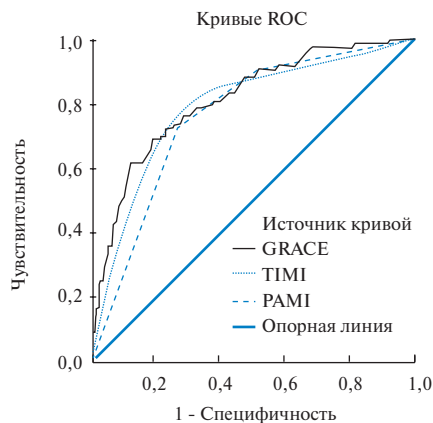


Рис 1. ROC-кривые шкал TIMI, PAMI и GRACE для прогнозирования госпитальной летальности у больных ИМпСТ вне зависимости от стратегии лечения.

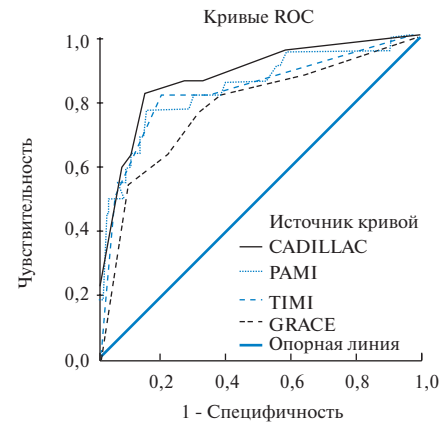


Рис 2. ROC-кривые шкал CADILLAC, TIMI, PAMI и GRACE для прогнозирования госпитальной летальности у больных ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ.

мость между ожидаемыми и наблюдаемыми явлениями) и площади под ROC-кривой (С-статистика). Диагностически значимым является величина последнего показателя, превышающая 0,70. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Госпитальная летальность составила 10,5% (84 пациента). Наибольшее количество смертельных исходов пришлось на первые-вторые сутки – 39 больных (4,8%). В последующие 19 суток ежедневно умирало по 2–4 пациента, после (с 20 по 28) – по одному.

При проведении корреляционного анализа между средними баллами, оценивающими риск госпитальной летальности рассчитанный по четырем шкалам, выявлены во всех случаях высоко достоверные ($p < 0,0001$) положительные связи: средней силы – между PAMI и GRACE ($r = 0,73$), TIMI и CADILLAC ($r = 0,61$), CADILLAC и GRACE ($r = 0,62$), PAMI и CADILLAC ($r = 0,60$), сильная – между шкалами GRACE и TIMI ($r = 0,76$). Наибольшая связь выявлена между шкалами PAMI и TIMI ($r = 0,88$). Это обусловлено тем, что приведенные выше шкалы включают оценку во многом идентичных характеристик. Так, каждая включает в себя такие факторы риска, как возраст, класс ОЧН по Killip, гемодинамические параметры при поступлении пациента в клинику, наличие сахарного диабета и переднюю локализацию ИМ.

При анализе частоты развития летальных исходов в зависимости от суммы баллов, оцененных по различным шкалам, выяснилось, что результаты оценки по шкале TIMI соответствовали данным, представленным авторами этой шкалы. Так, например, в настоящем исследовании все пациенты, име-

ющие 0 баллов, выжили; при сумме баллов от 1 до 4 – госпитальная летальность составила от 3,6% до 3,9% и, наконец, при сумме баллов более 8 летальность по нашему регистру составила 37,5%. По данным D.A. Morrow et al., летальность в группе пациентов с нулевым баллом тяжести составила 0,8%, при сумме баллов от 1 до 4 – от 1,6% до 7,3%, а при количестве баллов более 8 – 35,9%. [2].

По шкалам CADILLAC и PAMI наименьшая частота летальности определена у пациентов с баллами от 0 до 2, по Grace – от 49 до 125: 1,0%, 2,3% и 0,9% соответственно, по данным же литературы данный показатель составил 0,1%, 2,9% и 2,0% соответственно. Средний риск развития летального исхода, определяемый по шкалам CADILLAC и PAMI при сумме баллов от 3 до 5 и по GRACE от 126 до 154 баллов, составил 5,3%, 7,7% и 5,6% соответственно, по оригинальным данным – 1,9%, 7,3% и 3–5% соответственно. Высокий риск госпитальной летальности по шкалам CADILLAC и PAMI определялся при сумме баллов более 6, по GRACE – более 155 и составил 25%, 24,1% и 21,9% соответственно, что не соответствует данным авторов приведенных выше шкал – 6,6%, 37,5% и 5% соответственно.

Таким образом, приведенные результаты подтверждают факт о различной прогностической мощности исследуемых моделей стратификации риска.

В регрессионном анализе выживаемости по Коксу с включением всей группы больных ($n = 800$) для шкалы GRACE значение χ^2 составило 138,6 при $p < 0,0001$, а площади под ROC-кривой – 0,81 (0,77;0,86), для шкалы TIMI – 101,2 и 0,79 (0,74;0,85) соответственно, для шкалы PAMI – 68,1 и 0,76 (0,71;0,81) соответственно (рис. 1).

Далее анализу подверглись только пациенты после ЧКВ. Для шкалы CADILLAC значение χ^2

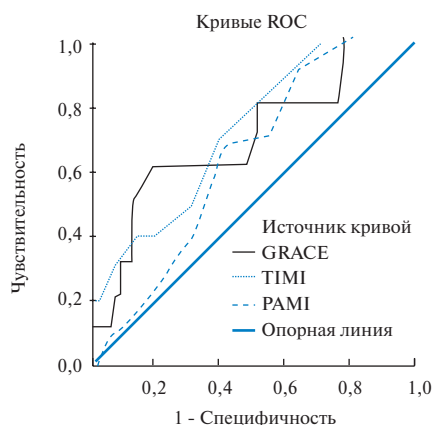


Рис 3. ROC-кривые шкал TIMI, PAMI и GRACE для прогнозирования госпитальной летальности у больных ИМнСТ, подвергшихся ТЛТ.

составило 73,5 при $p < 0,0001$, а площади под ROC-кривой — 0,87 (0,79;0,95), для шкалы PAMI — 24,2 и 0,77 (0,66;0,88), для шкалы TIMI — 46,9 и 0,83 (0,72;0,93) соответственно, для шкалы GRACE — 65,6 и 0,84 (0,74;0,93) соответственно. Таким образом, для пациентов, подвергшихся ЧКВ, наибольшую диагностическую ценность имела шкала CADILLAC (рис. 2), что согласуется с исследованием E. I. Lev [6]. Это — единственная шкала, учитывающая данные о тяжести поражения коронарного русла, результаты процедуры реваскуляризации миокарда, однако её применение, тем самым, и ограничено только группой больных с инвазивной стратегией лечения. К тому же практикующий врач по данной шкале может оценить риск только после завершения проведения КАГ и ЧКВ.

Для пациентов после ТЛТ наибольшей диагностической значимостью обладала шкала TIMI (рис. 3), которая и создавалась для этой категории пациентов: χ^2 8,3, площадь под ROC-кривой — 0,73 (0,58;0,88), тогда как для шкалы PAMI соответствующие показатели составили 1,9 и 0,65 (0,50;0,80), для GRACE — 5,1 и 0,69 (0,51;0,87). Полученные данные обусловлены тем фактом, что только шкала TIMI учитывает давность заболевания, что является более важным фактором для проведения ТЛТ, чем для ЧКВ, а также параметр массы тела, который является маркером осложнений ТЛТ и может быть менее значимым для ЧКВ.

При анализе данных о пациентах, не прошедших процедур реваскуляризации миокарда, выявлено, что наибольшей прогностической значимостью обладает шкала GRACE (рис. 4): χ^2 45,8, площадь под ROC-кривой — 0,75 (0,68;0,83), тогда как для шкалы PAMI соответствующие показатели составили 15,1 и 0,67 (0,59;0,74), для TIMI — 22,8 и 0,71 (0,63;0,78).

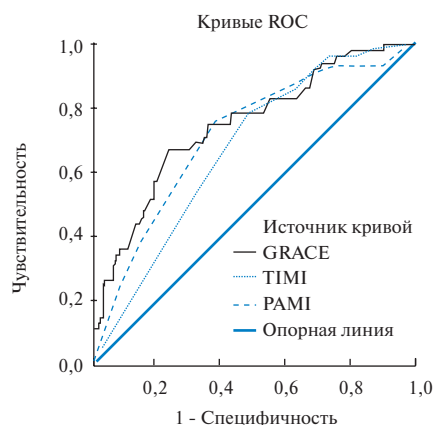


Рис 4. ROC-кривые шкал TIMI, PAMI и GRACE для прогнозирования госпитальной летальности у больных ИМнСТ, не подвергшихся процедурам реваскуляризации миокарда.

Таким образом, исследуемые шкалы имеют неодинаковую прогностическую ценность у разных категорий пациентов, ни одна из них не выделяет группу больных особого риска неблагоприятного течения заболевания (вероятность более 50%), а полученные показатели летальности в зависимости от суммы баллов, оценивающих тяжесть, сопоставимы с литературными источниками только для шкал TIMI и PAMI.

Заключительным этапом настоящего исследования явилось создание собственной универсальной модели стратификации риска госпитальной летальности на основании данных, полученных в течение первого часа с момента поступления пациента в клинику. В регрессионный анализ выживаемости по Коксу с пошаговым отбором наиболее диагностически ценной комбинации факторов риска включили, помимо всех показателей, входящих в известные модели, данные об уровне гликемии, об активности МВ изофермента креатинкиназы крови, о значении клиренса креатинина, наличии в анамнезе постинфарктного кардиосклероза, инсульта, застойной сердечной недостаточности. В результате получена новая шкала риска (KemScore), состоящая из следующих факторов: возраст пациента (65 лет и старше), давность заболевания (более 4 часов), класс ОЧН по классификации Killip — от II класса и выше, систолическое АД менее 100 мм рт. ст., уровень гликемии более 9,6 ммоль/л, ФВ ЛЖ менее 40%. Значения χ^2 для собственной модели составило 157,4, площади под ROC-кривой — 0,83 (0,78;0,88), что достоверно выше соответствующих характеристик шкалы GRACE (рис. 5). Для удобства в практическом применении врачом разработана балльная оценка факторов риска. Так, возраст пациента от 65 лет и старше оценивается 2 баллами (относи-

тельный риск (ОР) смерти = 4,5), давность заболевания более 4 часов – 1 баллом (ОР смерти = 2,1), класс ОЧН по классификации Killip от II и выше – 3 баллами (ОР смерти = 6,7), систолическое АД менее 100 мм рт. ст. – 1 баллом (ОР смерти = 3,2), уровень гликемии более 9,6 ммоль/л – 1 баллом (ОР смерти = 2,9), ФВ ЛЖ менее 40% – 2 баллами (ОР смерти = 4,6). На рис. 6 представлена частота госпитальной летальности при ИМ в зависимости от суммы баллов. На основании этих данных определены 4 группы риска госпитальной летальности – низкий (0–1 балл) соответствует риску летальности 1,6% (5 из 305 больных), средний (2–4 балла) – 5,5% (16 из 287 пациентов), высокий (5–7 баллов) – 20,7% (28 из 135), очень высокий (8 баллов) – 41,5% (17 из 41 больных), крайне высокий (9–10 баллов) – 54,5% (18 из 33).

В отличие от ранее представленных шкал, KemScore учитывает такой показатель, как уровень гликемии, определяемый при поступлении пациента в клинику. Так, в исследовании Ishihara M. [7] показана высокая значимость острой гипергликемии как предиктора госпитальной летальности, что объясняется отрицательным влиянием данного фактора на процессы ишемического preconditionирования. Острая гипергликемия ассоциируется с ускорением апоптоза [6], эндотелиальной дисфункцией [8], гиперагрегацией тромбоцитов [9], гиперкоагуляцией [10], активацией внутрисосудистого воспаления [11].

В заключение следует отметить, что созданная нами модель стратификации риска госпитальной летальности, в отличие от шкалы GRACE, не требует применения компьютера и, тем самым, более удобна в практическом применении. При анализе эффективности прогнозирования госпитальной летальности при помощи созданной шкалы в зависимости от стратегии лечения выявлено, что для группы пациентов, подвергшихся ЧКВ, значение площади под ROC-кривой составило 0,88 (0,80;0,95), χ^2 –74,9, что несколько не уступает шкале CADILLAC с её ранее описанными недостатками. Для пациентов после системной ТЛТ также показана высокая диагностическая ценность шкалы KemScore (С-статистика – 0,78 (0,64;0,91), χ^2 –8,7), при этом операционные характеристики этой шкалы лучше, чем TIMI. Анализ прогностической мощности новой шкалы у группы больных, не подвергшихся процедурам реваскуляризации миокарда, выявил её несомненное превосходство над шкалой GRACE – значение площади под ROC-кривой составило 0,76 (0,69;0,84), χ^2 –47,1. В отличие от известных моделей, шкала KemScore позволяет выделить группу больных крайне высокого (более 50%) риска госпитальной летальности.

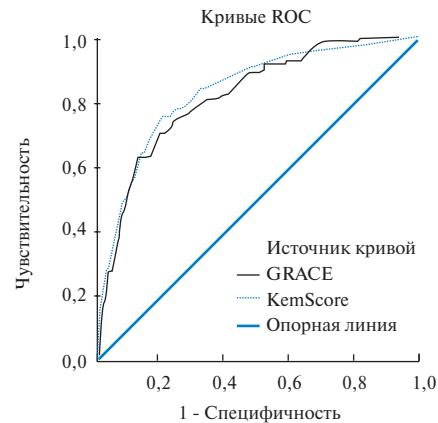


Рис 5. ROC-кривые шкал GRACE и KemScore для прогнозирования госпитальной летальности у больных ИМпСТ вне зависимости от стратегии лечения.

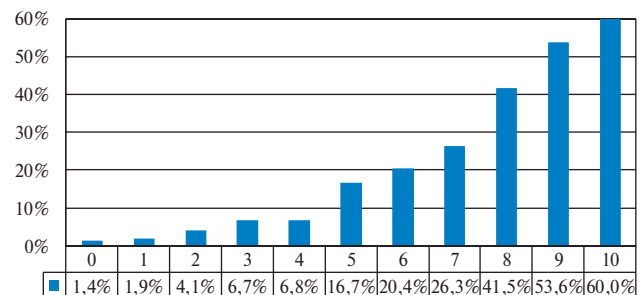


Рис 6. Частота госпитальной летальности в зависимости от суммарного количества баллов (модель прогноза KemScore).

Заключение

Данное исследование показало, что риск-стратификация пациентов, проведенная сразу после поступления пациента в клинику с помощью шкал TIMI (в случае догоспитального тромболизиса), GRACE или после ангиографии с помощью шкалы CADILLAC, несёт в себе важную прогностическую информацию и позволяет с достаточной точностью идентифицировать пациентов высокого риска. Однако данные шкалы, разработанные для неоднородных категорий пациентов, имеют различную прогностическую ценность, требуют информации по степени поражения коронарного русла, их использование не всегда возможно в рутинной клинической практике. Использование собственной универсальной шкалы KemScore, учитывающей клинические показатели и уровень гликемии, позволяет независимо от выбранной стратегии ведения пациентов эффективно прогнозировать госпитальную летальность в течение первого часа от поступления пациента в стационар.

Литература

- Peterson E.D., Shaw L.J., Califf R.M. Clinical Guideline: Part II: Risk stratification after myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126:561–582.
- Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. An intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial substudy. *Circulation* 2000; 102:2031–37.
- Baptista S.B., Farto e Abreu P., Loureiro J.R. et al. PAMI risk score for mortality prediction in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Rev. Port. Cardiol* 2004; 23 (5):683–693.
- Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The CADILLAC Risk Score. *J. Am. Coll. Cardiol* 2005; 45:1397–1405.
- Granger B.C., Goldberg J.R., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch. Intern. Med* 2003; 163:2345–53.
- Lev E.I., Kornowski R., Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol* 2008; 102:6–11.
- Ishihara M., Kojima S., Sakamoto T., et al. Comparison of blood glucose values on admission for acute myocardial infarction in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009; 104:769–774.
- Kawano H., Motoyama T., Hirashima O., et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:146–154.
- Sakamoto T., Ogawa H., Kawano H., et al. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia: detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost.* 2000; 83:475–479.
- Pandolfi A., Giaccari A., Cilli C., et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol.* 2001; 38:71–76.
- Aljada A., Friedman J., Ghanim H., et al. Glucose ingestion induces an increase in intranuclear nuclear factor kappaB, a fall in cellular inhibitor kappaB, and an increase in tumor necrosis factor alpha messenger RNA by mononuclear cells in healthy human subjects. *Metabolism* 2006; 55:1177–85.

Comparison of in-hospital lethality prognostic scales in myocardial infarction patients

Zykov M.V.¹, Barbarash O.L.², Zykova D.S.¹, Karetnikova V.N.², Tavlueva E.V.¹, Kashtalap V.V.¹

Aim. To assess the prognostic value of selected in-hospital lethality prognostic scales in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) and to create a new, original risk scale.

Material and methods. The analysis included the data of 800 consecutive patients admitted to the Kemerovo Cardiology Dispenser with STEMI diagnosis in 2008–2009. The level of in-hospital lethality was 10,5% (84 deaths).

Results. The risk stratification at admission with TIMI (after pre-hospital thrombolysis) or GRACE scales, or after angiography with CADILLAC scale, provided an important prognostic information and relatively accurately identified the patients at high risk. However, these scales, created for different clinical groups, demonstrated heterogeneous prognostic value, required information on the levels of coronary artery damage, and were not always applicable to the everyday clinical practice settings.

Conclusion. Therefore, a new, original prognostic scale (KemScore) has been created, which is based on clinical parameters and glycaemia levels. Independently of the selected therapeutic strategy, this scale provides a reliable assessment of in-hospital lethality risk, and could be used as early as within the first hour after admission.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 11-16

Key words: In-hospital prognosis in myocardial infarction.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences¹, Kemerovo; Kemerovo State Medical Academy², Kemerovo, Russia.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОСТИНФАРКТНОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ

Зайцев Д. Г.², Волов Н. А.¹, Лебедева А. Ю.², Филатов А. А.², Клыков Л. Л.², Люсов В. А.¹

Цель. Одним из актуальных вопросов современной кардиологии является проблема ведения больных и профилактика осложнений, возникающих после перенесенного инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST, у пациентов моложе 60 лет. По данным ряда исследований, женщинам реже проводятся эндоваскулярные вмешательства и чаще – аортокоронарное шунтирование.

Материал и методы. В исследование были включены 102 пациента мужского и женского пола моложе 60 лет с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST на ЭКГ, которым в первые 6 часов заболевания была проведена коронароангиография с последующим восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии методом баллонной ангиопластики и стентирования. На 10–15 сутки инфаркта миокарда – через 6 и 12 месяцев – оценивалось клиническое состояние (наличие стенокардии, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца), проводилось холтеровское мониторирование, ЭхоКГ, тредмил-тест.

Результаты. Годичное наблюдение за пациентами показало, что у женщин раньше формируется сердечная недостаточность, достоверно ниже фракция выброса, чаще встречается стенокардия напряжения 2 функционального класса. Также у женщин чаще возникают клинически значимые нарушения ритма сердца, ниже толерантность к физической нагрузке, вариабельность сердечного ритма.

Заключение. Течение постинфарктного периода у женщин моложе 60 лет характеризуется более ранним развитием хронической сердечной недостаточности, что требует проведения своевременного контроля за клиническими проявлениями недостаточности кровообращения и более агрессивной терапии этого осложнения инфаркта миокарда. У женщин чаще встречается стенокардия напряжения и наджелудочковая экстрасистолия, что предполагает коррекцию антиангинальной терапии за счет увеличения дозы β -адреноблокаторов или антагонистов кальция. В свою очередь, у мужчин

преобладают желудочковые нарушения ритма сердца, которые могут потребовать назначения антиаритмических препаратов.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 17–23

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, коронароангиография, хроническая сердечная недостаточность.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития Российской Федерации¹, Москва; Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова², Москва, Россия.

Зайцев Д. Г. * – рентгенохирург, отделение РХМДиЛ, Волов Н. А. – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии, Лебедева А. Ю. – д. м. н., заведующая 9 РАО, Филатов А. А. – к. м. н., заведующий отделением РХМДиЛ, Клыков Л. Л. – к. м. н., рентгенохирург, отделение РХМДиЛ, Люсов В. А. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): niz13@yandex.ru

АД – артериальное давление, ВТК – ветвь тупого края, ДВ – диагональная ветвь, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ОВ – огибающая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Рукопись получена 01.12.2011

Принята к публикации 11.01.2012

В настоящее время доказано, что основной причиной развивающегося инфаркта миокарда является тромбоз коронарных артерий возникающий, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью. Поэтому основной патогенетический метод лечения инфаркта миокарда – это скорейшее восстановление проходимости пораженной инфаркт – связанной артерии, позволяющее эффективно улучшить качество жизни пациента и отдаленный прогноз заболевания. Доказано также, что максимально быстрое достижение реперфузии не только ограничивает объем некроза миокарда, но и уменьшает летальность в ближайшем и отдаленном периодах заболевания [1, 2, 8, 9, 10].

Но вопрос течения постинфарктного периода у пациентов моложе 60 лет, возможных влияний на течение заболевания гендерных различий с учетом особенностей поражения коронарного русла и прогрессирования атеросклеротического процесса остается еще не до конца изученным [3, 4, 11].

Целью нашего исследования было изучение особенностей клинического течения постинфарктного периода на амбулаторном этапе у мужчин и женщин моложе 60 лет, подвергнувшихся стентированию в пер-

вые 6 часов инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST на электрокардиограмме.

Материал и методы

В исследование были включены 102 пациента (50 мужчин и 52 женщины) с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST на ЭКГ, поступивших в стационар в первые 6 часов заболевания, которым была проведена коронароангиография с последующим восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии методом баллонной ангиопластики и стентирования. Возраст больных варьировал от 38 до 59 лет: средний возраст мужчин составил $49,4 \pm 1,12$ лет, женщин – $51,9 \pm 0,94$ лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Передне – перегородочная локализация инфаркта наблюдалась у 55 больных, нижняя – у 27 и нижнебоковая – у 20. Частота встречаемости каждой локализации инфаркта миокарда по группам представлена в таблице 2.

У женщин чаще выявлялась артериальная гипертония, ожирение, сахарный диабет 2 типа, хронический пиелонефрит, диабетическая нейропатия, цереброваскулярная болезнь. У мужчин чаще встречались курение, хронический бронхит. Стаж куре-

Таблица 1

Распределение исследованных больных по полу и возрасту

пол	возраст	31–40	41–50	51–60	Всего
мужчины		5	20	25	50
женщины		0	18	34	52
Итого		5	38	59	102

ния имели 36 мужчин и 27 женщин. Менопауза отмечена у 40 женщин.

Пациентам выполнялась коронароангиография с оценкой локализации и степени нарушения кровотока в коронарных артериях (табл. 3) с проведением механической реканализации инфаркт-связанной артерии с последующей баллонной ангиопластикой и/или стентированием (табл. 4).

Было выполнено 86 ангиопластик (в инфаркт-связанной артерии — 64, в других ветвях коронарных артерий — 22) с последующей установкой стентов без лекарственного покрытия. Прямое стентирование проведено в 48 случаях (инфаркт-связанной артерии — 37, в других ветвях коронарных артерий — 11). Всего установлено 132 стента без лекарственного покрытия. Степень восстановления кровотока TIMI III отмечена у 99 из 102 больных (97%), TIMI II — у 3 пациентов. Всем больным проводилась стандартная терапия аспирином, β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, статинами, антикоагулянтами. Также все пациентам назначался клопидогрель в нагрузочной дозе 300–600 мг с последующим приемом по 75 мг в сутки в течение 6 месяцев. При необходимости назначались нитраты, антагонисты кальция. Базовая терапия продолжалась в течение года наблюдения.

На 10–15 сутки инфаркта миокарда проводилась рандомизация пациентов. В первую группу вошли 52 женщины, во вторую — 50 мужчин. В исследование не включались пациенты старше 60 лет; пациенты, которым проводилась тромболитическая терапия; пациенты с ранней постинфарктной стенокардией; сердечной недостаточностью 3–4 функционального класса по Killip; аневризмой сердца; постоянной формой мерцательной аритмии; устойчивой желудочковой тахикардией; блокадой левой ножки пучка Гиса; AV-блокадой II–III степени;

Таблица 3

Степень и локализация поражения артерий у исследованных больных

	Мужчины		Женщины	
	100%	75–99%	100%	75–99%
ПМЖВ	16	14	17	11
ДВ	1	5	0	8
ОВ	4	9	4	5
ВТК	1	3	1	8
ПКА	10	10	10	9

Таблица 2

Частота встречаемости различной локализации инфаркта миокарда

	Женщины	Мужчины
передне-перегородочный	27	28
нижний	15	12
нижне-боковой	10	10
всего:	52	50

выраженным поражением печени и почек; нарушением электролитного баланса (гипо- и гиперкалиемией); тяжелой сопутствующей патологией, способной повлиять на исход заболевания; отказом пациента от исследования. Больные наблюдались амбулаторно в течение 1 года.

На 10–15 сутки инфаркта миокарда, через 6 и 12 месяцев оценивалось клиническое состояние (наличие стенокардии, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца), проводилось холтеровское мониторирование, ЭхоКГ, тредмил-тест. Через 12 месяцев 69 пациентам проведена контрольная коронароангиография.

Результаты и обсуждение

Нами был проведен анализ случаев госпитализации у исследуемых больных. В первые 6 месяцев после инфаркта миокарда было госпитализировано 6 женщин (12%) и 8 мужчин (16%). Первый случай госпитализации женщины был обусловлен болевым синдромом, развившимся через 2 месяца после инфаркта миокарда. Первый случай госпитализации мужчины также был связан с ангинозным приступом, появившимся через 1,5 месяца после выписки из стационара. Оба случая закончились стабилизацией состояния пациентов. Всего за полгода было госпитализировано 3 женщины и 6 мужчин с диагнозом нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда. При обследовании некроз сердечной мышцы не подтвердился. За 12 месяцев в связи с болевым синдромом в грудной клетке или изменениями на электрокардиограмме в стационар были направлены 8 женщин (15%) и 10 мужчин (20%). Значительно реже, но практически одинаково в обеих группах, причиной госпитализации явились: прогрессирование сердечной недостаточности, повышение артериального давления, пароксизмы мерцательной аритмии (рис. 1).

По данным Американской ассоциации кардиологов (2008) в первый год после перенесенного инфаркта миокарда летальность у женщин выше, чем у мужчин — 38% и 25% соответственно [12]. Использование реперфузионной терапии в остром периоде заболевания снизило смертность, но вероятность летального исхода оставалась выше у лиц женского пола [9, 10, 13, 14]. В нашем исследовании вероятность развития летального исхода в течение госпитализации по шкале GRACE для женщин и мужчин составила $2,12\pm 0,19\%$ и $1,80\pm 0,17\%$ соответственно, через 6 месяцев —

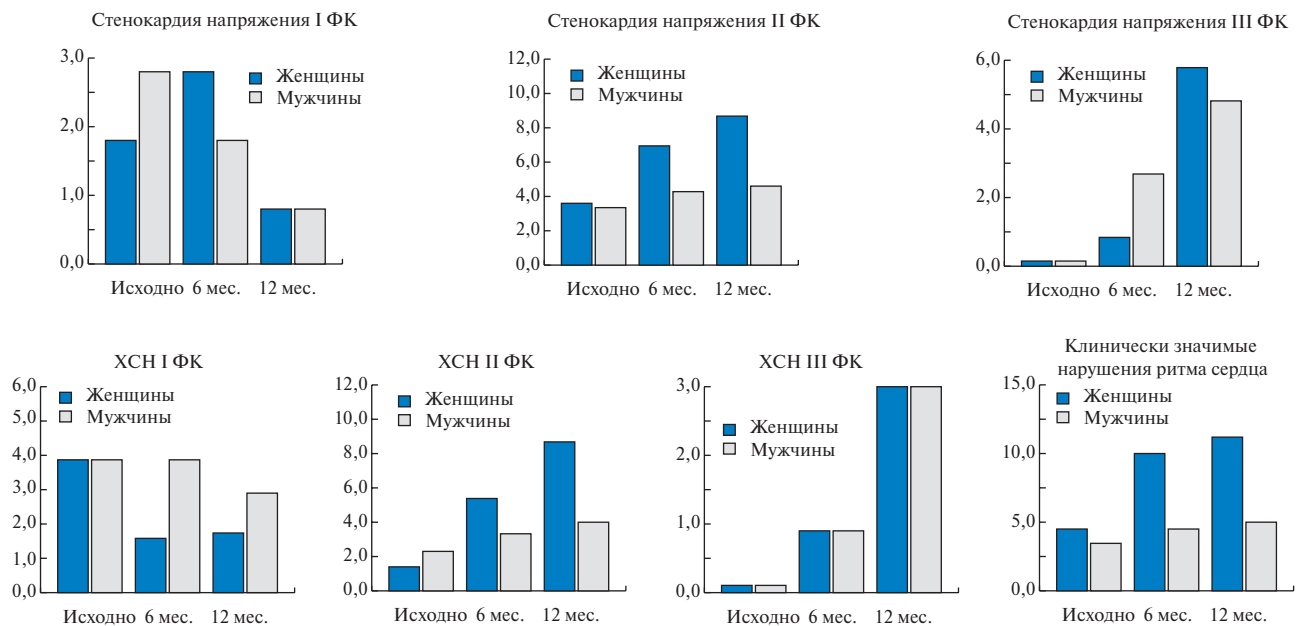


Рис. 1. Динамика клинического состояния пациентов 1 и 2 групп за период наблюдения.

Таблица 4
Распределение методов эндоваскулярных вмешательств у исследованных больных

	женщины	мужчины
ТЛАП+ стентирование	45	41
Прямое стентирование	17	20
Установка 1 стента	42	40
Установка 2 стентов	11	13

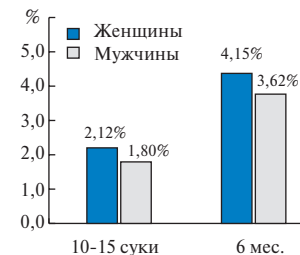


Рис. 2. Вероятность развития летального исхода в течение госпитализации по шкале GRACE.

4,15%±0,31% для женщин и 3,62%±0,24% для мужчин. За 12 месяцев наблюдения не отмечено летального исхода (рис. 2), что, по-видимому, обусловлено адекватным восстановлением кровотока в инфаркт – связанной артерии и других, наиболее крупных ветвях венечных артерий при многососудистом поражении.

В нашем исследовании не отмечено существенных различий в клиническом течении острого инфаркта миокарда к моменту выписки пациентов из стационара по частоте встречаемости у них стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца. Сравнимые результаты были получены в исследованиях [16,18], однако в ряде других работ у женщин отмечается более частое развитие сердечной недостаточности, а у мужчин – желудочковых аритмий [15, 16, 17, 18].

Через 6 месяцев у женщин и мужчин отмечается увеличение частоты развития стабильной стенокардии 1–2 функционального класса (ФК), диагностируется 3 ФК у 4 пациентов (1 женщина и 3 мужчины). Через 12 месяцев 16 женщин (31%) и 11 мужчин (22%) имели клинические проявления стабильной стенокардии (рис. 3). Обращает на себя внимание, что

у женщин в 1,8 раза чаще регистрировался 2 ФК стенокардии напряжения, чем у мужчин, при практически одинаковом числе пациентов с 1 и 3 ФК, что, скорее всего, может быть связано с характерным атеросклеротическим поражением у мужчин крупных ветвей коронарных артерий, у женщин – периферического коронарного русла [11, 19].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) через 6 месяцев почти в 2 раза чаще регистрировалась у женщин и в 1,4 раза у мужчин по сравнению с исходными значениями. Подавляющее большинство пациентов в обеих группах имели 1 и 2 ФК ХСН по NYHA и только по 1 пациенту в группах – 3 ФК ХСН. Через 12 месяцев увеличилось количество мужчин и женщин с 3 ФК ХСН. Частота развития клинических признаков сердечной недостаточности через год отмечена у 23% женщин и 20% мужчин.

Жалобы на перебои в работе сердца, сердцебиение перед выпиской предъявляли 4 женщины и 3 мужчины. Через 6 месяцев подобная симптоматика отмечена у 11 женщин и 5 мужчин. К концу периода наблюдения нарушения ритма сердца встречались у 23% женщин и 12% мужчин ($p<0,05$).

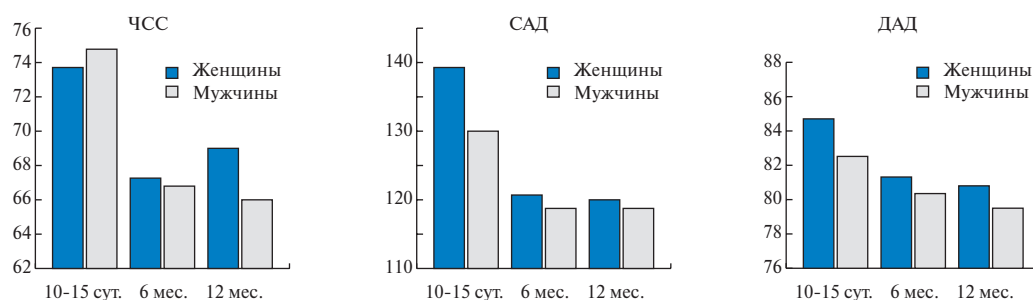


Рис. 3. Динамика показателей гемодинамики у мужчин и женщин за период наблюдения.

При включении в исследование мы не выявили, в среднем по группам, значимых различий частоты сердечного ритма, значений артериального давления, размеров левого желудочка и фракции выброса.

Через 6 месяцев отмечено достоверное снижение частоты сердечных сокращений у мужчин на 9,6% ($p < 0,05$) и тенденция к снижению частоты сердечного ритма у женщин. Также у женщин и мужчин зарегистрировано достоверное уменьшение систолического артериального давления (АД) на 12,2% ($p < 0,01$) и 8,5% ($p < 0,05$) соответственно. Через 12 месяцев частота сердечных сокращений, в среднем по группе, у женщин уменьшилась на 7,3% относительно исходных значений ($p > 0,05$), у мужчин — на 10,1% ($p < 0,05$), величина систолического АД в обеих группах также была ниже исходных значений. Снижение уровня диастолического АД было недостоверным (рис. 4).

Анализ данных ультразвукового исследования сердца у больных 1 группы через 6 месяцев после выписки из стационара показал тенденцию к уменьшению полости левого желудочка в систолу и диастолу на 3,8% и 3,7% соответственно ($p > 0,05$). Фракция выброса (ФВ) левого желудочка недостоверно возросла на 1,0%. При этом ФВ $> 45\%$ отмечена у 27 из 52 пациентов (51,9%). Через 12 месяцев относительно исходных значений уменьшение конечного диастолического объема (КДО) составило 2,1%, конечного систолического объема (КСО) — 2,9% ($p > 0,05$). Выявлено недостоверное увеличение ФВ, в среднем по группе, с $47,7 \pm 2,42\%$ до $48,5 \pm 2,26\%$ ($p > 0,05$). Величина ФВ превышала 45% у 31 из 50 пациентов (62,0%). У двух женщин ФВ составила 26% и 29%.

У мужчин через 6 месяцев после выписки из стационара выявили тенденцию к уменьшению полости левого желудочка в систолу и диастолу на 8,7% и 3,2% соответственно ($p > 0,05$). Фракция выброса левого желудочка недостоверно возросла на 2,6%. При этом ФВ $> 45\%$ отмечена у 29 из 48 пациентов (60,4%). Через 12 месяцев относительно исходных значений уменьшение КДО составило 5,1%, КСО — 12,8% ($p > 0,05$). Выявлено достоверное увеличение ФВ в среднем по группе с $49,8 \pm 2,42\%$ до $53,9 \pm 2,31\%$ ($p < 0,05$). Величина ФВ превышала 45% у 34 из 49 пациентов (69,4%), ФВ менее 30% отмечена у 1 пациента (рис. 5).

Повторное нагрузочное тестирование нам не удалось провести у 19 пациентов из-за усталости (6 пациентов), лимитирующей одышки (9 пациентов), развития блокады ножек пучка Гиса (3 пациента), лимитирующей боли в нижних конечностях (1 пациент).

У женщин отмечается увеличение продолжительности и мощности выполняемой физической нагрузки как через 6 месяцев, так и через год. Однако достоверных изменений изучаемых показателей не получено. Количество пациентов с положительной пробой увеличилось с 9 до 14 к концу периода наблюдения. Отсутствие достоверного увеличения толерантности к физической нагрузке у женщин после перенесенного инфаркта миокарда связывают с их меньшей приверженностью к программам физической реабилитации, большей частотой наличия ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета и других факторов, тормозящих процесс физической и социальной адаптации [3, 4, 5].

У мужчин через 6 месяцев отмечается тенденция к возрастанию двойного произведения, продолжительности и мощности выполняемой физической нагрузки. Через 12 месяцев выявлено достоверное увеличение продолжительности и мощности выполняемой физической нагрузки на 16,2% и 18,3% соответственно ($p < 0,05$). Количество мужчин с положительным тредмил-тестом увеличилось с 6 до 11 через 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, проведенного на 10–15 сутки инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца зарегистрированы у 39 из 52 пациентов (75,0%) первой группы. Групповая или частая суправентрикулярная экстрасистолия (более 30 в час) зафиксирована в 11 случаях. У 18 женщин зарегистрированы частые желудочковые экстрасистолы (более 30 в час), у 10 — экстрасистолы 3–4 градаций по Лаун. Сочетание над- и желудочковой экстрасистолии отмечено у 32 пациентов. Только желудочковая экстрасистолия обнаружена у 7 пациентов. Через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда отмечено уменьшение частоты регистрации пациентов с предсердной и желудочковой экстрасистолией, в том числе желудочковой экстрасистолией высоких градаций. Через 12 месяцев изучаемые показатели практически не изменились, кроме достоверного снижения

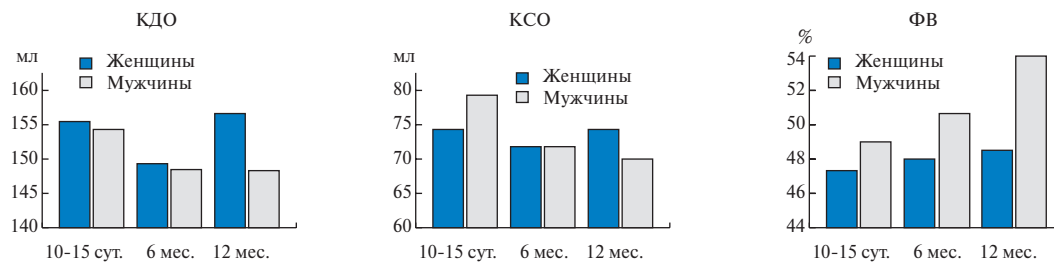


Рис. 4. Динамика показателей гемодинамики у мужчин и женщин за период наблюдения.

числа больных с желудочковой экстрасистолией высоких градаций на 35,9% ($p < 0,05$), уменьшения количества желудочковых экстрасистол за сутки на 21,3% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. У 2 женщин отмечены эпизоды (4 эпизода у одной и 7 — у другой) наджелудочковой тахикардии, продолжительностью от 12 сек до 40 сек.

Во 2 группе, по данным суточного мониторирования ЭКГ, проведенного на 10–15 сутки инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца зарегистрированы у 41 из 50 пациентов (82,0%). Групповая или частая суправентрикулярная экстрасистолия (более 30 в час) зафиксирована в 7 случаях. У 20 пациентов зарегистрированы частые желудочковые экстрасистолы (более 30 в час), у 12 — экстрасистолы 3–4 градаций по Лаун. Сочетание над — и желудочковой экстрасистолии отмечено у 29 пациентов. Только желудочковая экстрасистолия обнаружена у 9 пациентов.

Через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда отмечено снижение числа больных с предсердной и желудочковой экстрасистолией, в том числе желудочковой экстрасистолией высоких градаций. В 2 раза уменьшилось количество больных с частой желудочковой экстрасистолией, достоверно снизилось в 1,3 раза ($p < 0,05$) количество желудочковых экстрасистол за сутки. У 1 больного зарегистрированы эпизоды мерцания предсердий продолжительностью от 4 сек до 2 мин. Через 12 месяцев достоверно уменьшилось количество больных с частой желудочковой экстрасистолией с 42,0% до 13,6% ($p < 0,01$), общее количество желудочковых экстрасистол за сутки — на 38,5% ($p < 0,01$) — по сравнению с исходными значениями. В 3,5 раза меньше, по сравнению с началом наблюдения, стало число больных с групповой и частой наджелудочковой экстрасистолией ($p < 0,05$).

При анализе количественных значений показателей вариабельности сердечного ритма на 10–15 сутки инфаркта миокарда у пациентов 1 группы выявлено снижение показателей стандартного отклонения интервала RR (SDNN), свидетельствующее о вегетативном дисбалансе у 31 из 52 больных (59,6%). Значение SDNN < 50 мсек зарегистрировано у 14 пациентов (26,9%). Через 6 месяцев после инфаркта миокарда величина SDNN возросла на 4,2%. Через 12 месяцев от начала заболевания значение SDNN стало макси-

мальным, составив в среднем по группе $87,8 \pm 6,34$ мсек. Нормализация SDNN (более 100 мсек) отмечена у 21 из 45 пациентов (46,7%). При этом только у 6 пациентов величина SDNN была меньше 50 мсек (13,3%).

При анализе количественных значений показателей вариабельности сердечного ритма на 10–15 сутки инфаркта миокарда у пациентов 2 группы выявлено снижение величины SDNN — у 27 из 50 больных (54,0%). Значение SDNN < 50 мсек зарегистрировано у 11 пациентов (22,0%). Через 6 месяцев после инфаркта миокарда величина SDNN возросла на 11,8%. Спустя 12 месяцев от начала заболевания значение SDNN стало максимальным, составив в среднем по группе $112,8 \pm 8,22$ мсек ($p < 0,01$). Нормализация SDNN (более 100 мсек) отмечена у 31 из 44 пациентов (70,5%). При этом только у 3 пациентов величина SDNN была меньше 50 мсек (6,8%). Показатели активности парасимпатической нервной системы достоверно не различались за весь период наблюдения в обеих группах (рис. 6).

Таким образом, у женщин в сравнении с мужчинами сохраняется сниженная вариабельность сердечного

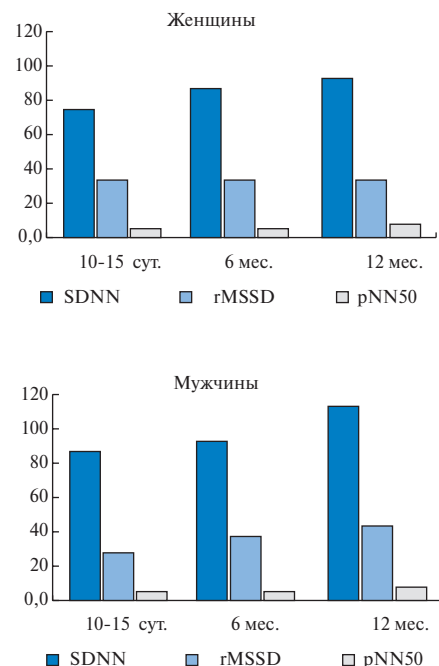


Рис. 5. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма в 1 и 2 группах.

Таблица 5
Уровень поражения инфаркт-связанной артерии
в 1 и 2 группе

	Мужчины				
	ПМЖВ	ПКА	ОВ	ВТК	ДВ
Проксимальный сегмент	8	8	2	2	2
Средний сегмент	17	6	4	-	-
Дистальный сегмент	1	-	-	-	-
	Женщины				
	ПМЖВ	ПКА	ОВ	ВТК	ДВ
Проксимальный сегмент	9	6	2	2	-
Средний сегмент	16	7	4	-	-
Дистальный сегмент	1	3	2	-	-

ритма в течение года после перенесенного инфаркта миокарда, что повышает риск развития внезапной смерти [6, 7].

Анализ данных коронароангиографии показал, что наиболее часто как у мужчин, так и у женщин, отмечалось поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ). Далее по частоте следовали изменения правой коронарной артерии (ПКА) и огибающей ветви (ОВ). Намного реже встречалось поражение ветвей тупого края (ВТК) и диагональных ветвей (ДВ). У мужчин несколько чаще имелось поражение ОВ левой коронарной артерии (13 против 9 у женщин), у женщин – ВТК (9 против 4 у мужчин).

При анализе локализации поражения в инфаркт-связанной артерии нами не отмечено существенных различий в обеих группах (табл. 5). Однако обращает на себя внимание несколько частое поражение дистального сегмента артерий у женщин, что, по-видимому, обусловлено диффузным поражением коронарных артерий у лиц женского пола с более частой встречаемостью сахарного диабета 2 типа [19].

При исследовании инфаркт-связанных артерий в 1 и 2 группе выявлено, что диаметр ПМЖА и ПКА достоверно был больше у мужчин – $3,34 \pm 0,061$ и $3,29 \pm 0,062$ мм, чем у женщин – $3,14 \pm 0,057$ и $3,11 \pm 0,053$ мм соответственно. Диаметр ОВ и ВТК также был достоверно выше у мужчин и составил

$3,17 \pm 0,034$ и $2,88 \pm 0,017$ мм соответственно, у женщин – $2,97 \pm 0,032$ и $2,63 \pm 0,017$ мм соответственно. Диаметр ДВ был $2,63 \pm 0,018$ мм во 2 группе, в 1 группе поражение ДВ отсутствовало.

Коронароангиография через 12 месяцев была выполнена у 28 женщин (54%) и 31 мужчины (62%). По данным коронароангиографии, рестеноз (более 50%) в инфаркт-связанной артерии выявлен у 11 женщин и 10 мужчин. Рестеноз в других стентированных ветвях коронарных артерий обнаружен у 4 женщин и 5 мужчин. Анализ прогрессирования атеросклеротического процесса в различных бассейнах коронарных артерий (кроме стентированных) выявил увеличение атеромы более чем на 20%, но менее 50%, у 10 женщин и 13 мужчин.

Суммируя изложенное выше, можно отметить определенные различия в клиническом течении постинфарктного периода у мужчин и женщин. Причины и частота госпитализаций в течение года после инфаркта миокарда у женщин и мужчин не различаются. У женщин моложе 60 лет, подвергшихся стентированию в первые 6 часов инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST на электрокардиограмме, через 1 год в 1,4 раза чаще, по сравнению с мужчинами, встречается стенокардия напряжения 2 ФК, ниже толерантность к физической нагрузке. Также отмечено, что через 6 месяцев у женщин моложе 60 лет в 1,5 раза чаще, по сравнению с мужчинами, развивается хроническая сердечная недостаточность и фракция выброса через год достоверно ниже.

Через 12 месяцев различия нивелируются. У женщин через 12 месяцев в 2 раза чаще, по сравнению с мужчинами, встречаются клинически значимые нарушения ритма сердца. По данным холтеровского мониторирования, через 12 месяцев вариабельность сердечного ритма у женщин достоверно ниже по сравнению с мужчинами, в 3,8 раза чаще регистрируются частые и групповые суправентрикулярные экстрасистолы. У мужчин и женщин моложе 60 лет, подвергшихся стентированию в первые 6 часов инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST на электрокардиограмме, локализация и объем поражения коронарного

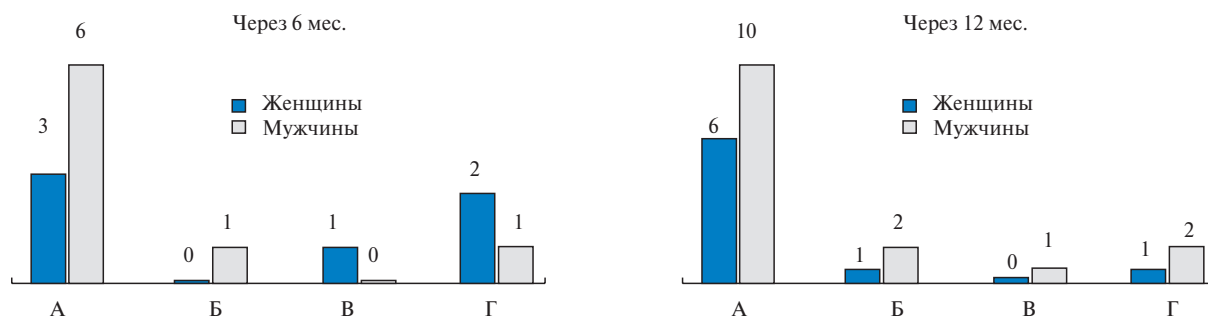


Рис. 6. Основные причины и частота госпитализации пациентов 1 и 2 групп за период наблюдения.

Примечание: А. – Острый коронарный синдром; Б. – Прогрессирование ХСН; В. – Нарушение ритма сердца; Г. – Гипертонический криз.

русла, частота развития рестенозов и прогрессирования атеросклеротического процесса в инфаркт — связанных артериях и других ветвях коронарных сосудов достоверно не отличаются.

Заключение

Течение постинфарктного периода у женщин моложе 60 лет по сравнению с мужчинами характеризуется более ранним развитием хронической сердечной недостаточности, что требует от врача проведения своевременного контроля за клиническими проявлениями

недостаточности кровообращения и более агрессивной терапии этого осложнения инфаркта миокарда. У женщин также чаще встречается стенокардия напряжения и наджелудочковая экстрасистолия, что предполагает коррекцию антиангинальной терапии, в первую очередь, за счет увеличения дозы β -адреноблокаторов или антагонистов кальция, обладающих антиишемической и антиаритмической активностью. В свою очередь, у мужчин преобладают желудочковые нарушения ритма сердца, которые могут потребовать назначения антиаритмических препаратов.

Литература

1. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation electrocardiogram. Russian guidelines. M., 2007:66. Russian (Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. М., 2007:66).
2. Shabrov A.V., Arharov I.V., Boldueva S.A. et al. Acute coronary syndrome: the problem state. Medical academic journal. 2010; 3:52–58. Russian (Шабров А.В., Архаров И.В., Болдуева С.А. и соавт. Острый коронарный синдром: состояние проблемы. Медицинский академический журнал. 2010; 3:52–58).
3. Arhipova L.V., Gurevich M.A. Features of coronary heart disease in the female population. Diseases of the heart and blood vessels. 2011; 1:55–57. Russian. (Архипова Л.В., Гуревич М.А. Особенности ишемической болезни сердца в женской популяции. Болезни сердца и сосудов. 2011; 1:55–57).
4. Skibickij V.V., Medvedeva Ju. N., Shuhardina E.L. et al. The risk factors and structure of cardiovascular pathology in women with menopause of various origins. Problems of women's health. 2007; 3 (2):21–28. Russian. (Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. Проблемы женского здоровья. 2007; 3 (2):21–28).
5. Kornetov N.A., Lebedeva E.V. Depressive disorders in patients, who had a myocardial infarction. Psychiatry and psychotherapy. 2003; 5:10–15. Russian. (Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Психиатрия и психотерапия. 2003; 5:10–15).
6. Anikin V.V., Romanova T.O. Peculiarities of twenty-four-hours heart rhythm variability in myocardial infarction in women. Materials of 2nd Russian Congress «Clinical electrocardiology», Suzdal. May, 14–15th, 2008; 55–56. Russian. (Аникин В.В., Романова Т.О. Особенности суточной вариабельности сердечного ритма при инфаркте миокарда у женщин. Мат 2-го Российского конгресса «Клиническая электрокардиология». Суздаль, 14–15 мая 2008; 55–56).
7. Ivanov A.P., Jel'gardt I.A. Heart rhythm variability and cardiovascular system state in patients, who had myocardial infarction. Arrhythmology bulletin. 2000; 17:33–47. Russian. (Иванов А.П., Эльгардт И.А. Вариабельность сердечного ритма и состояние сердечно-сосудистой системы у больных, перенесших инфаркт миокарда. Вестник аритмологии. 2000; 17:33–47).
8. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC. J Am Coll Cardiol. 2009. Appropriateness Criteria for Coronary Revascularisation. 2009;53 (6):530–553.
9. Brodie B.R., Stuckey T.D., Wall T.C. et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1312–1319.
10. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology. Ryan T.J., Faxon D.D., Gunnar R.M. J Am Coll Cardiol. 1988;12:529.
11. Chiamvimonvat V., Sternberg L. Coronary artery disease in women. Can. Fam. Physician. 1998;44:2709–2717.
12. Heart diseases and stroke statistics –2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008;117:25–146.
13. Sadowski M., Gasior M., Gierlotka M. et al. Gender-related differences in mortality after ST-segment elevation myocardial infarction: a large multicentre national registry. EuroIntervention. 2011;6 (9):1068–1072.
14. Weaver W., Whiate H., Wilcox R. et al. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. JAMA 1996;275:777–782.
15. Ani C., Pan D., Martins D., Ovbiagele B. Age- and sex-specific in-hospital mortality after myocardial infarction in routine clinical practice. Cardiol Res Pract. 2010;12:752–765.
16. Hailer B., Naber C., Koslowski B. et al. Gender-related differences in patients with ST-elevation myocardial infarction: results from the registry study of the ST-elevation myocardial infarction Network Essen. Clin Card. 2011;34 (5):294–301.
17. Mercurio G., Deidda M., Bina A. et al. Gender-specific aspects in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Curr Pharm Des. 2011;17:1082–1089.
18. Yu H., Kim K., Bang W. et al. Gender-based differences in the management and prognosis of acute coronary syndrome in Korea. Yonsei Med J. 2011;52:562–568.
19. Wenger N.K. Clinical characteristics of coronary heart disease in women, emphasis on gender differences. Cardiovasc. Res. 2002;53:558–567.

Endovascular intervention effects on post-infarction clinical course in patients under 60 years

Zaytsev D. G.², Volov N. A.¹, Lebedeva A.Yu.², Filatov A. A.², Klykov L. L.², **Lusov V. A.¹**

Aim. One of the major issues in modern cardiology is the treatment and prevention of complications in younger patients (under 60 years) after myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI). According to the available evidence, in female patients, endovascular interventions are less common, and coronary artery bypass graft surgery is more common than in male patients.

Material and methods. The study included 102 male and female patients aged under 60 years and diagnosed with STEMI. In all participants, coronary angiography was performed within first 6 hours, followed by infarct-related artery revascularisation via balloon angioplasty and stenting. At Days 10–15, as well as 6 and 12 months later, clinical examination (presence of angina, heart failure, or arrhythmias), Holter ECG monitoring, and treadmill test were performed.

Results. The results of the one-year follow-up suggested that in female patients, heart failure developed earlier, ejection fraction was significantly lower, and Functional Class II angina was more prevalent than in their male peers. Moreover, female patients more often demonstrated clinically significant

cardiac arrhythmias, reduced exercise capacity, and decreased heart rate variability.

Conclusion. Post-infarction clinical course in women under 60 years was characterised by earlier development of heart failure, which justifies adequate control of its clinical manifestations and more aggressive therapy. The prevalence of effort angina or supraventricular extrasystolia was higher in women, which requires the antianginal therapy correction, via increasing the doses of β -adrenoblockers or calcium channel blockers. In men, ventricular arrhythmias were more prevalent, which might require antiarrhythmic drug therapy.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 17-23

Key words: Myocardial infarction, coronary heart disease, coronary angiography, chronic heart failure.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University¹, Moscow; O. M. Filatov Moscow City Clinical Hospital No. 15², Moscow, Russia.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Илюхин О. В.¹, Тарасов Д. Л.², Пром А. К.², Калганова Е. Л.³, Термисултанова Т. Х.^{1,2}, Илюхина М. В.⁴

Цель – изучить влияние метаболической терапии на эластичность и эндотелий-зависимую реактивность магистральных артерий у больных стабильной стенокардией, осложнённой сердечной недостаточностью, на фоне традиционного антиангинального лечения.

Материал и методы. В исследование были включены 74 больных ИБС, имеющих стабильную стенокардию II–III функционального класса (ФК), осложнённую хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III ФК. Традиционную антиангинальную терапию дополняли назначением триметазидина (Предуктал МВ), триметилгидразиния пропионата, изосорбида динитрата в течение 4 месяцев; группа контроля продолжала исходное лечение.

Результаты. Терапия в течение 4 месяцев не оказывала значимого влияния на скорость пульсовой волны (СПВ) для артерий эластического типа. СПВ в артериях мышечного типа достоверно снизилась при применении изосорбида динитрата, что негативно сказалось на ухудшении эндотелий-зависимой реактивности лучевой артерии. Но применение триметазидина приводило к статистически значимому улучшению эндотелиальной функции, кроме того, в этой группе больных к окончанию наблюдения достоверно снизился функциональный класс стенокардии, значимо возросла толерантность к физическим нагрузкам. Позитивные изменения отмечались и при применении триметилгидразиния пропионата, но они были недостоверны.

Заключение. Применение триметазидина (Предуктала МВ), на фоне традиционной антиангинальной терапии сопровождалось достоверным улучшением эндотелий-зависимой реактивности артерий мышечного типа у пациентов со стабильной стенокардией. Учитывая положительное влия-

ние на эндотелиальную функцию и отсутствие прямых влияний на тонус артерий при стабильной стенокардии, назначение триметазидина оказалось более эффективным, нежели терапия изосорбидом динитратом.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 24-30

Ключевые слова: скорость пульсовой волны, эндотелий-зависимая реактивность артерий, триметазидин, эндотелиальная функция.

Волгоградский государственный медицинский университет (ВолГМУ)¹, Волгоград; Волгоградский областной клинический кардиологический центр (ВОККЦ)², Волгоград; Клиническая поликлиника № 12³, Волгоград; Областная клиническая больница № 1⁴, Волгоград, Россия.

Илюхин О. В.* – к. м. н., ассистент кафедры кардиологии с функциональной диагностикой факультета усовершенствования врачей, Тарасов Д. Л. – к. м. н., заведующий III кардиологическим отделением, Пром А. К. – к. м. н., врач отделения функциональной диагностики, Калганова Е. Л. – к. м. н., заместитель главного врача по страховой медицине, Термисултанова Т. Х. – врач I кардиологического отделения ВОККЦ, аспирант кафедры кардиологии с функциональной диагностикой факультета усовершенствования врачей, Илюхина М. В. – к. м. н., клинический фармаколог.

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

Рукопись получена 25.10.2011

Принята к публикации 11.01.2012

В настоящее время считается, что стабильные формы ИБС поддаются медикаментозному лечению не хуже хирургической коррекции. В прогностическом плане оба метода практически одинаково влияют на прогноз и качество жизни пациентов. В связи с этим особую значимость приобретают правильные и наиболее рациональные комбинации антиангинальных препаратов, целевые дозировки медикаментозных средств и возможные дополнения к уже существующим схемам лечения. На сегодняшний день при стабильной стенокардии выделены классы препаратов, влияющие на прогноз и снижающие интенсивность, частоту ангинозных приступов. К симптоматическим средствам относят нитраты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, препараты метаболического действия, в том числе миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ [1]. В лечении стенокардии напряжения, как правило, используют комплексную терапию, включающую три и более антиангинальных препарата. В большинстве случаев контроль адекватности терапии осуществляется в зависимости от клинической симптоматики. Поскольку стабильные формы ИБС имеют сравнительно благоприятное течение, однократно подобранное лечение зачастую остаётся неизменным на протяжении длительного срока. Но ИБС является только частным проявлением гло-

бального атеросклеротического процесса, происходящего в артериальном русле. Изменения эластических свойств в магистральных артериях могут существенно повлиять на дальнейшее течение ИБС, а на сегодняшний момент только единичные препараты могут продемонстрировать позитивное влияние на упругость артериальной стенки и, как правило, при длительном их применении [2,3]. Высокую эффективность в позитивном влиянии на эластичность артерий доказали ингибиторы АПФ, холестерин-снижающие препараты, входящие в базисную терапию всех форм ИБС [2,4]. Воздействие остальных антиангинальных препаратов на данные показатели неоднозначны и не имеют значимой доказательной базы. Кроме того, неизвестно, как будет влиять на упругие свойства артериальной стенки присоединение к традиционным схемам лечения стабильной стенокардии метаболической терапии, которая в нашей стране находит самое широкое применение.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка влияния метаболической терапии на эластичность и эндотелий-зависимую реактивность магистральных артерий у больных стабильной стенокардией, осложнённой сердечной недостаточностью, на фоне традиционного антиангинального лечения.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Параметры	Контроль (n=15)	Триметазидин (n=21)	Мельдоний (n=18)	Изокорбид динитрат (n=20)
Возраст	53,1±2,68	55,4±3,8	57,6±5,5	56,8±4,3
ИМТ	27,4±1,1	28,8±1,2	25,6±1,2	28,5±1,1
САД	118,3±4,8	120,9±3,7	120,8±5,4	123,1±6,4
ДАД	78,3±4,01	77,27±1,9	79,2±4,5	80±3,08
ср. АД	95,1±3,7	95,6±2,6	96,6±5,1	99,8±4,3
ЧСС, уд/мин	66,3±3,1	65,9±1,7	65,2±4,1	64,9±2,3
Длительность ИБС, лет	4,8±1,5	5,7±1,2	5,5±1,7	4,9±1,5
ФК стенокардии	2,4±0,4	2,4±0,2	2,5±0,4	2,6±0,2
ФК ХСН	2,2±0,5	2,3±0,2	2,2±0,4	2,1±0,2
Ингибиторы АПФ, больные/%	13/87%	18/86%	16/89%	18/90%
Аспирин, больные/%	15/100%	21/100%	18/100%	20/100%
Статины, больные/%	12/80%	14/67%	12/67%	15/75%

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ср.АД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование были включены 74 больных ИБС (все мужчины), имеющих стабильную стенокардию II–III ФК, осложнённую хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III ФК. У всех пациентов в анамнезе отмечался перенесённый инфаркт миокарда (развившийся не ранее 6 месяцев до включения в исследование), длительность ИБС варьировала от 0,5 до 8 лет. Не допускалось наличие сопутствующих заболеваний, способных повлиять на конечные результаты, в том числе неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевание почек и печени с нарушением их функции. В исследование включались больные с наличием снижения систолической функции левого желудочка (ЛЖ), либо с подтверждённой на эхокардиографии (ЭхоКГ) сегментарной дисфункцией ЛЖ. В вводном периоде все пациенты были переведены на терапию метопрололом в дозах 50–200 мг/сутки – как минимум, на 10 дней. Остальную терапию, применяемую больными, не изменяли, обязательным условием участия в работе была адекватная антиангинальная терапия (ингибиторы АПФ, аспирин, холестерин – снижающие препараты), которая не изменялась как минимум месяц до включения. В последующем пациенты были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, основным клиническим, функциональным и лабораторным параметрам. Первую группу (n=21) составили больные, получавшие триметазидин 35 мг 2 раза в день (Предуктал МВ, «Лаборатории Сервье», Франция), вторую (n=18) – получавшие триметилгидразиния пропионат (мельдоний) 250 мг 2 раза в день, третью (n=20) – получавшие изокорбид динитрат

40 мг 2 раза в день. Группа контроля (n=15) оставалась на базисной терапии. Всем больным разрешалось применять короткодействующие нитраты для купирования приступов стенокардии, срок наблюдения составил 16 недель. Основные показатели приведены в таблице 1.

Упругие свойства магистральных артерий оценивали на основании показателей скорости пульсовой волны (СПВ) для артерий эластического (Сэ) и мышечного типов (См) на автоматизированной компьютерной системе Colson (Франция) по стандартной методике [5,6]. Эндотелий – зависимую реактивность артерий определяли в пробе с реактивной гиперемией (РГ) по ранее предложенной нами оригинальной методике [7].

ЭхоКГ проводилась по общепринятой методике на аппарате ACUSON 128 XP 10 (США) с определением следующих параметров: передне-заднего размера левого предсердия, правого желудочка, конечно-систолического и конечно-диастолического размера ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, конечно-систолического и конечно-диастолического объёмов и ФВ ЛЖ по методу Симпсона. Выраженность стенокардии напряжения оценивали согласно метаболическому эквиваленту потребления кислорода при проведении тредмил-теста на медицинской системе CardioSys (Hellige, Германия); ФК ХСН определялся с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0 реализованных на PC IBM Pentium IV. При нормальном распределении результатов данные представлялись в виде $M \pm m$.

Таблица 2

Исходные морфофункциональные и лабораторные показатели больных

Параметры	Контроль (n=15)	Триметазидин (n=21)	Мельдоний (n=18)	Изосорбид динитрат (n=20)
ЧСС, уд/мин	66,3±3,1	65,9±1,7	65,2±4,1	64,9±2,3
ФВ, %	48,2±7,7	43,5±4,1	47,5±3,8	48,4±5,5
КДР ЛЖ, мм	55,5±5,7	57,1±1,6	56,2±3,2	51,8±3,4
КСР ЛЖ, мм	40,3±7,2	40,3±2,4	40,8±3,1	38,6±4,1
МЖП, мм	9,5±0,3	9,8±0,5	10,6±0,7	10,3±0,7
ЗСЛЖ, мм	9,2±0,8	10,1±0,6	9,1±1,3	9,7±0,9
ОХС, ммоль/л	4,8±0,9	4,8±0,3	5,1±0,4	4,9±0,8
К, ммоль/л	4,3±0,1	4,6±0,2	4,4±0,3	4,2±0,2
Na, ммоль/л	142±2,1	142,3±0,8	140,8±0,9	140,1±1,3
Ca, ммоль/л	1,01±0,03	1,09±0,1	1,03±0,2	1,12±0,2
Cl, ммоль/л	99,4±0,7	100,7±0,7	100±0,6	105±3,1
Потребность в нитратах табл/сут	3,2±1,6	3,8±0,7	4,6±2,4	4,4±2,1

Сокращения: ФВ – фракция выброса; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

Результаты и обсуждение

В периоде селекции всем больным назначался метопролол, в случае необходимости замены прежнего β-блокатора сначала применялась эквивалентная доза препарата. В последующем доза метопролола титровалась, как минимум, 10 дней до достижения частоты сердечных сокращений менее 70, но не реже 55 уд/мин. Титрование осуществляли с учётом показателей АД. Исходная терапия (табл. 1), используемая ранее пациентами, не изменялась и оставалась таковой до конца исследования. Все больные принимали аспирин, 52 (70,3%) пациента использовали статины (симвастатин, аторвастатин), 65 (87,8%) – ингибиторы АПФ (эналаприл, периндоприл, квинаприл). При необходимости для купирования приступов стенокардии применялись короткодействующие нитраты. Петлевые диуретики (торасемид, фуросемид) назначались 7 пациентам (9,5%) только в таблетированных формах.

Период селекции продолжался в течение 10–27 дней, после чего случайным способом все больные были разделены на 4 группы в зависимости от назначения исследуемого препарата, который применялся 4 месяца в неизменных дозах. Обязательным условием считалась сопоставимость групп по морфофункциональным, возрастным, лабораторным показателям. Основные параметры представлены в таблице 2.

После назначения исследуемых препаратов пациенты продолжали терапию весь период наблюдения в амбулаторных условиях. За 4 месяца дважды осуществлялся контакт с испытуемыми по телефону (рис. 1). При необходимости проводились дополнительные визиты, но в течение всего срока лечения изменения терапии не требовалось. В самом начале и по истечении 16 недель наблюдения были изучены

морфофункциональные показатели сердца, эластические свойства и реактивность магистральных артерий, выраженность стенокардии напряжения и тяжесть ХСН. Необходимо указать, что исходно в группы лечения включали по 23 пациента. В ходе наблюдения часть больных выбыла по разным причинам (несоблюдение врачебных рекомендаций, отказ от дальнейшего наблюдения). В работе учитывались результаты, полученные только у пациентов, полностью прошедших все этапы клинического испытания.

В работе были оценены изменения ФВ, как одного из основных показателей систолической функции ЛЖ. На фоне проводимой терапии к концу 4-го месяца отмечена позитивная, но статистически недостоверная динамика во всех группах (несколько более выраженная в группе триметазида). У пациентов, принимавших триметазидин, к окончанию наблюдения достоверно снизился ФК стенокардии напряжения, улучшение составило 25%; также значимо возросла толерантность к физическим нагрузкам (на 24,5%), подтверждённая большими значениями метаболического эквивалента при проведении нагрузочного теста, по сравнению с исходными значениями (табл. 3). Необходимо указать, что позитивная динамика в отношении ФК стенокардии отмечалась и у больных, принимавших мельдоний, но изменения оказались незначимыми. Необходимость в дополнительном приёме короткодействующих нитратов была достоверно ниже, чем в начале нагрузки, во всех группах за исключением контрольной, и в среднем снизилась более чем на 50%.

Оценка эластичности магистральных артерий была основана на изменениях Сэ (на каротидно-бедренном участке) и См (каротидно-радиальном). Терапия в течение 4 месяцев не оказывала какого-либо значимого влияния на значения Сэ, результаты в группах лечения были сопоставимы с контролем

Таблица 3

Динамика основных клинических, функциональных показателей и эластических свойств магистральных артерий на фоне терапии

Параметры	Контроль		Триметазидин		Мельдоний		Изосорбид динитрат	
	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения
ФВ, %	48,2±7,7	49,4±2,7	43,5±4,1	47,2±3,2	47,5±3,8	50,5±4,3	48,4±5,5	51,1±4,4
ФК	2,4±0,4	2,0±0,6	2,4±0,2	1,8±0,5*	2,5±0,2	2,1±0,7	2,6±0,2	2,2±0,5
Стенокардии								
ФК ХСН	2,2±0,5	2,1±0,7	2,3±0,2	1,8±0,4	2,2±0,4	1,9±0,6	2,1±0,2	1,9±0,3
METS	4,9±0,9	5,2±1,1	5,3±0,5	6,6±0,7*	4,6±0,8	5,5±0,8	4,8±0,4	4,1±0,9
Потребность в нитратах табл./сут	3,2±1,6	2,1±1,2	3,8±0,7	1,3±0,9*	4,6±2,4	1,9±1,3*	4,4±2,1	1,8±1,2*
Сэ, м/с	9,4±0,7	8,9±0,8	9,4±0,6	8,9±0,7	10,5±2,1	9,9±2,4	10,6±1,3	9,1±0,8
См, м/с	9,5±1,2	9,8±1,1	10,1±0,5	10,2±0,7	10,1±1,3	10,3±3,1	9,6±0,8	7,6±0,3*
См/Сэ	1,0±0,09	1,1±0,09	1,1±0,08	1,3±0,15	0,9±0,11	1,1±0,21	0,9±0,09	0,8±0,05
Еэ, тыс. дин	12,6±2,1	11,7±3,1	12,6±1,7	11,2±1,6	14,8±3,1	13,2±2,7	14,6±2,4	11,7±2,3
Ем, тыс. дин	8,67±2,4	8,8±1,9	9,36±1,7	11,4±1,3	9,76±2,6	10,6±3,1	8,9±1,5	5,2±0,5*

Примечания: * – p<0,05 по сравнению с исходными данными в группе.
Сокращения: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; METS – метаболический эквивалент потребления кислорода в МЕ; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Сэ – скорость пульсовой волны по артериям эластического типа; См – скорость пульсовой волны по артериям мышечного типа; Еэ – модуль упругости артерий эластического типа; Ем – модуль упругости артерий мышечного типа.

(табл. 3). Но при оценке влияния на См была выявлена существенная динамика при применении изосорбида динитрата. Снижение См составило 21%, а модуля упругости – 42%, что даже ниже нормальных значений. В остальных группах, включая контрольную, отмечалось недостоверное возрастание данного показателя.

Для оценки эндотелий – зависимой реактивности артерий мышечного типа мы использовали методику, основанную на изменении СПВ в лучевой артерии на фоне РГ. К началу исследования во всех группах имело место снижение данного показателя относительно нормальных значений. За период наблюдения отмечено статистически достоверное улучшение эндотелий – зависимой реактивности только при

лечении триметазидином, снижение СПВ на каротидно-радиальном участке в пробе с РГ к окончанию 4 месяца составило 19,5% против 14,8% вначале, разница составила 32,4% (p<0,05). В группе контроля изменений не наблюдалось, терапия мельдонием влияла позитивно, но не достигала статистической достоверности (табл. 4). Постоянное применение пролонгированных нитратов приводило к значимому ухудшению эндотелий – зависимой вазореактивности, проявившемуся в весьма существенном снижении эндотелий – зависимого ответа артерии на восстановление кровотока после РГ. СПВ снижалась к началу исследования на 14,8%, к окончанию – только на 4,4%, разница составила более 70% (p<0,05). Необходимо указать, что постоянное применение

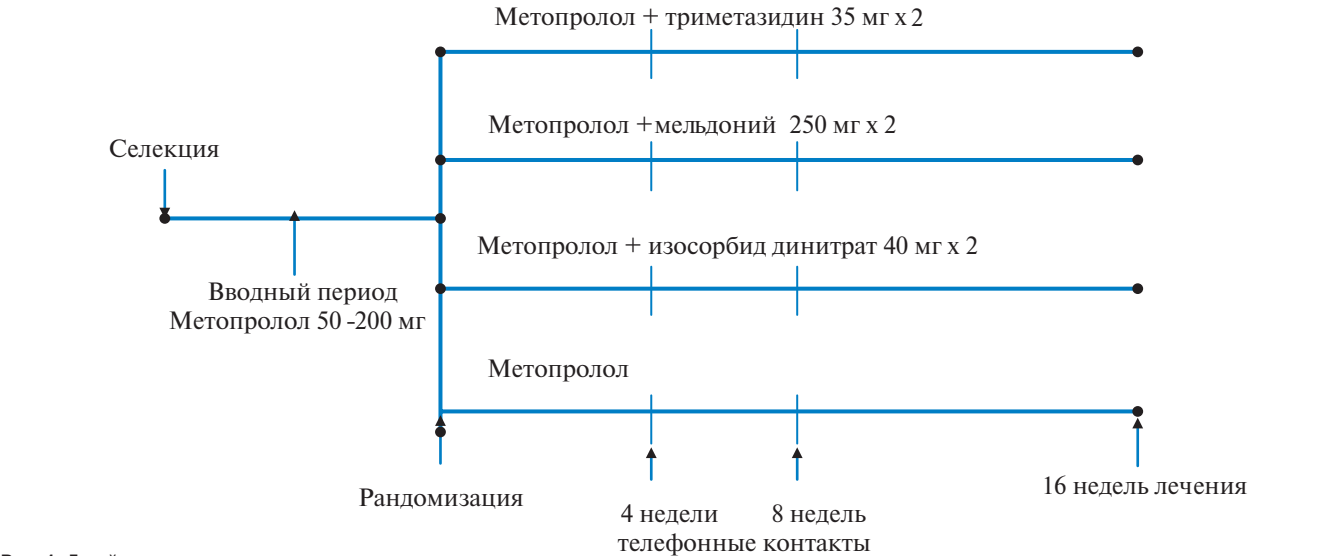


Рис. 1. Дизайн исследования.

Таблица 4

Изменения эндотелий – зависимой реактивности артерий на участке a. carotis – a. radialis

Параметры	Контроль		Триметазидин		Мельдоний		Изосорбид динитрат	
	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения	исходные данные	4 месяца лечения
См, м/с	9,5±1,2	9,8±1,1	10,1±0,5	10,2±0,66	10,1±1,27	10,3±3,1	9,6±0,8	7,6±0,3*
См проба, м/с	8,8±0,9	9,1±1,1	8,4±0,5	8,7±1,07	8,7±0,6	8,9±1,1	8,5±0,5	7,1±0,4*
% снижения См в пробе с РГ ¹	14,7	14,8	15,4	19,5*	16,4	18,1	14,8	4,4*
Кол-во парадоксальных реакций/%	2/13,3	2/13,3	3/14,3	1/4,8	2/11,1	0/0	2/10,0	4/20,0

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными; ¹ – вследствие асимметричного распределения данного показателя учитывалась медиана.

Сокращения: См – скорость пульсовой волны по артериям мышечного типа; РГ – реактивная гиперемия.

изосорбида динитрата, несмотря на выраженное снижение тонуса артерий, не сказалось на частоте парадоксальных реакций, проявившихся в возрастании См на фоне РГ и, более того, – наблюдалась даже тенденция к их увеличению.

Триметазидин, будучи метаболическим миокардиальным цитопротектором, достаточно давно применяется в качестве антиангинального препарата. Эффективность его имеет высокую доказательную базу, но используется он как дополнительное средство для усиления действия β -адреноблокаторов, чаще – пролонгированных нитратов. В результате улучшение показателей толерантности к физическим нагрузкам, снижение тяжести стенокардии, выраженности ХСН, полученные в нашей работе, выглядят вполне логичными и были сходны с литературными данными [4].

Отсутствие какого – либо значимого влияния терапии в исследовании на показатели упругости артерий мышечного типа объясняется, прежде всего, тем, что Сэ и Еэ при нормальных цифрах АД являются весьма консервативными показателями. Необходимо отметить, что достижение достоверных изменений Сэ и Еэ, даже у препаратов с более выраженными сосудистыми влияниями, чем у выбранных в нашем исследовании, требует куда более долгого периода применения. В частности, доказанная эффективность в отношении Сэ имеется у статинов. Нам удалось получить статистически значимую разницу при лечении аторва- и симвастатином только к концу 6 месяцев лечения при условии, что препараты назначались на «чистом фоне» [8].

СПВ для артерий мышечного типа достоверно изменилась только в группе, получавшей пролонгированные нитраты. Данный эффект был вполне ожидаем, но См и Ем снизились ниже нормальных значений, характерных для данной возрастной группы. Тонус артерий мышечного типа при лечении триметазидином и мельдонием не изменялся и соответствовал результатам в контроле.

Оценка эндотелий – зависимой реактивности артерий в нашем исследовании показала наиболее

выраженные отличия. Применение триметазидина приводило к существенному улучшению ответа артерии на усиление кровотока в пробе с РГ, к окончанию 4-го месяца терапии наблюдалась нормализация данного показателя. Существенное ухудшение эндотелий – зависимого ответа артерий при лечении пролонгированными нитратами объясняется чрезмерным снижением тонуса артериальной стенки. См к окончанию наблюдения находилась ниже нормальных значений и поэтому не изменялась в ответ на пробу с РГ. Однако это не сказалось на частоте парадоксальных ответов артерии, проявившихся в возрастании СПВ в пробе, – более того, количество подобных реакций даже возрастало.

Известно, что структурообразующий слой эндотелия артерий формирует внутреннюю трубку и является инициатором вазомоторной функции. Именно эндотелий, путём синтеза и секреции гуморальных медиаторов отвечает за синхронность периодов дилатации и констрикции гладкомышечных клеток, окружающих эндотелиальный монослой. Чередующиеся циклические периоды расслабления и сокращения мышечного слоя сосуда осуществляют одностороннее перемещение тока крови – таким образом, осуществляется работа перистальтического насоса. Оксид азота (NO) является эндотелиальным медиатором, отвечающим за процесс вазодилатации. Эндотелин, ещё один медиатор, секретируемый клетками эндотелия, в отсутствие NO вызывает умеренную вазоконстрикцию. Равновесие между эндотелий – зависимыми периодами расслабления и сокращения гладкомышечных клеток артерий – обязательное условие нормального функционирования насоса, но оно может нарушаться вследствие различных заболеваний, либо в результате применения медикаментозных средств, осуществляющих свое влияние путём воздействия на синтез гуморальных медиаторов. Вне зависимости, что будет преобладать – констрикция (например, при артериальной гипертензии) или дилатация (шоковые состояния) – работа перистальтического насоса будет нарушена [9].

Под эндотелий — зависимыми процессами очень часто понимают именно возможность артерий мышечного типа дилатироваться в ответ на внешние раздражители. Но период последующего сокращения не менее важен, именно циклическое, волнообразное сокращение гладкомышечных клеток отвечает за перемещение тока крови к периферии. Нитраты осуществляют своё действие активируя синтез NO эндотелием, что приводит к снижению тонуса артерий мышечного типа. В нашем исследовании постоянное применение изосорбида динитрата привело к значимому снижению $См$ и, как следствие, к существенному нивелированию эндотелий — зависимого ответа артерии в пробе с РГ в результате уже существующего низкого тонуса сосудистой стенки. Можно предположить, что функция перистальтического насоса в данном случае будет нарушена, а одно только увеличение просвета сосуда не приведёт к перемещению крови в заданном направлении. Возможно, именно с этим связано отсутствие значимых влияний нитратов на прогноз у больных стабильной стенокардией, несмотря на то, что нитраты продолжают являться классическими антиангинальными препаратами.

Положительная динамика со стороны функции эндотелия в группе триметазидина не может быть объяснена прямыми влияниями препарата на эндотелиальный слой. Более того, учитывая известный механизм действия триметазидина, подобные эффекты выглядят не убедительно. Антиишемическое действие препарата осуществляется путём усиления анаэробного метаболизма в кардиомиоцитах ишемизированных участков миокарда, что благоприятно влияет на трофические процессы в условиях хронической гипоксии. Триметазидин, являясь метаболическим миокардиальным цитопротектором, не влияет на параметры гемодинамики. Он эффективно используется в комбинации с другими антиангинальными препаратами, проявляя синергические защитные эффекты. Известно, что добавление триметазидина к бета-адреноблокаторам приводит к достоверно более выраженному антианги-

нальному эффекту, чем добавление длительно действующего нитрата [10]. Препарат увеличивает коронарный резерв, способствуя предупреждению последствий ишемии, снижает частоту приступов стенокардии, улучшает сократительную функцию миокарда у больных ИБС, повышает толерантность к физической нагрузке [11–13]. Более того, имеются данные, что применение триметазидина у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии может сказываться не только на улучшении качества жизни. В процессе четырехлетнего наблюдения в группе пациентов, получавших Предуктал, показатель общей смертности был на 56% ниже, чем в группе контроля. Таким образом, можно говорить о том, что миокардиальный цитопротектор Предуктал является препаратом, снижающим риск развития сердечно-сосудистых исходов [14].

Позитивные влияния на функцию эндотелия, которые были выявлены в ходе нашего исследования, скорее всего, являются опосредованной реакцией в ответ на увеличенный метаболический эквивалент потребления кислорода и возрастание толерантности к физическим нагрузкам. Кроме того, у пациентов достоверно снижалась тяжесть ХСН, которая является частой причиной эндотелиальной дисфункции.

Заключение

1. Применение триметазидина (Предуктала МВ), в сочетании с традиционной антиангинальной терапией сопровождается достоверным улучшением эндотелий — зависимой реактивности артерий мышечного типа у пациентов со стабильной стенокардией и ХСН.

2. Пролонгированные нитраты, снижая тонус артерий мышечного типа, негативно влияют на эндотелий — зависимый ответ артерии в пробе с реактивной гиперемией.

3. Учитывая положительное влияние на эндотелиальную функцию и отсутствие прямых влияний на тонус артерий у больных стабильной стенокардией, осложнённой ХСН, применение триметазидина выглядит более оправданным, нежели терапия изосорбидом динитратом.

Литература

1. Diagnostics and treatment of a stable angina. In National clinical guidelines. Moscow. 2009. pp. 332–382. Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. В кн. Национальные клинические рекомендации. М. 2009. с. 332–382).
2. Aronov D.M. The Cascade of therapeutic effects statins. Cardiology, 2004; 10:85–94. Russian (Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология, 2004; 10:85–94).
3. Kochkina M.S., Zatejshchikov D.A., Sidorenko B.F. Measurement of stiffness of arteries and its clinical value. Cardiology, 2005; 1:63–71. Russian (Кочкина М.С., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.Ф. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. Кардиология, 2005; 1:63–71).
4. Asmar R. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity Clinical Applications. France, Paris 1999; 167 p.
5. Lopatin Y.M., Ilyukhin O.V., Ilyukhin M.V. et al. Elasticity of arteries and pulse wave velocity at patients with a chronic heart failure of a various etiology. J. Heart Failure, 2004; 4:130–131. Russian (Лопатин Ю.М., Илюхин О.В., Илюхина М.В. и др. Эластичность артерий и скорость пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. Журнал сердечная недостаточность, 2004; 4:130–131).
6. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement (Validation and Clinical Application Studies). Hypertension. 1995; 26:485–490.
7. Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L., et al. Pulse wave velocity in an estimation of endothelial dysfunction at patients with a chronic heart failure of an ischemic etiology. J. Heart Failure 2005; 1:16–18. Russian (Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Журнал сердечная недостаточность 2005; 1:16–18).
8. Ilyukhin O.V., Kalganova E.L., Babkin A.A. et al. Change of elastic properties of the main arteries at sick of an coronary artery disease against therapy atorvastatine and simvastatine. Cardiology, 2005; 12:31–34. Russian (Илюхин О.В., Калганова Е.Л., Бабкин А.А. и др. Изменения упругих свойств магистральных артерий у больных

- ишемической болезнью сердца на фоне терапии аторвастатином и симвастатином. Кардиология, 2005;12:31–34).
9. Titov V.N. Bases of pathogenetic classification of forms of an arterial hypertonia. Russ J Cardiol, 2009; 2:79–95. Russian (Титов В.Н. Основы патогенетической классификации форм артериальной гипертензии. Российский кардиологический журнал, 2009;2:79–95).
 10. Oganov R.G., Glezer M.G., Deev A.D. on behalf of the study participants. Program for Detection of Patients With Ineffective Therapy With b-Adrenoblockers and Comparative Assessment of Efficacy of Addition of Trimetazidine MB or Isosorbide Dinitrate in Stable Angina. ResultsofaRussianStudyParallel. Cardiology 2007;3: 4–13. Russian (Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени участников исследования. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбид динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007;3:4–13).
 11. Vasjuk J.A, Shalnova S.A., Shkolnik E. L. et al. Research PRIMA: trimetazidine in treatment of patients with a stable angina pectoris after a myocardial infarction. Cardiology, 2008; 48:10–13. Russian (Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л. и др. Исследование PRIMA: триметазидин в лечении пациентов со стабильной стенокардией после инфаркта миокарда. Кардиология, 2008;48:10–13).
 12. Vasjuk J.A, Yushchuk E.N, Shkolnik E. L. et al. Comparative research of efficiency trimetazidine MB and 3 (2,2,2-trimetilgidrazinija) a dihydrate propionate at a chronic heart failure. Therapeutic archive, 2007; 2:51–57. Russian (Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Школьник Е.Л. и др. Сравнительное исследование эффективности триметазидина МВ и 3- (2,2,2-триметилгидразиния) пропионата дигидрата при хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив, 2007;2:51–57).
 13. Karpov J.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Result of a clinical stage of national program ПРЕМЬЕРА. Progress in cardiology, 2006; 2:12–16. Russian (Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА. Прогресс в кардиологии, 2006;2:12–16).
 14. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta M.A. et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Willa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. J. Cardiovasc. Pharmacol., 2007; 50:585–589.

Comparative assessment of large artery elasticity in patients with stable angina receiving metabolic therapy

Ilukhin O.V.¹, Tarasov D.L.², Prom A.K.², Kalganova E.L.³, Termisultanova T.Kh.^{1,2}, Ilukhina M.V.⁴

Aim. To assess the effects of metabolic therapy, administered together with standard antianginal treatment, on large artery elasticity and endothelium-dependent vasodilation in patients with stable angina and subsequent heart failure.

Material and methods. The study included 74 patients with coronary heart disease (CHD), stable angina of II–III Functional Class (FC), and FC II–III chronic heart failure (CHF). In the main group, standard antianginal treatment was combined with metabolic therapy (trimetazidine, trimethylhydrazinium propionate, and isosorbide dinitrate) for 4 months; the control group received standard treatment only.

Results. The four-month metabolic therapy failed to substantially improve the pulse wave velocity (PWV) in elastic arteries. In muscular arteries, PWV significantly decreased during the treatment with isosorbide dinitrate, which negatively affected endothelium-dependent vasodilation of radial arteries. However, trimetazidine treatment was associated with a significant improvement in endothelial function, as well as with a significant reduction in anginal FC and a substantial improvement in exercise capacity.

Trimethylhydrazinium propionate therapy was linked to non-significant positive dynamics of these parameters.

Conclusion. In stable angina patients, the combination of trimetazidine and standard antianginal therapy was associated with a significant improvement in endothelium-dependent vasodilation of muscular arteries. Considering its positive impact on endothelial function and the absence of direct effects on arterial tonus in stable angina, trimetazidine therapy was more effective than isosorbide dinitrate treatment.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 24–30

Key words: Pulse wave velocity, endothelium-dependent arterial reactivity, trimetazidine, endothelial function.

Volgograd State Medical University¹, Volgograd; Volgograd Region Clinical Cardiology Centre², Volgograd; Clinical Polyclinic No. 12³, Volgograd; Volgograd Region Clinical Hospital No. 1⁴, Volgograd, Russia.

СЕРДЕЧНЫЙ БЕЛОК, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Каштанова Е. В.¹, Воевода М. И.¹, Куимов А. Д.², Полонская Я. В.¹, Ложкина Н. Г.², Рагино Ю. И.¹

Цель. Сравнительно изучить у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включая инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию (НС), уровни сердечного белка, связывающего жирные кислоты (кардиоБСЖК) в крови, используя иммуноферментный и экспресс-методы его определения.

Материал и методы. В исследование было включено 250 пациентов с ОКС: 166 человек с ИМ и 84 человека с НС. У всех пациентов в 1-е и 10-е сутки заболевания забирали кровь из вены для биохимических исследований, включающих определение тропонина I методом иммуноферментного анализа (ИФА), КФК-МВ фотометрическим методом и кардиоБСЖК двумя методами: количественно, методом ИФА с использованием тест-системы БСЖК-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) и качественно – иммунохроматографическим экспресс-тестом (НПО «БиоТест», Россия).

Результаты. Обнаружено, что уровень в крови кардиоБСЖК у мужчин в 1 сутки ИМ значительно выше, чем у женщин, и выше, чем у мужчин в 1 сутки НС. Данный показатель значимо коррелирует с наличием ИМ, в том числе Q-позитивным, с другими биомаркерами ОКС – тропонином I и КФК-МВ, а также с некоторыми воспалительными биомаркерами.

Заключение. КардиоБСЖК является значимым и чувствительным биомаркером повреждения миокарда и развития ОКС. Иммунохроматографический экспресс-тест кардиоБСЖК качественно «положительно» определяет этот показатель сыворотки крови при концентрации более низкой, чем 15 нг/мл.

Ключевые слова: сердечный белок, связывающий жирные кислоты, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, иммуноферментный анализ, иммунохроматографический экспресс-тест кардиоБСЖК.

Учреждение Российской академии медицинских наук – Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН (НИИ терапии СО РАМН)¹, Новосибирск; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Росздрава (ГОУ ВПО НГМУ Росздрава)², Новосибирск, Россия.

Каштанова Е. В. – к. м. н., н. с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Воевода М. И. – д. м. н., член-корр. РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН, Куимов А. Д. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Полонская Я. В. – к. м. н., ст. н. с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Ложкина Н. Г. – к. м. н., доцент. кафедры факультетской терапии, Рагино Ю. И.* – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ragino@mail.ru, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1.

Рукопись получена 01.02.2011

Принята к публикации 11.01.2012

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 31-34

Распространенность и смертность от инфаркта миокарда (ИМ), объединенного наряду с нестабильной стенокардией (НС) и внезапной сердечной смертью в термин «острый коронарный синдром» (ОКС), крайне высоки в России и, в частности, в Сибири [1, 2].

При некрозе кардиомиоцитов вследствие нарушения целостности клеточных мембран в интерстициальное пространство и, далее, в кровь высвобождаются структурные белки и другие внутриклеточные макромолекулы. В связи с этим, для лабораторной диагностики ИМ широко используется количественное определение в крови нескольких биомаркеров миокардиального некроза, таких как сердечный тропонин I, фракция МВ креатинфосфокиназы (КФК-МВ), миоглобин, лактатдегидрогеназа и другие [3–5]. Определение тропонина I в крови успешно позволяет выявлять некроз кардиомиоцитов, однако только через 6–8 часов от начала заболевания. Использование же с этой целью определения миоглобина в крови, уровень которого при ИМ повышается уже с первых часов заболевания, ограничено его низкой специфичностью в отношении кардиомиоцитов [3, 4].

Одним из относительно новых биомаркеров ранней диагностики инфаркта миокарда является сердечный белок, связывающий жирные кислоты – кардиоБСЖК (основной энергетический субстрат кардиомиоцитов), который обладает рядом преимуществ. Во-первых, он высоко кардиоспецифичен вследствие максимальной концентрации его в кардиомиоцитах (0,5 мг/г). Во-вто-

рых, кардиоБСЖК, в отличие от других биомаркеров острого ИМ, имеет низкий молекулярный вес (15 кДа), свободно расположен в цитоплазме кардиомиоцитов и при их некрозе быстро попадает в кровоток [6, 7]. У пациентов с ИМ можно определить диагностически значимое повышение уровня кардиоБСЖК уже через 2–3 ч после развития клинических симптомов заболевания. В работах, посвященных изучению кардиоБСЖК при ОКС была показана его высокая диагностическая значимость в первые часы после появления признаков заболевания [8–11]. Проведенные исследования позволили Американской ассоциации сердца и Национального общества клинических биохимиков США рекомендовать кардиоБСЖК как наиболее перспективный ранний специфический биомаркер некроза миокарда [4, 5].

В иммуноферментных тест-системах (НПО «Иммунотех», ELISAs «НВТ» и др.) для количественного определения в сыворотке/плазме крови кардиоБСЖК указываются пороговые уровни для диагностики ИМ – 25–30 нг/мл [3, 5, 8]. Разработан также иммунохроматографический качественный экспресс-тест для определения кардиоБСЖК в цельной крови, в котором указан пороговый уровень для диагностики ИМ – 15 нг/мл [12].

Цель нашего исследования – сравнительное изучение уровней кардиоБСЖК в крови пациентов с ОКС, включая ИМ и НС, с использованием иммуноферментного и экспресс – методов для его определения.

Таблица 1

Концентрация кардиоБСЖК, тропонин I и КФК-МВ в сыворотке крови у пациентов с ОКС

Показатели	Группы пациентов	Инфаркт миокарда		Нестабильная стенокардия	
		1 сутки	10 суток	1 сутки	10 суток
КардиоБСЖК, нг/мл	Вся группа	2,1±0,3*	0,6±0,1*	1,0±0,2	0,3±0,1
	Мужчины	2,4±0,4*	0,6±0,2*	0,9±0,3	0,3±0,1
	Женщины	1,3±0,4	0,6±0,1*	1,3±0,4	0,2±0,1
Тропонин I, нг/мл	Вся группа	119,2±15,6*	113,7±14,0*	32,8±6,0	25,8±5,1
	Мужчины	108,6±12,3*	106,1±12,9*	32,8±6,1	25,8±3,0
	Женщины	145,9±30,6*	118,9±21,0*	40,5±7,6	31,7±5,6
КФК-МВ, ЕД/л	Вся группа	674,8±91,9*	708,8±83,6*	166,0±23,2	151,5±17,7
	Мужчины	656,3±87,3*	688,8±94,4*	181,4±29,9	163,0±24,1
	Женщины	717,8±95,6*	718,6±91,2*	118,1±12,6	105,7±12,7

Примечание: данные представлены как $M \pm \sigma$; * – $p < 0,05$ в сравнении с нестабильной стенокардией; # – $p < 0,05$ в сравнении с женщинами.

Сокращения: кардиоБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты, КФК-МВ – фракция МВ креатинфосфокиназы.

Материал и методы исследования

Исследование было проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИ терапии СО РАМН и ГОУ ВПО НГМУ Росздрава. Проведение исследования было одобрено Этическими комитетами обоих учреждений (протоколы № 12 от 19.03.2009 г и № 9 от 20.04.2009 г). Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование было включено 250 пациентов с ОКС (средний возраст – $59,1 \pm 6,1$ лет) – жителей Сибирского региона, в том числе 166 человек с ИМ (117 мужчин и 49 женщин) и 84 человека с НС (58 мужчин и 26 женщин). Средний возраст мужчин был $56,2 \pm 5,2$ лет, женщин – $62,1 \pm 5,3$ лет. Диагноз ИМ устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000 г), включающих: а) типичный болевой приступ, б) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях с характерной для острого ИМ эволюцией (высокоамплитудный Т, отрицательный Т, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR), в) динамические изменения в уровне ферментов (КФК-МВ, тропонин I, миоглобин). У мужчин ИМ с зубцом Q был диагностирован в 73% случаев, без зубца Q – у 27% пациентов, у женщин – у 71% и 29% пациенток, соответственно. У мужчин трансмуральный ИМ был диагностирован у 31% пациентов, крупноочаговый – у 47%, мелкоочаговый – у 22% пациентов, а у женщин – у 25%, 53% и 22% пациентов, соответственно.

У всех пациентов 2 раза (в 1-е и 10-е сутки заболевания) утром натощак забирали кровь из вены и получали сыворотку крови для биохимических исследований, включающих определение таких биомаркеров ОКС, как тропонин I, КФК-МВ и кардиоБСЖК. Тропонин I определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе MULTISCAN (Labsystem) с использованием тест-системы ELISAs

(Biomerica). КФК-МВ определяли фотометрическим методом на Фотометре 5010–1 с использованием стандартных реактивов Biocon (Fluitest, Германия). КардиоБСЖК определяли двумя методами: 1) количественно, методом ИФА с использованием тест-системы БСЖК-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия), указывающей пороговый уровень для диагностики ИМ – 0,5 нг/мл; 2) качественно, иммунохроматографическим экспресс-тестом (НПО «БиоТест», Россия) для определения кардиоБСЖК в цельной крови, указывающим пороговый уровень для диагностики ИМ – 15 нг/мл. Во втором случае использовалась не цельная кровь, согласно инструкции к тесту, а также сыворотка крови.

Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программы SPSS for Windows с применением корреляционного, линейного регрессионного и One-Way ANOVA анализов с использованием критерия Даннета для множественного сравнения. Критерием достоверности считался $p < 0,05$. Все результаты представлены как $M \pm \sigma$.

Результаты и обсуждение

Как отмечено выше, в часто используемых иммуноферментных тест-системах (например, НПО «Иммунотех», ELISAs «НВТ» и др.) для количественного определения в сыворотке/плазме крови кардиоБСЖК указываются пороговые уровни для диагностики ИМ – 25–30 нг/мл [3, 5, 8]. В нашем исследовании для определения в сыворотке крови данного биомаркера мы использовали тест-систему БСЖК-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия), указывающую более низкий пороговый уровень для диагностики ИМ – всего 0,5 нг/мл.

Согласно данным таблицы 1, у пациентов с ИМ уровень кардиоБСЖК в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания был в 2,1 выше, чем у пациентов с НС. У мужчин с ИМ этот показатель в 1-е сутки заболевания был выше в 2,7 раза, чем у мужчин с НС. У женщин подобного различия в 1-е сутки заболевания

не выявлено. Кроме того, у мужчин концентрация кардиоБСЖК в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания была выше, чем у женщин в 1,8 раза. На 10-е сутки заболевания у пациентов всей группы ИМ, а также у мужчин с ИМ и у женщин с ИМ этот показатель был выше в 2,0, 2,0 и 3,0 раза, соответственно, чем аналогичный на 10-е сутки в группах больных с НС. Полученные результаты не противоречат данным других исследований. Так, согласно опубликованным результатам [8, 9], у больных с острым ИМ уровень в крови кардиоБСЖК намного выше, чем у больных с НС.

Обращает на себя внимание лишь тот факт, что у женщин подобного различия в 1-е сутки заболевания не выявлено, а у мужчин концентрация кардиоБСЖК в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания была выше, чем у женщин. Это может быть связано с более выраженной массой миокарда у мужчин по сравнению с женщинами. Теоретические гипотезы по этому факту опубликованы ранее [7, 9].

В отношении других исследованных биомаркеров ОКС можно отметить следующее. Концентрация тропонина I в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания у пациентов всей группы ИМ, а также у мужчин с ИМ и у женщин с ИМ была выше в 3,6, 3,3 и 3,6 раза, соответственно, нежели таковая в 1-е сутки при НС. Концентрация КФК-МВ в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания у пациентов всей группы ИМ, а также у мужчин с ИМ и у женщин с ИМ была выше в 4,1, 3,6 и 6,1 раза, соответственно, нежели таковая в 1-е сутки НС. Полученные результаты также не противоречат данным других исследований [3, 5].

У 64 пациентов с ОКС, в том числе у 48 пациентов с ИМ (24 мужчины и 24 женщины) и у 16 пациентов с НС (8 мужчин и 8 женщин) только в 1-е сутки заболевания мы также определяли уровень кардиоБСЖК с помощью иммунохроматографического экспресс-теста.

Согласно данным таблицы 2, у пациентов с ИМ и НС и с положительным результатом экспресс-теста кардиоБСЖК, концентрации последнего в сыворотке крови, измеренные методом ИФА, были выше в 22,6 и 38,6 раза, соответственно, чем у пациентов с отрицательным результатом экспресс-теста кардиоБСЖК.

В дополнение к основным задачам исследования по результатам нескольких серий проб мы пришли к выводу, что вне зависимости от заболевания (ИМ или НС) и от пола (мужчины или женщины) результат экспресс-теста кардиоБСЖК в сыворотке крови был положительным при уровне концентрации кардиоБСЖК в сыворотке крови, измеренной методом ИФА, — выше 5,0 нг/мл.

Для проведения корреляционного анализа с учетом доминирующего непараметрического распределения значений исследуемых показателей мы исполь-

Таблица 2
Содержание кардиоБСЖК в сыворотке крови, измеренное иммуноферментным и экспресс-методами, у пациентов с ОКС

Группы пациентов	Экспресс-тест кардиоБСЖК	КардиоБСЖК (метод ИФА) нг/мл
С инфарктом миокарда (n=48)	Положительный (n=28)	11,3±6,0*
	Отрицательный (n=20)	0,5±0,5
С нестабильной стенокардией (n=16)	Положительный (n=6)	11,6± 6,0*
	Отрицательный (n=10)	0,3±0,2

Примечание: данные представлены как $M \pm \sigma$; * – $p < 0,05$ в сравнении с отрицательным результатом экспресс-теста кардиоБСЖК.

Сокращения: кардиоБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; ИФА – иммуноферментный анализ.

зовали критерий Спирмена. Во-первых, мы выявили сильные значимые корреляционные связи (коэффициент корреляции Спирмена, $r=0,795$, $p < 0,01$) между повышенным содержанием кардиоБСЖК в сыворотке крови, определенным методом ИФА и наличием положительного результата экспресс-теста биомаркера. Во-вторых, мы обнаружили значимые ($p < 0,01$) корреляционные связи концентрации кардиоБСЖК в сыворотке крови с наличием ИМ ($r=0,232$), в том числе Q-позитивного ИМ ($r=0,339$), с возрастом ($r=0,252$), с другими биомаркерами ОКС – с тропонином I ($r=0,311$), с КФК-МВ ($r=0,297$), а также с некоторыми, зачастую характерными для ОКС биомаркерами воспаления [10] – такими, как высоко чувствительный С-реактивный протеин (вчСРП, $r=0,261$), интерлейкин 6 (ИЛ-6, $r=0,283$) и ИЛ-8 ($r=0,237$). Корреляционных связей кардиоБСЖК с распространенностью и локализацией ИМ нами выявлено не было.

Таким образом, при сравнительном исследовании в сыворотке крови одного из относительно новых биомаркеров острого коронарного синдрома – кардиоБСЖК – мы можем констатировать, что этот показатель у мужчин в 1-е сутки инфаркта миокарда значительно выше, чем у женщин и чем у мужчин с нестабильной стенокардией в 1-е сутки; этот показатель значимо коррелирует с наличием инфаркта миокарда, в том числе Q-позитивного, с другими биомаркерами острого коронарного синдрома – тропонином I и КФК-МВ, а также с некоторыми воспалительными биомаркерами (вчСРП, ИЛ-6, ИЛ-8); иммунохроматографический экспресс-тест кардиоБСЖК достоверно качественно «положительно» определяет этот показатель не только в цельной крови при уровне кардиоБСЖК >15 нг/мл, но и в сыворотке крови при более низких концентрациях.

В целом, результаты нашего исследования подтверждают сложившееся в последние годы мнение о кардиоБСЖК как о перспективном, значимом и чувствительном биомаркере повреждения миокарда и развития острого коронарного синдрома [3–5, 11].

Литература

1. Gafarov V.V., Blaginina M.Yu. Mortality from acute myocardial infarction. (Epidemiological study on the basis of WHO programs "Register of Acute Myocardial Infarction", MONICA). *Cardiology*, 2005; 5: 49–51. Russian (Гафаров В.В., Благинина М.Ю. Смертность от острого инфаркта миокарда. (Эпидемиологическое исследование на основе программ ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», МОНИКА). *Кардиология*, 2005; 5: 49–51).
2. Oschepkova E.V. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001–2006 and ways to reduce it. *Cardiology*, 2009; 2: 67–72. Russian (Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология*, 2009; 2: 67–72).
3. McCann C.J., Glover B.M., Menown I.B. et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur. Heart J.*, 2008; 29 (23): 2827–2828.
4. Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L. et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2007; 115: 356–375.
5. Orak M., Ustundag M., Guloglu C. et al. The role of the heart-type fatty acid binding protein in the early diagnosis of acute coronary syndrome and its comparison with troponin I and creatine kinase-MB isoform. *Am. J. Emerg. Med.*, 2010; 28 (8): 891–896.
6. Erlikh A.D., Katrukha A.G., Trifonov I.F. et al. Acute coronary syndrome without ST segment elevation on ECG. Prognostic value of determination of cardiac form of the fatty acid binding protein. The results of the 12-month follow-up. *Cardiology*, 2005; 5: 13–21. Russian (Эрлих А.Д., Катруха А.Г., Трифонов И.Ф. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ. Прогностическое значение определения сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты. Результаты 12-месячного наблюдения. *Кардиология*, 2005; 5: 13–21).
7. Storch J., McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *J. Lipid Res.*, 2009; 50: 126–131.
8. Andryukov B.G., Gelman E.A., Gabasova T.V. et al. Blood level of fatty acid binding protein in the first hours after acute myocardial ischemia after a successful thrombolysis: prediction and riskometriya complications. *Basic Research*, 2008; 2: 15–17. Russian (Андрюков Б.Г., Гельман Е.А., Габасова Т.В. и др. Уровень в крови белка, связывающего жирные кислоты, в первые часы после острой ишемии миокарда после проведения успешного тромболизиса: прогноз и рискометрия осложнений. *Фундаментальные исследования*, 2008; 2: 15–17).
9. Bruins Slot M.H., Reitsma J.B., Rutten F.H. et al. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2010; 96 (24): 1957–1963.
10. Glatz J.F.C., Van der Voort D., Hermens W.T. Fatty Acid-binding protein as the Earliest Available Plasma Marker of Acute Myocardial Injury. *J. Clinical Ligand Assay*, 2002; 25: 167–177.
11. Gururajan P., Gurumurthy P., Nayar P. et al. Heart fatty acid binding protein (H-FABP) as a diagnostic biomarker in patients with acute coronary syndrome. *Heart Lung Circ.*, 2010; 19 (11): 660–664.
12. Zyryanova A.V., Yarkhno N.N., Nikolaev K.Yu. Efficiency of immunochromatographic method for cardiac fatty acid binding protein determination in the early differential diagnostic of acute coronary syndrome. *Blood circulation pathology and cardial surgery*, 2010; 4: 12–16. Russian (Зырянова А.В., Ярохно Н.Н., Николаев К.Ю. Эффективность иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, при ранней дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома. *Патология кровообращения и кардиохирургия*, 2010; 4: 12–16).

Heart-type fatty acid binding protein in acute coronary syndrome

Kashtanova E. V.¹, Voevoda M. I.¹, Kuimov A. D.², Polonskaya Ya. V.¹, Lozhkina N. G.², Ragino Yu. I.¹

Aim. To compare the serum levels of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), measured with immune-enzyme assay and immunochromatography express test system, in patients with acute coronary syndrome (ACS), such as myocardial infarction (MI) and unstable angina (UA).

Material and methods. The study included 250 ACS patients: 166 with MI and 84 with UA. At Days 1 and 10 of ACS, serum levels of troponin I (immune-enzyme assay), creatine kinase-MB (CK-MB; photometry), and H-FABP (quantitative measurement with immune-enzyme assay, H-FABP-IEA-BEST test system, Vector-Best, Russia; qualitative measurement with immunochromatography express test system, BioTest, Russia) were assessed in all participants.

Results. At Day 1, serum H-FABP levels were substantially higher in men vs. women with MI, and in men with MI vs. men with UA. This parameter significantly correlated with MI diagnosis, including Q-wave MI, with other ACS biomarkers (troponin I and CK-MB), and with selected inflammatory biomarkers.

Conclusion. H-FABP is a significant, sensitive biomarker of myocardial damage and ACS development. Immunochromatography express test system produced qualitatively "positive" results even in serum H-FABP concentrations lower than 15 ng/ml.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 31-34

Key words: Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), acute coronary syndrome, myocardial infarction, immune-enzyme assay, immunochromatography express test system H-FABP.

Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences¹, Novosibirsk;
Novosibirsk State Medical University², Novosibirsk, Russia.

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Епифанов В. Г.¹, Долгих В. Т.²

Цель. Провести сравнительное ретроспективное изучение результатов оказания неотложной медицинской помощи больным с неосложненными приступами фибрилляции предсердий и оценить тактику их ведения на догоспитальном этапе.

Материал и методы. Проанализированы 1200 случаев оказания неотложной медицинской помощи больным с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе. Анализ проводили по картам вызовов бригад скорой помощи, амбулаторным картам поликлиник, историям болезни стационаров. Сравнивали результаты лечения в группах больных, оставленных дома и госпитализированных через 1 ч, 12 ч, 24 ч.

Результаты. Терапия неосложненного приступа фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе малоэффективна в первый час наблюдения. Более чем в 90% случаев приступ аритмии был устранен к концу первых суток независимо от тактики ведения этих пациентов и от примененного антиаритмического препарата. Недостаточное снижение частоты сердечных сокращений на этапе скорой медицинской помощи увеличивает продолжительность приступа фибрилляции предсердий и ведет к росту числа госпитализаций.

Заключение. Тактика оказания медицинской помощи при неосложненных приступах фибрилляции предсердий длительностью до 24 часов на догоспитальном этапе должна быть направлена, в первую очередь, на нормализацию частоты сокращения желудочков. Несостоятельна тактика обязательной

госпитализации больных с некупированным в результате лечения на догоспитальном этапе неосложненным приступом фибрилляции предсердий длительностью до 24 часов при первичном вызове скорой медицинской помощи.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 35-40

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неотложная медицинская помощь, догоспитальный этап.

МУЗ Станция скорой медицинской помощи¹, Омск; ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия², кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Омск, Россия.

Епифанов В. Г. – кандидат медицинских наук, старший врач; Долгих В. Т.* – заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): prof_dolgih@mail.ru, 644043, г. Омск-43, ул. Ленина, 12.

Рукопись получена 15.02.2011

Принята к публикации 11.01.2012

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма [1, 2], встречающееся в практике врача скорой медицинской помощи. Она является причиной приблизительно трети госпитализаций в связи с нарушением ритма сердца [3]. В последние два десятилетия частота госпитализаций пациентов с ФП увеличилась в 2–3 раза [4, 5], что приводит, с одной стороны, к удорожанию их лечения, а с другой — к разработке новых способов оказания неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе [6, 7]. У подавляющего большинства больных с ФП основным заболеванием является артериальная гипертензия (АГ) и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1, 5, 8].

Среди больных с ФП преобладают персистирующие и пароксизмальные формы [3]. На догоспитальном этапе верифицировать форму ФП часто бывает достаточно сложно. Врач скорой помощи имеет дело с приступом ФП у больного и осуществляет его терапию. Медикаментозные методы лечения на догоспитальном этапе остаются основными для большинства больных с ФП, но их применение сопряжено с рядом трудностей. В частности, антиаритмические препараты (ААП), обладающие максимальным купирующим эффектом (Ia и Ic классов), одновременно являются и более опасными в плане возникновения побочных эффектов и осложнений и рекомендуются, главным образом, для госпитального этапа лечения [9].

Лечебный эффект таких доступных препаратов, как новокаинамид и кордарон, довольно низок (38–40%), развивается, как правило, через несколько часов (кордарон). Применение β -блокаторов и антагонистов ионов кальция к быстрому устранению ФП приводит редко, но хорошо замедляет частоту сокращений желудочков (ЧСЖ) [10]. Электроимпульсную терапию, являющуюся самым эффективным способом устранения ФП, на догоспитальном этапе применяют только при осложненных приступах ФП (аритмический шок, кардиогенный отек легких, синдром Морганьи-Адамса-Стокса) вызванных тахиаритмией [11]. Лечебные мероприятия по купированию неосложненного приступа ФП проводят при продолжительности пароксизма не более 48 часов. В этой связи вопросы тактики неотложной помощи больным с ФП в условиях постоянного дефицита времени на этапе оказания скорой медицинской помощи представляются особо актуальными.

Цель работы — провести сравнительное ретроспективное изучение результатов оказания неотложной медицинской помощи больным с неосложненными приступами фибрилляции предсердий и оценить тактику их ведения на догоспитальном этапе.

Материал и методы

Эффективность оказания неотложной медицинской помощи изучали у 1200 больных с неосложненными приступами ФП. Артериальной гипертензией (АГ) страдали 386 больных с ФП,

Таблица 1

Влияние антиаритмической терапии на ЧСС, уровень артериального давления (АД) и частоту дыхания (ЧД) у больных с фибрилляцией предсердий ($M \pm \sigma$)

Показатель	Этап исследования	1 группа ($n=645$)	2 группа ($n=555$)	Критерий Манна-Уитни P_{1-2}
ЧСС, мин ⁻¹	исходный	133±27,4	132±28,3	0,596
	конечный	85±16,4	99±20,6	<0,001
Критерий Вилкоксона p_{1-2}		<0,001	<0,001	
АД _{сис.} , мм рт.ст.	исходный	147±27,5	145±25,8	0,190
	конечный	133±14,9	133±15,6	0,365
Критерий Вилкоксона p_{1-2}		<0,001	<0,001	
АД _{диаст.} , мм рт.ст.	исходный	89±13,6	89±12,9	0,859
	конечный	81±7,4	82±7,9	0,272
Критерий Вилкоксона p_{1-2}		<0,001	<0,001	
ЧД, мин ⁻¹	исходный	17,3±2,6	17,2±2,8	0,282
	конечный	15,5±1,7	15,9±1,8	0,015
Критерий Вилкоксона p_{1-2}		<0,001	<0,001	

398 человек — ишемической болезнью сердца (ИБС), 212 человек — идиопатической (диагноз на догоспитальном этапе не установлен) персистирующей фибрилляцией предсердий (ФПНЭ). Прочие заболевания: алкогольное поражение сердца установлено у 52 пациентов, хроническая обструктивная болезнь легких — у 15 пациентов, хроническая ревматическая болезнь сердца — у 15 больных, тиреотоксическая фибрилляция предсердий — у 37 больных, дилатационная кардиомиопатия — у 12 пациентов. Впервые возникшая фибрилляция предсердий (ВФП) зафиксирована у 91 больного, из них у 73 больных — без выявленного основного заболевания (рис. 1). Из них сформировано 2 группы. В первую группу вошли 645 пациентов — это больные, оставленные после проведения лечения дома и переданные в поликлинику для активного наблюдения участ-

ковым врачом. Во вторую группу — группу больных, госпитализированных после оказания медицинской помощи, — вошло 555 пациентов (табл. 1). Группы оказались сопоставимы по исходным клиническим и гемодинамическим показателям.

Анализ эффективности купирования ФП проводили по картам вызовов бригад скорой помощи, амбулаторным картам поликлиник, историям болезни лечебно-профилактических учреждений. Продолжительность отдельного эпизода ФП колебалась от 30 мин до 20 часов, а длительность «аритмического анамнеза» — от 2–3 месяцев до 30 лет. Средний возраст пациентов составлял $68,3 \pm 10,95$ лет ($M \pm \sigma$).

Больные предъявляли жалобы на учащенное сердцебиение, слабость, боли в области сердца и головную боль. Критериями исключения из анализа явились: осложнения приступа аритмии, требовавшие немедленной электрической кардиоверсии (аритмический шок, кардиогенный отек легких, синдром Морганьи-Адамса-Стокса, вызванные тахикардией); наличие синдрома предвозбуждения на ЭКГ.

Антиаритмическую терапию (ААТ) в обеих группах проводили антиаритмическими препаратами, включенными в «Стандарты медицинской помощи для скорой медицинской помощи» [12]. Для купирования приступа ФП использовали (табл. 2) внутривенное введение кордарона (амиодарон, «КРКА») в дозе 5 мг/кг, новокаинамида (прокаинамид, «Органика») в дозе 0,5–1,0 г, верапамила («Алкалоид») — 5–10 мг (в среднем 0,1 мг/кг), дигоксина 0,25 мг («Никомед») [12, 13]. Антиаритмики применялись на фоне предварительного введения 10 мл панангина («Gedeon Richter»). Действие препаратов оценивали в течение 50–70 мин (в среднем, в течение $64,1 \pm 3,2$ мин). Проводили электрокардиографический контроль и регистрацию артериального давления (АД) в течение всего периода наблюдения.

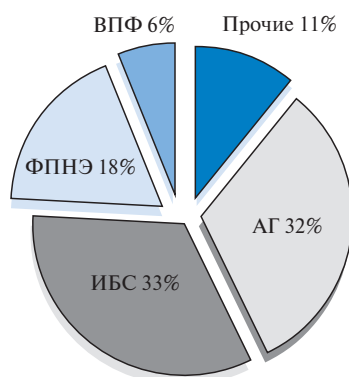


Рис. 1. Распределение больных с ФП по основному заболеванию.

Сокращения: ФПНЭ — фибрилляция предсердий неустановленной этиологии, ВПФ — впервые возникшая фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Проведенная антиаритмическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий ($M \pm \sigma$)

Антиаритмические препараты	1 группа (n=645)	2 группа (n=555)	Критерий Фишера	χ^2 p_{1-2}
Кордарон	197	299	<0,001	<0,001
Верапамил	129	79	0,028	
Новокаинамид	78	33	0,001	
Дигоксин	81	66	0,793	
Не вводился	160	78	0,001	

Таблица 3

Влияние антиаритмической терапии на время купирования приступа у больных с фибрилляцией предсердий ($M \pm \sigma$)

Группы	Ритм восстановлен	до 1 ч	к 12 ч	к 24 ч	Среднее время (LQ-Me-UQ)
1-я группа (n=645)		232	524	610	1,0–2,5–8,0
%		35,97%	81,24%	94,57%	
2-я группа (n=555)		28	419	503	4,0–7,0–11,0
%		5,04%	75,49%	90,63%	
Критерий Фишера p_{1-2}		<0,0001	0,407	0,616	
Критерий Кокса p_{1-2}					<0,001

Поскольку распределение вызовов бригад скорой медицинской помощи в силу специфики работы последней носит случайный характер, это дает основание считать выборку случайной, а исследование – контролируемым и рандомизированным. Контрольные точки исследования – 1 час (период пребывания на вызове и наблюдения за больным), 12 часов, 24 часа. Все значения представлены в виде средней $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Среднее время купирования приступа представлено в виде «нижний квартиль – медиана – верхний квартиль» ($LQ-M_e-UQ$). Статистическая обработка результатов проведена с использованием критериев Манна-Уитни, Вилкоксона, χ^2 , двустороннего точного критерия Фишера. Использовали методы анализа выживаемости – F-критерий Кокса, метод регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Величина доверительного интервала, который принят за статистически достоверный в данном исследовании, 95% (уровень значимости p принят равным 0,05). Статистический анализ осуществлялся с помощью программ BioStat 2008 v. 5.2.5 (AnalystSoft), STATISTICA v. 8.0 (StatSoft, Inc.), табличного процессора Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В обеих группах, несмотря на некоторое отличие по использованным антиаритмическим препаратам (ААП), после антиаритмической терапии наблюдалось отчетливое, практически одинаковое улучшение клинических показателей (табл. 1 и 2). Снижение ЧСС в 1-й группе оказалось более выраженным ($p < 0,001$).

В течение первого часа наблюдения за больными ритм был восстановлен в 35,97% случаев среди пациентов 1-й группы и в 5,04% случаев среди пациентов 2-й группы. К 12-му часу наблюдения приступ ФП был купирован у 81,24% больных первой группы и у 75,49% больных второй группы. К 24-му часу после проведения на догоспитальном этапе антиаритмической терапии ритм был восстановлен в 94,57% случаев у больных 1-й группы и в 90,63% – во второй группе (табл. 3).

Различия в группах больных по времени купирования приступа к 1-му часу наблюдения оказались высоко достоверными ($p < 0,001$), а к 12-му часу ($p = 0,407$) и к концу суток наблюдения за больным ($p = 0,616$) – статистически недостоверными. Среднее время купирования приступа ФП было меньше у пациентов, оставленных дома (табл. 3), с достоверными различиями ($p < 0,001$) между группами.

Для выявления связи проведенной терапии и полученных результатов был проведен анализ путем применения регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса (табл. 4). Обе модели оказались статистически достоверны ($p < 0,001$ в обеих группах при долях цензурированных наблюдений 6,83% в 1-й группе и 9,91% – во 2-й группе). В группе больных, оставленных дома, анализ показал достоверную корреляционную связь между ЧСС после оказания неотложной медицинской помощи и временем до наступления изучаемого исхода ($p < 0,001$). В группе госпитализированных больных такая связь отсутствовала ($p = 0,690$).

Таблица 4

Регрессионная модель пропорциональных интенсивностей Кокса в группах больных с фибрилляцией предсердий

n=645		$\chi^2=54,7$; число степеней свободы=8; $p=0,00000$ (ФП дома)					
		β	Стандарт. ошибка	t	Экспон. β	Стат. Вальда	p
ЧСС, мин ⁻¹	исходн.	0,0070	0,0015	4,5340	1,0070	20,5579	0,001
	конечн.	-0,0183	0,0029	-6,2566	0,9818	39,1458	0,001
АД _{сист.} , мм рт.ст.	исходн.	0,0011	0,0032	0,3434	1,0011	0,1179	0,731
	конечн.	0,0004	0,0047	0,0904	1,0004	0,0081	0,927
АД _{диаст.} , мм рт.ст.	исходн.	0,0007	0,0059	0,1314	1,0007	0,0172	0,895
	конечн.	-0,0054	0,0085	-0,6438	0,9945	0,4145	0,519
ЧД, мин ⁻¹	исходн.	-0,0174	0,0219	-0,7917	0,9827	0,6268	0,428
	конечн.	-0,0106	0,0332	-0,3201	0,9894	0,1025	0,748
n=555		$\chi^2=38,6$; число степеней свободы=8; $p=0,00001$ (ФП госпит.)					
		β	Стандарт. ошибка	t	Экспон. β	Стат. Вальда	p
ЧСС, мин ⁻¹	исходн.	0,0041	0,0018	2,2692	1,0041	5,1495	0,023
	конечн.	-0,0010	0,0025	-0,3988	0,9989	0,1590	0,690
АД _{сист.} , мм рт.ст.	исходн.	0,0031	0,0038	0,8250	1,0031	0,6806	0,409
	конечн.	-0,0043	0,0050	-0,8530	0,9956	0,7276	0,393
АД _{диаст.} , мм рт.ст.	исходн.	0,0030	0,0071	0,4308	1,0031	0,1856	0,666
	конечн.	0,0022	0,0088	0,2539	1,0022	0,0645	0,799
ЧД, мин ⁻¹	исходн.	0,0070	0,0281	0,2502	1,0070	0,0626	0,802
	конечн.	-0,0773	0,0417	-1,8523	0,9255	3,4312	0,063

Таблица 5

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса с зависящими от времени ковариатами у больных с фибрилляцией предсердий

$\chi^2=149,2$; число степеней свободы=2; $p=0,0000$						
	β	Стандарт. ошибка	t	Экспон. β	Стат. Вальда	p
Группа 1 (n=645)	2,38	0,26	9,08	10,86	82,49	0,00000
Группа 2 (n=555)	0,69	0,06	10,41	2,00	108,46	0,00000

Для проверки предположения о том, что проведение антиаритмической терапии и время купирования приступа ФП не находятся в прямой зависимости, был проведен анализ путем применения модели пропорциональных интенсивностей Кокса с зависящими от времени ковариатами. Описание полученных моделей представлено в таблице 5. Как показывает критерий χ^2 между моделями имеется статистически достоверное различие ($\chi^2=149,2$ при $p<0,001$). Обе модели также статистически достоверны (p_1 и $p_2<0,001$), то есть время купирования приступа ФП зависит от проведенной антиаритмической терапии.

В связи с этим для определения различий по времени купирования приступа ФП в исследуемых группах по каждому антиаритмическому препарату провели анализ путем применения F-критерия Кокса. Анализ показал высоко достоверные различия между группами ($\chi^2=80,1$ при $p<0,001$). На рисунке 2 пред-

ставлен график кумулятивной функции купирования приступа для каждой группы, из которого видно, что наиболее быстрым лечебным эффектом обладает новокаиномид. Остальные препараты оказались примерно одинаково эффективны.

Таким образом, сравнительное изучение результатов оказания скорой медицинской помощи в группах больных с ФП показало, что независимо от тактики ведения этих пациентов и от применяемых препаратов, подавляющее число случаев ФП купируется к 12–24 часам от начала лечения. Наиболее быстрым купирующим эффектом из антиаритмических препаратов, включенных в стандарт оказания скорой медицинской помощи при приступе ФП, обладает новокаиномид, который на догоспитальном этапе применяется необоснованно редко. Недостаточное на этапе скорой медицинской помощи снижение ЧСЖ увеличивает про-

должительность приступа ФП и ведет к росту числа госпитализаций.

Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что рекомендованная в настоящее время тактика обязательной госпитализации больных с некупированным на догоспитальном этапе приступом ФП представляется нам не совсем верной [4, 14]. Она ведет при постоянном дефиците койко-мест к увеличению числа необоснованных госпитализаций и нерациональному использованию госпитальных ресурсов, к увеличению времени обслуживания вызова бригадой скорой помощи и снижению оборачиваемости бригад, а, следовательно, к увеличению времени ожидания обслуживания, количества опозданий и неоправданным экономическим затратам. Кроме того, при фибрилляции предсердий снижение ЧСС и восстановление синусового ритма в одинаковой степени улучшают состояние больных. У большинства больных контроль ЧСЖ предпочтительнее, нежели контроль сердечного ритма, который не приводит к лучшим исходам, а у ряда пациентов даже ухудшает прогноз [15]. Необходимо также учитывать, что спонтанная конверсия пароксизма достигает 66% у пациентов в течение 24 часов после появления аритмии, и только у 17% аритмия может сохраняться более длительный срок [13].

Наиболее оправданной, на наш взгляд, представляется следующая тактика оказания на догоспитальном этапе неотложной медицинской помощи больным с неосложненными приступами ФП при ишемической болезни сердца длительностью до 24 часов. Больным без признаков шока, острого коронарного синдрома, отека легких и синдрома Морганьи-Адамса-Стокса проводят антиаритмическую терапию, направленную на снижение ЧСС и возможное прекращение приступа. При сохраняющемся приступе ФП пациентов оставляют дома и передают в поликлинику для активного наблюдения участковым врачом.

На первичном вызове бригады скорой медицинской помощи госпитализации подлежат больные с осложненным приступом ФП (острая коронарная или левожелудочковая недостаточность, коллапс, синкопальные состояния, частые или трудно купируемые пароксизмы ФП, рефрактерные к антиаритмической терапии), с недостаточным после проведенной терапии снижением ЧСС, с впервые зарегистрированной ФП, с осложнениями антиаритмической терапии и длительностью приступа более 24 часов [3].

Учитывая склонность ФП к спонтанному восстановлению ритма более чем у половины больных [11], основной задачей проводимой антиаритмической терапии на догоспитальном этапе следует считать не устранение приступа аритмии, а снижение ЧСС

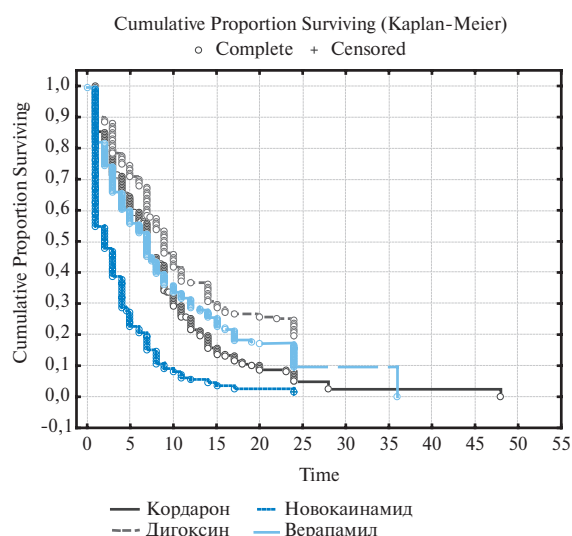


Рис. 2. График кумулятивной функции купирования приступа ФП разными антиаритмическими препаратами.

как при пароксизмальной, так и при персистирующей формах фибрилляции предсердий [3, 12]. Это позволяет при снижении экономических затрат, не снижая клинического эффекта от проводимой антиаритмической терапии, сократить время пребывания бригады скорой медицинской помощи на вызове, повысить ее оперативную оборачиваемость, избежав ненужных госпитализаций, и улучшить качество жизни больных.

Заключение

Таким образом, проводимая на догоспитальном этапе антиаритмическая терапия по лечению приступов фибрилляции предсердий малоэффективна в течение первых часов наблюдения за больным. Подавляющее число случаев фибрилляции предсердий купируется к 12–24 часам от начала лечения независимо от тактики ведения этих пациентов и от применяемых антиаритмических препаратов. Недостаточное на догоспитальном этапе снижение частоты сердечных сокращений увеличивает продолжительность приступа фибрилляции предсердий у этих больных. Тактика оказания медицинской помощи при неосложненных приступах фибрилляции предсердий длительностью до 24 часов на догоспитальном этапе должна быть направлена, в первую очередь, на нормализацию частоты сокращения желудочков. Результаты исследования также свидетельствуют о несостоятельности тактики обязательной госпитализации больных с некупированным на догоспитальном этапе неосложненным приступом фибрилляции предсердий длительностью до 24 часов при первичном вызове скорой медицинской помощи.

Литература

1. Akhmedov B.A., Dolgikh V.T., Naumov D.V. et al. Preventive measures for atrial fibrillation in hypertension. *Clinical Medicine* 2009; 10: 17–19. Russian (Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В. и др. Тактика профилактики фибрилляции предсердий при артериальной гипертонии. *Клиническая медицина* 2009; 10: 17–19).
2. Lyusov V.A., Kokorin I.A., Kokorin V.A. et al. Defibrillator cardioversions with bi- and monophasic forms of discharge in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Russ J Cardiol* 2010; 1: 42–46. Russian (Люсов В.А., Кокорин И.А., Кокорин В.А. и др. Кардиоверсии дефибрилляторами с би- и монофазной формами разрядов у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал* 2010; 1: 42–46).
3. Miller O.N., Belyalov F.I. Atrial fibrillation. Management of patients at pre-admission, hospital and rehabilitation treatment stages. *Russ J Cardiol* 2009; 4: 94–111. Russian (Миллер О.Н., Белялов Ф.И. Фибрилляция предсердий. Тактика ведения пациентов на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах. *Российский кардиологический журнал* 2009; 4: 94–111).
4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1979–2030.
5. Darbar D., Molsinger A.A., Ritchie M.D. et al. Polymorphysm modulates symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy in patients with lone atrial fibrillation. *Heart. Rhythm.* 2007; 6: 743–749.
6. Gurevich M.A. Contemporary pharmacotherapy aspects of atrial fibrillation. *Russ J Cardiol* 2009; 5: 95–101. Russian (Гуревич М.А. Современные аспекты фармакотерапии фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал* 2009; 5: 95–101).
7. Popov S.V., Batalov R.E., Antonchenko I.V. State-of-the-art aspects for atrial fibrillation treatment. *Diseases of the heart and blood vessels* 2009; 1: 30–34. Russian (Попов С.В., Баталов Р.Е., Антонченко И.В. Современные аспекты лечения фибрилляции предсердий. *Болезни сердца и сосудов* 2009; 1: 30–34).
8. Maisel W.H. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1269–1270.
9. Preobrazhensky D.V., Sidorenko B.A., Andreichenko T.A. et al. Atrial fibrillation: pharmacological cardioversion. *Consilium medicum* 2004; 5: 283–288. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Андрейченко Т.А. и др. Фибрилляция предсердий: фармакологическая кардиоверсия. *Consilium medicum* 2004; 5: 283–288).
10. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S. et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2007; 4: 457–462.
11. Bagnenko S.F., Vertkina A.L., Miroshnichenko A.G. et al. Guide for Emergency Medical Service Doctors. M.: GEOTR-Media; 2009. Russian (Багненко С.Ф., Верткина А.Л., Мирошник А.Г. и др. Руководство для врачей скорой медицинской помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009).
12. Standards of medical aid for emergency medical service. M.; 2007. Russian (Стандарты медицинской помощи для скорой медицинской помощи. М.; 2007).
13. Mikhailovich V.A., Miroshnichenko A.G. Guide for Emergency Medical service Doctors. SPb.: Izdatel'skiy dom SPbMAPO; 2007. Russian (Михайлович В.А., Мирошник А.Г. Руководство для врачей скорой помощи. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2007).
14. Serdechnaya E.V., Tatarsky B.A., Kazakevich E.V. Incidence and prevalence rate of atrial fibrillation. *Physician* 2008; 7: 78–79. Russian (Сердечная Е.В., Татарский Б.А., Казакевич Е.В. Частота и распространенность фибрилляции предсердий. *Врач* 2008; 7: 78–79).
15. Friberg J., Buch P., Scharling H. et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003; 14: 666–672.

Specifics of pre-admission emergency care in patients with atrial fibrillation

Yepifanov V.G.¹, Dolgikh V.T.²

Aim. To perform a retrospective comparison of pre-admission emergency care tactics and outcomes in patients with uncomplicated atrial fibrillation (AF) episodes.

Material and methods. In total, 1200 cases of pre-admission emergency care in AF patients were analysed, using the ambulance call forms, polyclinics medical cards, and hospital case histories. The emergency care outcomes were compared for the patients who were not hospitalised and those were admitted to the hospital within 1, 12, or 24 hours.

Results. The pre-admission emergency care in patients with uncomplicated AF was not effective within the first hour of the follow-up. In over 90% of the cases, AF episode was resolved within 24 hours, regardless of the emergency care tactics or the antiarrhythmic drug used. Inadequate ventricular rate reduction at the pre-admission stage was associated with a longer AF episode duration and an increased chance of hospitalisation.

Conclusion. The tactics of pre-admission emergency care in uncomplicated AF episodes lasting under 24 hours should primarily address the reduction of ventricular rate. The strategy of obligatory hospitalisation of all ambulance-attended uncomplicated AF episodes which lasted less than 24 hours is not justified.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 35–40

Key words: Atrial fibrillation, emergency care, pre-admission stage.

Emergency Care Unit¹, Omsk; Omsk State Medical Academy², Pathophysiology and Clinical Pathophysiology Department, Omsk, Russia.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Акрамова Э. Г.

Цель. Оценка структурно-функционального состояния сердца методом эхокардиографии и холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ХОБЛ, в том числе при наличии артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца.

Материал и методы. Обследованы 72 больных ХОБЛ (21 – ХОБЛ, 28 – ХОБЛ+АГ, 23 – ХОБЛ+ИБС) с использованием эхокардиографии (HD 11 XE, Philips, США) и холтеровского мониторирования ЭКГ (Schiller, Switzerland).

Результаты. У больных ХОБЛ без сопутствующей кардиальной патологии при I стадии выявляется небольшая относительная дилатация ПЖ и ПП, диастолическая дисфункция ЛЖ, снижение Sm фиброзного кольца митрального и трехстворчатого клапанов; при II стадии присоединяется диастолическая дисфункция ПЖ, при III–IV стадии формируется гипертрофия ПЖ. Клинические признаки ХСН определяются у каждого третьего пациента с изолированной ХОБЛ и с ХОБЛ+АГ, в то время как при ХОБЛ+ИБС – в 87%.

Заключение. Гипертрофия ПЖ наблюдается уже на I стадии болезни при ХОБЛ+ИБС, на II стадии – при ХОБЛ+АГ и на III стадии – при изолированной ХОБЛ. Изменения ЛЖ в виде концентрического ремоделирования и диастолической дисфункции визуализируются у части больных, начиная с I стадии изолированной ХОБЛ. Наиболее тяжелое поражение сердца, в виде гипертро-

фии обоих желудочков, снижения глобальной сократимости, появления частой желудочковой тахикардии и эпизодов ишемии миокарда определяется при ассоциации ХОБЛ+ИБС.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 41-47

Ключевые слова: эхокардиография, холтеровское мониторирование, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Муниципальное учреждение здравоохранения – Центральная городская клиническая больница № 18, Казань, Россия.

Акрамова Э. Г. – заведующая отделением функциональной диагностики.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): akendge@rambler.ru

Рукопись получена 24.09.2011

Принята к публикации 11.01.2012

Сердечно-сосудистые заболевания значимо влияют на тяжесть и прогноз хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) независимо от ее стадии и являются главными причинами смерти данного контингента больных [1,2,3]. На практике кардиологи часто пренебрегают проведением спирометрии, а пульмонологи недооценивают важность эхокардиографии и холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ). Ограничение внимания на диагностике и стратификации тяжести основного заболевания определяет недостаточную эффективность лечения пациентов с сочетанной патологией.

Задачей данного исследования явилась оценка структурно-функционального состояния сердца методом эхокардиографии и холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ХОБЛ, в том числе при наличии артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца.

Материал и методы исследования

В анализ вошли результаты обследования 72 больных ХОБЛ I–IV стадии (GOLD, 2006) в возрасте 37–78 лет, которые были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 21 пациент (7 женщин и 14 мужчин) с изолированной ХОБЛ в возрасте $55,1 \pm 2,4$ лет. Вторую группу составили 28 больных ХОБЛ (10 женщин и 18 мужчин) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) I–III степени I–II стадии (ДАГ 2001) в возрасте $58,8 \pm 1,9$ лет. Третья группа была сформирована из 23 человек (12 женщин и 11 мужчин) с ХОБЛ и ишемической болезнью сердца (ИБС) II–III ФК в возрасте $63,1 \pm 1,6$ лет. Из исследования были исключены пациенты с нарушением локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ),

врожденными и приобретенными пороками сердца и сосудов.

Эхокардиографию проводили на ультразвуковом аппарате HD 11XE (Philips) с использованием секторного (4–2 МГц) датчика по общепринятой методике. Тип геометрии ЛЖ определяли по индексу массы миокарда (ИММ) ЛЖ и относительной толщине стенок. Рассчитывался Tei индекс = $(IVRT + IVCT) / ET$. В режиме импульсно-волнового тканевого доплера для оценки функции правого желудочка (ПЖ) контрольный объем размещали на латеральной части фиброзного кольца трехстворчатого клапана. Для оценки функции ЛЖ использовали средние значения движения медиальной и латеральной частей фиброзного кольца митрального клапана (сумма медиальной и латеральной части, деленная на 2). Диастолическая дисфункция I типа выявлялась при $E/A < 1$, $IVRT > 90$ мс, $DT > 220$ мс, $Em/Am < 1$. Диастолическая дисфункция псевдонормального типа диагностировалась при $E/A > 1$, но $Em/Am < 1$ [4].

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили на 3-х канальном регистраторе Microvit MT-101 с помощью программы анализа MT-200 (Schiller, Switzerland). Функцию внешнего дыхания оценивали по результатам спирографии на АФД-02-«МФП» (Россия) в условиях относительного покоя в положении сидя.

Обработку данных осуществляли с использованием статистических программ Microsoft Excel – 2000 с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m), критерия Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p), коэффициент парной корреляции (r). Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Таблица 1

Толщина свободной стенки правого желудочка у пациентов с ХОБЛ (мм, $M \pm m$)

Стадии ХОБЛ	ХОБЛ	ХОБЛ+АГ	ХОБЛ+ИБС
I	4,4±0,7	4,5±0,3	5,0±0,1
II	4,7±0,3	6,5±0,4	6,0±0,8
III–IV	5,7±0,4	6,8±0,4	6,8±0,3

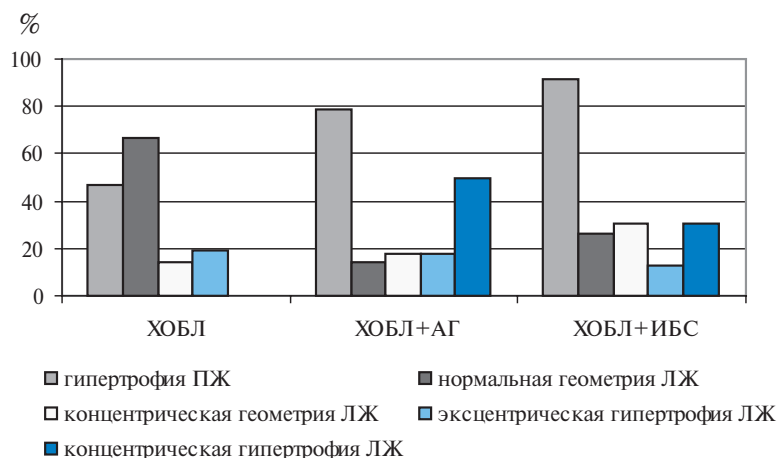


Рис 1. Распространенность структурных изменений желудочков у больных ХОБЛ.

Результаты и обсуждение

В клинической практике больных изолированной ХОБЛ направляют на эхокардиографию, как правило, для диагностики легочного сердца. Под легочным сердцем, согласно определению экспертов ВОЗ (1963), подразумевается изменение ПЖ — его гипертрофия или сочетание гипертрофии с дилатацией или недостаточностью, возникающие как следствие функциональных и/или структурных изменений в легких и не связанных с первичной недостаточностью левых отделов или врожденными пороками сердца. Данное определение нуждается в уточнении, так как в нем не упомянуто легочная гипертензия, кроме того, в настоящее время появляются данные о ранних изменениях ЛЖ [1].

В данном исследовании в группе изолированной ХОБЛ легочная гипертензия при эхокардиографии визуализировалась у 57,1% больных, которая в подавляющем большинстве случаев (95,2%) была умеренной степени. Значительную легочную гипертензию, относящуюся к предикторам риска смерти пациентов с ХОБЛ [5], мы наблюдали лишь в одном случае (4,8%) — при ХОБЛ IV, хотя, по результатам других авторов, она выявлялась до 21,8% случаев [6]. Между величиной объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и давлением в легочной артерии (ЛА) (систолическим и средним) статистически значимая корреляция отсутствовала. Следовательно, полученные данные согласуются с выводами ряда специалистов о том, что распространенность легочной гипер-

тензии при ХОБЛ, выявляемой при эхокардиографии, является сильно преувеличенной [2].

Гипертрофия ПЖ умерших от ХОБЛ, по результатам аутопсий, отмечаются у 40% больных [3]. Утолщение стенки ПЖ формируется на II–III стадиях ХОБЛ. Если на I стадии толщина свободной стенки ПЖ — $3,3 \pm 0,4$ мм, то на II стадии — $4,5 \pm 0,3 \div 6,7 \pm 0,7$ мм, а на III–IV стадиях — $5,4 \pm 0,3 \div 7,6 \pm 1,1$ мм [6,7]. В нашем исследовании в группе изолированной ХОБЛ гипертрофия ПЖ регистрировалась в 47,1% случаев, сопровождаясь утолщением межжелудочковой перегородки (МЖП) в 9,5% случаев. Гипертрофия не превышала умеренную степень: толщина стенки ПЖ определялась не более 7 мм, МЖП — 13 мм. Гипертрофия ПЖ наблюдалась в 1/3 случаев ХОБЛ II стадии и практически всегда при тяжелой стадии (табл. 1).

Считается, что повышение давления в ЛА приводит к дилатации ПЖ и правого предсердия (ПП). Вместе с тем, в парастеральном доступе ПЖ имел нормальные размеры (табл. 2), что, вероятно, обусловлено недооценкой размеров ПЖ в данном ультразвуковом срезе из-за возможности различных позиций сердца в грудной клетке. Полагают, что более точные результаты можно получить в апикальной четырехкамерной позиции [4]. Однако нормальные абсолютные значения объема ПЖ и площади ПП регистрировались и в этой позиции.

При расчете индексов конечно-диастолического объема (КДИ) ПЖ и конечно-систолической площади ПП, учитывающих антропометрические данные

Таблица 2

Эхокардиографические размеры сердца у пациентов с ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатель	Норма [2,4,10]	ХОБЛ	ХОБЛ+АГ	ХОБЛ+ИБС
Передне-задний размер ПЖ, см	<2,5	2,3±0,06	2,6±0,07*	2,6±0,1*
КДИ ЛЖ, мл/м ²	35–75±57±13	38,2±2,5	39,8±1,9	39,7±3,0
КДИ ПЖ, мл/м ²	10,0±0,4÷11,8±2,4	16,4±1,5	18,8±1,1	18,2±1,8
Индекс ЛП, см ² /м ²	<21–32	29,1±1,8	28,5±2,2	36,9±4,2*
Индекс ПП, см ² /м ²	9,1±1,7	24,7±1,6	25,7±2,3	29,4±3,0
Имм ЛЖ, г/м	<110	86,6±6,5	123,0±7,1*	117,8±9,7*
МЖП, см	<1,1	0,89±0,03	1,18±0,04*	1,11±0,03*
Задняя стенка ЛЖ, см	<1,1	0,88±0,03	1,08±0,03*	1,06±0,04*
Передняя стенка ПЖ, см	<0,5	0,51±0,03	0,65±0,03*	0,63±0,03*
Фракция выброса ЛЖ, %	>55	65,9±1,2	63,4±0,9	61,0±1,2*
Фракция выброса ПЖ, %	>55	62,4±2,0	61,1±0,4	59,3±1,8
Теi-индекс ЛЖ	0,34±0,04÷0,36–0,4	0,40±0,01	0,38±0,02	0,40±0,02
Теi-индекс ПЖ	0,28±0,04÷0,32±0,01	0,32±0,02	0,41±0,03*	0,35±0,03
Sm ЛЖ, см/с	>9	8,1±0,5	8,9±0,5	7,3±0,3
Sm ПЖ, см/с	>17÷14,6±1,5÷19–27	12,0±0,9	13,8±0,6	13,4±0,8
Экскурсия МК, см	1,2±0,2	1,1±0,06	1,1±0,05	1,1±0,06
Экскурсия ТК, см	2,2±0,4	2,0±0,1	2,0±0,1	2,0±0,1
Аортальный клапан, см/с	100–170	114,6±5,1	112,6±6,9	122,2±7,3
Клапан легочной артерии, см/с	60–90	82,8±4,8	84,6±6,0	89,5±4,2
Диастолическая дисфункция ЛЖ (%), в том числе:	-	81,0	85,6	100
– I тип		52,4	67,8	91,3
– псевдонормальный тип		28,6	17,8	8,7
Диастолическая дисфункция ПЖ (%), в том числе:	-	66,7	89,2	95,5
– I тип		28,6	57,1	60,8
– псевдонормальный тип		38,1	32,1	34,7

Примечание: * - отличия от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

пациента, увеличение размеров ПЖ и ПП в группе больных изолированной ХОБЛ определено на всех стадиях. Значительная дилатация ПЖ относительно ЛЖ, определяемая по величине соотношения конечно-диастолического объема ПЖ к аналогичному объему ЛЖ (более 0,6), выявлена у 14,3% больных ХОБЛ. Примечательно, что только у этих больных наблюдались клинические признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) II стадии, их возраст варьировал от 52 до 57 лет, стадия ХОБЛ соответствовала III–IV, а стаж легочного заболевания составлял 10–15 лет.

Таким образом, наиболее ранним признаком развития легочного сердца при ХОБЛ, выявляемым при эхокардиографии, можно считать легкое расширение правых камер сердца. Вместе с тем, окончательное заключение о наличии относительной дилатации правых камер на фоне сохраняющихся небольших в целом размеров сердца врач может сделать только на основании дополнительных расчетов индексов и соотношения правых отделов к левым. Значительная дилатация ПЖ появлялась лишь при осложнении респираторного заболевания ХСН.

Известно, что структурная перестройка сердца и изменение внутрисердечной гемодинамики спо-

собствуют снижению сердечного выброса [7]. Полное представление о систолической функции желудочков можно получить, учитывая не только фракцию выброса (ФВ), но и размеры камер сердца, толщину стенок и геометрию полостей желудочков, состояние клапанов сердца и характер внутрисердечной гемодинамики [8]. Исходя из этого, для расчета систолической функции желудочков мы использовали несколько измерений в разных режимах. В группе изолированной ХОБЛ систолические скорости на клапанах аорты и ЛА, ФВ обоих желудочков по Симпсону и Teichholz, экскурсии атриовентрикулярных колец в М-режиме, размеры ЛЖ оказались в пределах нормальных величин. Систолические скорости движения (Sm) фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов в импульсно-волновом тканевом доплере снижались.

Падение ФВ ПЖ ниже 50% (по Симпсону) регистрировалось только у одного пациента с ХОБЛ IV стадии при наличии ХСН II стадии. Правожелудочковая недостаточность у данного пациента подтверждалась значительной легочной гипертензией, выраженной дилатацией ПЖ и ПП. В группе изолированной ХОБЛ только у данного больного ФВ ЛЖ (по Симпсону) имела тенденцию снижения, составив

Таблица 3

Основные показатели вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ (% от должных, $M \pm m$)

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+АГ	ХОБЛ+ИБС
ЖЕЛ	64,2 $\pm$ 4,7	52,0 $\pm$ 4,0	48,4 $\pm$ 5,1*
ФЖЕЛ	66,1 $\pm$ 5,0	52,5 $\pm$ 4,5*	50,4 $\pm$ 4,9*
ОФВ ₁	50,7 $\pm$ 5,2	38,2 $\pm$ 3,8	41,3 $\pm$ 4,6
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	76,3 $\pm$ 3,4	72,1 $\pm$ 3,8	79,1 $\pm$ 5,0

Примечание: * – отличия от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

57%, что согласуется с данными литературы [9]. Вместе с тем считают, что расчет глобальной сократимости ПЖ (по Симпсону) является некорректным из-за сложной формы полости ПЖ, расположения большей части ПЖ прямо за грудиной, трабекулярности стенок, изменения положения в зависимости от положения пациента. К тому же, результат во многом зависит от качества визуализации эндокарда, которое у пациентов с ХОБЛ, особенно во время обострений заболевания, из-за гиперинфляции легких обычно низкое.

Допплеровская визуализация движения фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов не зависит от качества визуализации эндокарда и регистрирует сокращение, происходящее в продольном направлении. Установлено, что S_m фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов коррелируют с глобальной сократимостью желудочков [7] и по сравнению с ФВ являются более чувствительными маркерами сократимости желудочков. Действительно, в группе изолированной ХОБЛ средняя величина S_m трехстворчатого и митрального клапанов снижалась, хотя ФВ обоих желудочков определялась как нормальная (табл. 2). На начальных этапах глобальной систолической дисфункции желудочков ФВ представляет собой слишком грубый показатель, тогда как с помощью доплеровской визуализации тканей можно выявить даже незначительные нарушения сократимости миокарда [8].

Известно, что об уменьшении ФВ ПЖ до 45% и менее свидетельствует снижение S_m фиброзного кольца трехстворчатого клапана до значений менее 11,5 см/с [8], что мы выявили у 5 пациентов (в 23,8% случаев). Полученные результаты позволяют предположить большую чувствительность для установления снижения сократимости ПЖ методом доплеровской визуализации тканей по сравнению с определением ФВ по Симпсону. В то же время следует заметить, что истинная недостаточность ПЖ наблюдается редко, так как на величину ФВ ПЖ оказывают влияние не только сократимость миокарда, но и множество других факторов: пост – и преднагрузка, внутригрудное и трансторакальное давление [2,10].

Из пяти больных с пониженным S_m трехстворчатого клапана у двух параллельно снижалась S_m митрального клапана до 6 см/с, а у трех остальных S_m

равнялась 8–8,2 см/с. Скорость 6 см/с регистрировалась при наличии частой желудочковой экстрасистолы и ХСН II стадии. Снижение S_m митрального клапана относят к предиктору смерти от сердечной патологии. При ишемии миокарда из-за неблагоприятных условий коронарного кровоснабжения нарушается функция субэндокардиальных продольно расположенных волокон. По-видимому, снижение S_m митрального клапана следует рассматривать как вероятность наличия сопутствующей ИБС.

Систолической дисфункции ПЖ, как правило, предшествует диастолическая. Если диастолическая дисфункция ПЖ регистрировалась, начиная со II стадии ХОБЛ, то диастолическая дисфункции ЛЖ наблюдалась уже на I стадии болезни. В группе изолированной ХОБЛ диастолическая дисфункция ПЖ визуализировалась у 66,7% пациентов, а ЛЖ – у 81,0% ($p < 0,05$), что укладывалось в данные литературы: ПЖ – у 55,3–60,7%, ЛЖ – у 66,7–87% [7,9,11].

Формирование диастолической дисфункции не только ПЖ, но и ЛЖ связывают с тем, что перегрузка давлением ПЖ при легочной гипертензии влияет на доплерограмму потока как через правое, так и левое атриовентрикулярное отверстие. Ранняя диастолическая скорость (волна Е) митрального клапана при этом часто снижается, в то время как на трикуспидальном клапане волна Е повышается, тогда как волна А (предсердная составляющая) снижается [4]. Вероятно, поэтому в группе изолированной ХОБЛ в ПЖ диагностируется преимущественно псевдонормальный тип дисфункции, а в ЛЖ – чаще I тип дисфункции («замедленной релаксации»). В пользу этого свидетельствуют и выявленные достоверные положительные корреляции между величиной ОФВ₁ и соотношением Е/А трансмитрального кровотока ($r=0,40$), пиком E_m движения фиброзного кольца митрального клапана ($r=0,46$) и отрицательные связи между значением ОФВ₁ и пиком E_m движения фиброзного кольца трехстворчатого клапана ($r=-0,32$), толщиной ПС ПЖ ($r=-0,30$). Диастолическую дисфункцию ЛЖ при ХОБЛ связывают не только с увеличением давления в ЛА, но и с ослаблением процессов фосфорилирования в кардиомиоцитах, гипоксемией и снижением физической активности данной категории лиц. При наличии диастолической дисфункции ЛЖ

больные ХОБЛ в течение года госпитализируются в 2 раза чаще и на более продолжительный срок, нежели при отсутствии последней.

Диастолическая дисфункция желудочков усугубляется частыми желудочковыми нарушениями ритма вследствие уменьшения времени диастолического наполнения. Повышение вероятности развития безболевых форм стенокардии у больных ХОБЛ при сочетании диастолической дисфункции ЛЖ и желудочковых аритмий отмечается многими исследователями. Из 21 пациента изолированной ХОБЛ при суточном мониторировании ЭКГ лишь у двух регистрировали частые полиморфные желудочковые экстрасистолы — 416—2029 экстрасистол за сутки (более 30 в час). В обоих случаях определяли диастолическую дисфункцию обоих желудочков и гипертрофию свободной стенки ПЖ. Только у этих двух больных выявили утолщение МЖП. Установлена достоверная прямая связь числа желудочковых экстрасистол за сутки с имм ЛЖ ($r=0,43$), обратная связь с Sm фиброзных колец митрального ($r=-0,5$) и трехстворчатого ($r=-0,68$) клапанов.

Индекс миокардиальной сократимости (Tei-индекс) является интегральным показателем, характеризующим систолическое сокращение, изгнание и диастолическое расслабление. Поскольку сокращение и расслабление миокарда являются энергетически зависимыми процессами, то дисфункция миокарда приводит к увеличению изоволюметрических интервалов, уменьшению времени выброса и к увеличению Tei индекса. В группе изолированной ХОБЛ миокардиальный индекс ПЖ оставался в пределах нормы, тогда как ЛЖ — на верхней границе нормы, что указывает лишь о наметившихся тенденциях снижения функции ЛЖ (табл. 2).

Структурные изменения ЛЖ в виде концентрического ремоделирования регистрировались на I стадии ХОБЛ и переходили в гипертрофию МЖП и увеличению индекса ЛП на III стадии, что отмечается и другими авторами [9,11].

ХОБЛ и АГ — достаточно частое сочетание в клинической практике. Среди обследованных нами 72 больных ХОБЛ, поступивших в терапевтическое отделение в связи с обострением заболевания, лишь у 29,2% диагностировалось изолированное течение, а у 38,9% ХОБЛ сочеталась с АГ.

У пациентов с ХОБЛ+АГ предполагается сочетание признаков гипертонического и легочного сердца. При эхокардиографии нами выявлены следующие признаки легочного сердца: гипертрофия передней стенки ПЖ у 78,5% лиц (значительной степени — у 2 больных), легочная гипертензия у 82,1% (значительной степени — у 1 пациента), дилатация ПЖ у 82,1% (значительной степени — в 14,3% случаев). Гипертрофию ПЖ при ХОБЛ+АГ на II стадии ХОБЛ выявляли практически у всех обследованных (табл. 1).

В двух случаях гипертрофия свободной стенки ПЖ была значительной степени (1,0—1,1 см), что можно расценить как сумму эффектов гипертонического и легочного сердца. Следует заметить, что утолщение стенки ПЖ до 0,7 см и более относят к предикторам смерти больных ХОБЛ [5]. За счет уменьшения времени выброса в ЛА величина Tei-индекса ПЖ имела тенденцию к увеличению, что связывают с повышением давления в ЛА, а не с дисфункцией ПЖ (табл. 2) [8].

Для гипертонического сердца характерно концентрическое ремоделирование ЛЖ, которое сопряжено с развитием наиболее тяжелых диастолических дисфункций, перегрузкой ЛП и гипертрофией желудочков. Концентрическое ремоделирование и гипертрофию ЛЖ наблюдали в 67,9% случаев ХОБЛ+АГ (рис. 1), диастолическую дисфункцию ЛЖ и ПЖ соответственно — у 85,6 и 89,2% (табл. 2).

Распространенность значимого снижения сократимости обоих желудочков в группе ХОБЛ+АГ достоверно не отличалась от группы изолированной ХОБЛ, составляя: ФВ<55% (по Симпсону) ЛЖ — у 7,1%, ПЖ — у 17,8%, Sm митрального клапана<6 см/с — у 7,1%, Sm трикуспидального клапана<11,5 см/с — у 10,7% больных. У 33,3% лиц с изолированной ХОБЛ и у 35,7% с ХОБЛ+АГ обнаружили клинические признаки ХСН.

Холтеровское мониторирование ЭКГ выявило у 3 из 28 пациентов с ХОБЛ+АГ частую желудочковую экстрасистолию (258—766 экстрасистол в сутки, более 30 в час). Между числом желудочковых экстрасистол за сутки и имм ЛЖ выявлена достоверная прямая связь ($r=0,23$).

ХОБЛ и ИБС — также частая ассоциация в клинике. ИБС диагностируется практически у каждого второго больного ХОБЛ [1]. По нашим наблюдениям, у 31,9% больных ХОБЛ сочеталась с ИБС.

В группе больных ХОБЛ+ИБС легочная гипертензия визуализировалась в 86,9% случаев (значительной степени — у 21,8%), гипертрофия ПЖ — в 91,3% случаев (значительная степень не регистрировалась). Особенностью данной группы явилось обнаружение гипертрофии ПЖ уже при I стадии ХОБЛ (табл. 1).

При ишемии миокарда принципиальным является изменение диастолического потока, что выражается в диастолической дисфункции ЛЖ I типа. В группе ХОБЛ+ИБС диастолическая дисфункция обоих желудочков определялась практически у всех больных, как и достоверное снижение ФВ ЛЖ (относительно группы изолированной ХОБЛ), (табл. 2). У 21,7% больных визуализировали значительное снижение величины Sm трехстворчатого клапана, у 26,1% — Sm митрального клапана. У 87,0% лиц из группы ХОБЛ+ИБС, начиная со II стадии, диагностировали ХСН. Распространенность ХСН

совпадала с данными более раннего исследования — в 85,3% случаев из 231 [12].

В группе больных ХОБЛ+ИБС наблюдали минимальные значения жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), свидетельствующих о рестриктивных нарушениях в легких (табл. 3). Снижение глобальной сократимости ЛЖ на фоне легочного сердца ухудшает функцию легких, приводя к расстройству вентиляционно-перфузионных соотношений в легких и прогрессированию легочно-сердечной недостаточности.

Известно, что неблагоприятное влияние на сократимость ЛЖ оказывает увеличение частоты сердечных сокращений. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ выявлена тенденция учащения среднесуточного значения частоты сердечных сокращений в группе ХОБЛ+ИБС (днем — $89,3 \pm 2,0$ уд/мин; ночью — $73,1 \pm 1,7$ уд/мин) относительно группы изолированной ХОБЛ (соответственно $83,5 \pm 2,4$ и $71,6 \pm 3,3$ уд/мин).

ХОБЛ повышает риск смертельного исхода у больных ИБС на 50%. С присоединением желудочковой аритмии возрастает опасность внезапной смерти. Суточное мониторирование ЭКГ выявило частую желудочковую экстрасистолию (более 30/час, $139-2531$ /сутки) у 9 пациентов с ХОБЛ+ИБС, то есть в 39,1% случаев. Установлена обратная корреляция между числом желудочковых экстрасистол за сутки и Sm фиброзного кольца митрального клапана ($r=-0,33$), ОФВ₁ ($r=-0,25$) и прямая — с имм ЛЖ ($r=0,24$).

Эпизоды ишемии миокарда при холтеровском мониторировании ЭКГ зарегистрированы уже при I стадии ХОБЛ и в целом по группе составили 65,2% случаев. Максимальная глубина депрессии ST сегмента во время эпизодов ишемии не зависела от стадии ХОБЛ, хотя другие авторы находили углубление депрессии ST сегмента при утяжелении ХОБЛ [12]. Регистрация эпизодов ишемии при ХОБЛ+ИБС достоверно коррелировала с величиной имм ЛЖ ($r=0,43$), Sm митрального ($r=-0,59$) и трехстворчатого клапана ($r=-0,48$). Статистически значимая связь между появлением эпизодов ишемии и показателями функции внешнего дыхания, среднесуточной и среднесуточной частотой сердечных сокращений, отношением Е/А митрального и трехстворчатого клапана, ФВ ПЖ и ЛЖ не определялась.

Наиболее ранними изменениями сердца, регистрируемыми при эхокардиографии у больных ХОБЛ, являются: небольшая относительная дилатация ПЖ и ПП (при учете антропометрических параметров пациента и соотношения объемов правых камер к левым), диастолическая дисфункция ЛЖ, снижение Sm фиброзного кольца митрального и трехстворчатого клапанов, у 1/4 — концентрическое ремоделирование ЛЖ. На II стадии ХОБЛ присоединяется диастолическая дисфункция ПЖ, у 1/3 больных —

гипертрофия ПЖ. При тяжелой ХОБЛ у большинства больных формируется гипертрофия ПЖ, дилатирует ЛП, а у каждого четвертого утолщается МЖП.

Такие предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ как систолическое давление в ЛА более 40 мм рт.ст., значительная дилатация ПЖ, снижение ФВ ПЖ до 45% и менее, снижение Sm митрального кольца до 6 см/с наблюдаются только при наличии ХСН. Гипертрофия МЖП визуализировалась на фоне частой желудочковой экстрасистолии косвенно указывая на латентную ишемию миокарда.

Сочетание ХОБЛ+АГ способствует большей распространенности гипертрофии (на II стадии ХОБЛ — с 33,3% до 92,8%) и раннему развитию диастолической дисфункции ПЖ (на I стадии ХОБЛ), формированию в 2/3 случаев гипертрофии также и ЛЖ, появлению отдельных случаев значительной гипертрофии ПЖ.

При коморбидном течении ХОБЛ+ИБС, в отличие от изолированной ХОБЛ, регистрируется не только ранняя гипертрофия ПЖ (с I стадии), но определяется и большая частота ее распространенности, снижается глобальная сократимость ЛЖ. При II стадии ХОБЛ практически у всех больных с ХОБЛ+ИБС развивается ХСН. Особенности пациентов с ХОБЛ+ИБС относительно изолированной ХОБЛ были представлены усугублением рестриктивных процессов в легких, увеличением частоты сердечных сокращений в период бодрствования, учащением регистрации частой желудочковой экстрасистолии и появлением эпизодов ишемии.

Заключение

1. У больных ХОБЛ без сопутствующей кардиальной патологии при I стадии выявляется небольшая относительная дилатация ПЖ и ПП, диастолическая дисфункция ЛЖ, снижение Sm фиброзного кольца митрального и трехстворчатого клапанов; при II стадии присоединяется диастолическая дисфункция ПЖ, при III–IV стадии формируется гипертрофия ПЖ.

2. Кардиореспираторная ассоциация способствует не только большему распространению гипертрофии ПЖ, но и ее более раннему формированию: при ХОБЛ+ИБС — на I стадии ХОБЛ; при ХОБЛ+АГ — на II стадии болезни.

3. Клинические признаки ХСН определяются у каждого третьего пациента с изолированной ХОБЛ и с ХОБЛ+АГ, в то время как при ХОБЛ+ИБС — в 2,6 раза чаще.

4. Коморбидность ХОБЛ+ИБС, в сравнении с изолированной ХОБЛ, обуславливает регистрацию не только эпизодов ишемии миокарда, но и снижение глобальной сократимости ЛЖ, усугубление рестриктивных нарушений в легких и учащение основного ритма в дневное время суток с появлением частой желудочковой тахикардии.

Литература

1. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary diseases and accompanying diseases. *Pulmonology* 2008; 2: 5–14. Russian (Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология 2008, 2:5–14).
2. Kozlova L.I. Chronic obstructive pulmonary diseases and ischemic heart disease. Some aspects of functional diagnostics. *Pulmonology* 2001; 2: 9–12. Russian (Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца. Некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001, 2:9–12).
3. Avdeev S.N. Modern approaches to diagnostics and therapy of a pulmonary hypertension at patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Pulmonology* 2009; 1: 90–101. Russian (Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2009, 1:90–101).
4. Rybakova M.K., Alekhin M.N., Mitkov V.V. Practical guidance on ultrasonic diagnostics. *Echocardiography*. М.: Видар; 2008. Russian (Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Видар; 2008).
5. Karoli N.A., Rebrov A.P. Death rate at chronic obstructive pulmonary diseases: a role comorbidities. *Clinical medicine* 2008; 3: 18–20. Russian (Каполи Н.А., Ребров А.П. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности. Клиническая медицина 2008, 3:18–20).
6. Alieva K.M., Ibragimova M.I., Masuev K.A. Remodeling and diastolic function of the right ventricle of elderly and senile age at patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Pulmonology* 2007; 5: 80–83. Russian (Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А. Ремоделирование и диастолическая функция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста. Пульмонология 2007, 5:80–83).
7. Nekludova G.V., Chernyaev A.L., Chernyak A.V. et al. Morfo-functional changes of vessels of system of a pulmonary artery at the secondary pulmonary hypertension caused COPD. *Pulmonology* 2006; 4: 21–25. Russian (Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В. и др. Морфо-функциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ХОБЛ. Пульмонология 2006, 4:21–25).
8. Alekhin M.N., Sidorenko B.A. Modern approaches to echocardiography to an estimation systolic heart functions. *Cardiology* 2007; 7: 4–12. Russian (Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Современные подходы к эхокардиографической оценке систолической функции сердца. Кардиология 2007, 7:4–12).
9. Brodskaya T.A., Geltser B.I., Nevzorova V.A. et al. Arterial and myocardial stiffness at patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Kazan medical journal* 2008; 5: 642–647. Russian (Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. и др. Артериальная и миокардиальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. Казанский медицинский журнал 2008, 5:642–647).
10. Baksheev V.I., Kolomoets N.M., Tursunova G.F. Clinical value of techniques echocardiography researche of the right departments of heart. *Clinical medicine* 2006; 10: 16–23. Russian (Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Турсунова Г.Ф. Клиническое значение методик эхокардиографического исследования правых отделов сердца. Клиническая медицина 2006, 10:16–23).
11. Trubnikov G.A., Uklitaya T.A., Androsiuk N.G. et al. Remodelirovanie hearts in the light of changes of the immune status at patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Clinical medicine* 2006; 4:34–38. Russian (Трубников Г.А., Уклитая Т.А., Андросиук Н.Г. и др. Ремоделирование сердца в свете изменений иммунного статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина 2006, 4:34–38).
12. Kolomoets N.M., Baksheev V.I., Uvaisova K.U. Kliniko-pathogenetic features of an ischemic heart disease in a combination to chronic obstructive pulmonary diseases and efficiency of therapy trimetazidine. *Clinical medicine* 2008; 6:38–43. Russian (Коломоец Н.М., Бакшеев В.И., Увайсова К.У. Клинико-патогенетические особенности ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и эффективность терапии триметазидином. Клиническая медицина 2008, 6:38–43).

Clinical role of cardiac examination in COPD patients

Akramova E. G.

Aim. To assess cardiac structure and function, using echocardiography and Holter ECG monitoring, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or a combination of COPD and arterial hypertension (AH) or coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 72 COPD patients (21 with COPD only, 28 with COPD and AH, and 23 with COPD and CHD) underwent echocardiography (HD 11 XE, Philips, США) and Holter ECG monitoring (Schiller, Switzerland).

Results. In COPD patients without cardiac comorbidity, Stage I COPD was characterised by mild relative dilatation of right ventriculium (RV) and right atrium (RA), left ventricular (LV) diastolic dysfunction, and reduced Sm of mitral and tricuspid annulus fibrosus. Stage II COPD was additionally characterised by RV diastolic dysfunction, while in Stage III–IV COPD, RV hypertrophy was observed. Clinical manifestations of chronic heart failure (CHF) were registered in one-third of the patients with isolated COPD or COPD and AH, compared to 87% of the participants with COPD and CHD.

Conclusion. RV hypertrophy was observed at Stage I COPD in patients with COPD and CHD, at Stage II in individuals with COPD and AH, and at Stage III in participants with isolated COPD. LV abnormalities, such as concentric remodelling or diastolic dysfunction, were registered in some patients at Stage I of isolated COPD. The most severe cardiac pathology, such as LV and RV hypertrophy, reduced global contractility, frequent episodes of ventricular tachycardia, and myocardial ischemic episodes, was observed in patients with COPD and CHD.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 41-47

Key words: Echocardiography, Holter monitoring, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, coronary heart disease.

Kazan City Central Clinical Hospital No. 18, Kazan, Russia.

РОЛЬ НЕБИВОЛОЛА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Джанаева Р.Л., Астахова З.Т., Макоева В.Ю.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения суперселективного β -адреноблокатора (β -АБ) с вазодилатирующими свойствами небиволола у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I – III ФК, осложнившейся течением ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследовано 42 больных постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН I – III ФК по NYHA (30 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 52 до 73 лет. Небиволол назначался однократно утром в составе комплексной терапии ХСН в течение 12 недель. Оценивалась клиническая эффективность и внутрисердечная гемодинамика по данным эхокардиографии.

Результаты. Через 12 недель наблюдения при уменьшении клинических проявлений декомпенсации (отеки, одышка, сердцебиение, слабость), достоверно снижались ФК ХСН: с $3,12 \pm 0,08$ до $1,88 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Возросла толерантность к физическим нагрузкам. Отмечено достоверное снижение систолического и диастолического АД у лиц, страдающих артериальной гипертензией. У всех пациентов достоверно снижались ЧСС – с $76,80 \pm 10,41$ до $62,0 \pm 5,54$ в минуту ($p < 0,05$). Небиволол улучшал показатели патологического ремоделирования и внутрисердечной гемодинамики. Заметно уменьшились КДО (на 19,5%) и КСО (на 15,7%), ММЛЖ (в среднем на 22,4%). Положительные изменения со стороны систолической функции нашли свое подтверждение в статически значимом увеличении ФВ ЛЖ в среднем на 23,8%, и ФУ на 38,3%. Небиволол оказывает положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ: увеличивает V_e , соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения (Е/А) – с $1,12 \pm 0,34$ до $1,29 \pm 0,45$ ($p < 0,05$).

Заключение. Терапия небивололом приводит к улучшению клинического статуса пациентов, благотворно влияет на параметры общей и внутрисердечной гемодинамики.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 48–51

Ключевые слова: небиволол, хроническая сердечная недостаточность, внутрисердечная гемодинамика, диастолическая дисфункция.

ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Росздрава», Владикавказ, Россия.

Джанаева Р.Л.* – аспирант кафедры госпитальной терапии с ЛФК и ВК и курсом дерматовенерологии; Астахова З.Т. – научный руководитель, д.м.н., проф., заведующая кафедрой госпитальной терапии с ЛФК и ВК и курсом дерматовенерологии; Макоева В.Ю. – аспирант кафедры госпитальной терапии с ЛФК и ВК и курсом дерматовенерологии.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): rozaliya_d_81@mail.ru

Рукопись получена 01.01.2012

Принято к публикации 02.02.2012

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Характеризуется быстрым прогрессированием, ранней потерей трудоспособности, инвалидизацией и ухудшением качества жизни всё большего количества больных.

Рост заболеваемости и смертности происходит на фоне значительных достижений в лечении пациентов с болезнями сердца, в первую очередь – ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4]. Уже на самой ранней стадии заболевания изменяется динамическое равновесие симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, эндотелина, вазопрессина, и, имеющих противоположное действие, системы натрийуретических пептидов, брадикинина, вазодилатирующих простаноидов, оксида азота и некоторых других. Кратковременная компенсаторная активация тканевых нейрогормональных систем переходит в свою противоположность – хроническую гиперактивацию, что способствует развитию ремоделирования миокарда, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка.

Существуют 3 основных цели лечения пациентов с ХСН: улучшение симптоматики и качества жизни пациентов, замедление прогрессирования функциональных нарушений в сердечно – сосудистой системе и уменьшение смертности. Применение в медикаментозной терапии больных с сердечной недостаточностью кровообращения ингибиторов ангиотензинпревращаю-

щего фермента (иАПФ) и β -адреноблокаторов (β -АБ) существенно изменило концепцию патогенеза прогрессирования сердечной недостаточности [5].

Право называться “средством номер 1” в лечении больных сердечной недостаточностью иАПФ заслужили благодаря своим уникальным способностям: улучшать клиническую симптоматику и качество жизни, замедлять прогрессирование заболевания и, самое главное, продлевать жизнь пациентов.

Рациональным обоснованием применения β -АБ в лечении ХСН является блокада симпатико-адреналовой системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз у данной категории пациентов [6]. Активность САС нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем начиная со II ФК по NYHA преобладают негативные дезадаптивные свойства катехоламинов [3]. Основная идея применения β -АБ в лечении ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности [1].

На сегодняшний день существует три поколения β -АБ. Особого внимания, на наш взгляд, в настоящее время заслуживают лишь β -АБ третьего поколения, которые доказали свое несомненное превосходство над препаратами первого и второго поколения: одним из них является суперселективный β -АБ с вазодилатирующими свойствами – небиволол (Небилет®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия). Небиволол обладает двумя основными фармакологическими эффектами: это высокоселективная блокада β_1 -адренорецепторов и модули-

Таблица 1

Динамика показателей ремоделирования и центральной гемодинамики у больных ХСН

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	p
КДР, см	5,49±2,3	4,97±2,9	0,025
КСР, см	3,86±1,87	2,95±2,1	0,025
КДО, мл	196,48±14,66	172,12±8,87	0,005
КСО, мл	87,76±18,63	73,23±11,23	0,005
ММЛЖ, г/см ³	127,01±16,78	107,60±14,42	0,0028
ФВ, %	42,36±5,4	57,67±4,7	0,001
ФУ, %	27,04±7,68	36,70±6,91	0,005
МО, см ³ /мин	4,89±1,27	4,58±1,65	0,005
УО, см ³	62,47±11,54	64,89±16,78	0,0005
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	2298,00±536,27	1879,10±386,07	0,0005

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объём, КСО — конечно-систолический объём, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ФУ — фракция укорочения, МО — минутный объём, УО — ударный объём, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление.

рующее действие в отношении высвобождения оксида азота (NO) эндотелием сосудов. Однако, на наш взгляд, до настоящего времени мнение о применении β-АБ в лечении ХСН неоднозначно, что может быть связано с недостаточной изученностью данного вопроса.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения небиволола у больных ХСН I–III ФК, осложнившей течение ИБС (изменение показателей гемодинамики, систолическую и диастолическую функции левого желудочка).

Материал и методы

В исследование включены 42 больных постинфарктным кардиосклерозом (30 мужчин и 12 женщин в возрасте от 52 до 73 лет), осложненным ХСН I – III ФК по NYHA. Из сопутствующих заболеваний у 29 человек — артериальная гипертензия, у 18 больных — сахарный диабет 2 типа. В клинической картине доминирующей жалобой была одышка — у 30 больных, общая слабость отмечалась у 25 больных, у 18 пациентов — отеки нижних конечностей, ощущение учащенного сердцебиения у 16 исследуемых (рис. 1). Небиволол назначался методом титрования в составе комплексной терапии (иАПФ, диуретики, сердечные гликозиды — по необходимости) до достижения целевой дозы — 5 мг один раз в сутки при хорошей переносимости препарата. Пациентов обследовали исходно и через 3 месяца лечения. Оценивались динамика: ФК ХСН, гемодинамических показателей — частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), толерантности к физической нагрузке (тест с 6 — минутной ходьбой). ЭхоКГ исследование осуществлялось на аппарате Vingmed — 725, фирмы Sonotron датчиком 3,25 МГц по стандартной методике. Определяли следующие параметры ремоделирования и центральной гемодинамики: конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). По формулам L. Techholz (1976) вычислялись: конечно-диастоличе-

ский (КДО) и конечно-систолический (КСО) объёмы ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ в систолу и фракция укорочения (ФУ). Оценивались ударный (УО) и минутный (МО) объёмы, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определялась по формуле R. B. Devereux (1977). Также были определены параметры диастолической функции ЛЖ (отношения пиковой скорости раннего (V_e) к пиковой скорости позднего (V_a) диастолического наполнения — V_e/V_a, время изоволюмического расслабления миокарда (IVRT)).

Результаты и обсуждение

Спустя 12 недель наблюдения было отмечено улучшение клинического состояния пациентов. Под влиянием терапии при уменьшении клинических проявлений декомпенсации (отеки, одышка, сердцебиение, слабость), достоверно снижался ФК ХСН: с 3,12±0,08 до 1,88±0,05 (p<0,05). Возросла толерантность к физическим нагрузкам — увеличилась дистанция 6-минутной ходьбы с 242,00±39,15 до 301,70±49,21 м (p<0,05).

Наблюдалось достоверное снижение систолического АД — с 148,15±21,63 до 126,21±14,86 мм рт.ст. (p<0,05) и диастолического АД — с 94,70±11,4 до 82,60±8,30 мм рт.ст. (p<0,05) у лиц, страдающих артериальной гипертензией. У всех пациентов отмечено достоверное снижение ЧСС — с 76,80±10,41 до 62,0±5,54 ударов в минуту (p<0,05).

Прием небиволола достоверно уменьшал показатели патологического ремоделирования миокарда левого желудочка и внутрисердечной гемодинамики (табл. 1). Отмечалась тенденция к улучшению основных гемодинамических параметров: заметно уменьшились КДО (на 19,5%) и КСО (на 15,7%), ММЛЖ (в среднем на 22,4%). Данные изменения, вероятней всего, свидетельствуют о способности небиволола оказывать влияние на обратное развитие патологического ремоделирования и благоприятно воздействовать на систолическую функцию ЛЖ.

Таблица 2
Изменение параметров диастолической функции ИБС в сочетании с АГ у больных под влиянием терапии небивололом

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	p<
Ve, м/с	0,61±0,092	0,70±0,085	0,005
Va, м/с	0,68±0,079	0,57±0,086	0,005
E/A	1,120±0,34	1,290±0,45	0,005
IVRT, мс	102,30±18,27	91,15±8,76	0,005

Сокращения: Ve – пиковая скорость раннего диастолического наполнения, Va – пиковая скорость позднего диастолического наполнения, E/A – соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления миокарда.

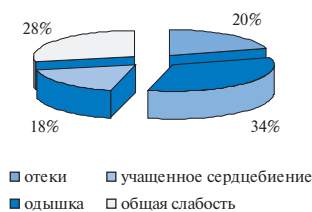


Рис. 1. Клинические проявления сердечной недостаточности.

Положительные изменения со стороны систолической функции нашли свое подтверждение и в статистически значимом увеличении ФВЛЖ в среднем на 23,8%, и ФУ – на 38,3%. Наблюдалось достоверное снижение ОПСС на 16,9%, незначимая тенденция к повышению УО (на 5,8%). В то же время средняя величина МО незначительно, но статистически достоверно уменьшилась на 9,8%. Данные изменения можно объяснить общеизвестными сведениями об увеличении преднагрузки, что служит ранним компенсаторным ответом на уменьшение сократимости и подвижности стенок миокарда для поддержания УО и ФВ (включение механизма Франка – Старлинга). На фоне приёма небиволола у исследуемых происходило увеличение ФВ, уменьшение объемов ЛЖ, при этом УО значимо не изменялся, а МО даже уменьшился. Очевидно, что для осуществления контроля над гемодинамикой

у больных ХСН важны не только УО и МО, но и выброс из ЛЖ, который какое-то время остается неизменным за счет компенсаторных изменений КДО (табл. 2).

Небиволол оказывает положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ, о чем свидетельствует статистически значимая динамика ее показателей: увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Ve), соотношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения (E/A) – с $1,12\pm0,34$ до $1,29\pm0,45$ ($p<0,05$). Достоверно уменьшилась продолжительность IVRT (на 14,8%). Улучшение параметров диастолической функции ЛЖ у больных ХСН I–III ФК по NYHA было более выражено при ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (табл. 2). Блокируя САС и РААС, β -АБ подавляют прогрессирование ремоделирования ЛЖ [7], уменьшают гипоксию, препятствуют развитию некроза и апоптоза кардиомиоцитов, что способствует улучшению систолической функции ЛЖ [8]. В нашем исследовании четко показано, что небиволол оказывает благоприятное влияние на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ.

Первые данные необходимого уровня доказательности о благоприятном воздействии небиволола на проявления застойной сердечной недостаточности появились совсем недавно – в 2004 году, но к настоящему времени небиволол рассматривается как β -АБ первого ряда для длительного лечения ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ наряду с бисопрололом, карведилолом и метопрололом.

Таким образом, длительная терапия небивололом (дополнительно к иАПФ и диуретикам) приводит к значительному улучшению клинического статуса пациентов, благотворному влиянию на параметры общей и внутрисердечной гемодинамики, ремоделированию сердца, уменьшению диастолической дисфункции. Полученные результаты позволяют более широко применять небиволол в повседневной клинической практике у больных ИБС – постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН при начальной и умеренной её стадиях (I – III ФК по NYHA) при наличии сохраненной систолической функции ЛЖ (ФВ >40%).

Литература

1. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Polygraf; 2011. pp.203-293. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. М.: Силицея-Полиграф; 2011. с.203-296).
2. Guidelines of the European Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of heart failure. Consilium medicum 2001; 6. Russian (Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН. Consilium medicum 2001, 6).
3. Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. Chronic heart failure. Selected lectures on cardiology. M.: GEOTAR-Media; 2006. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: Гэотар – Медиа 2006).
4. Drapkina O.M., Ashikhmin Y.I. Chronic heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment strategy. Cardiology 2009; 9:90-95. Russian (Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: патофизиология, диагностика, стратегия лечения. Кардиология 2009 9: 90-95).
5. Sidorenko B.A. Current approaches to the treatment of chronic heart failure. Selected lectures for medical practitioners. Moscow, 2002. Russian (Сидоренко Б.А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. В кн. Избранные лекции для практикующих врачей. Москва. 2002, стр.26 – 36).
6. Stewart S., Macintyre K., Hole D.J., Capewell S., McMurray J.J. More "malignant" than cancer. Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail 2001; 3 :315–322.
7. Belenkov Y.N. Remodeling of the left ventricle: An Integrated Approach. Cardiac failure 2002; 4: 161–163. Russian (Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердечная недостаточность 2002, 4: 161–163).
8. Dubach P., Myers J., Bonetti P., et al. Effects of nebivolol on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging. Am Heart J 2002; 143:676 – 836

Nebivolol role in the correction of intracardiac hemodynamics in patients with chronic heart failure

Dzhanaeva R. L., Astakhova Z. T., Makoeva V. Yu.

Aim. To assess the effectiveness and safety of a super-selective vasodilating β -adrenoblocker (β -AB) nebivolol in patients with NYHA Functional Class (FC) I–III chronic heart failure (CHF), as a complication of coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 42 patients with post-infarction cardiosclerosis and FC I–III CHF (30 men and 12 women), aged 52–73 years, were examined. Nebivolol was administered once daily, in the morning, as a part of complex CHD treatment, for 12 weeks. The clinical effectiveness of the therapy and its effects on intracardiac hemodynamics (echocardiography) were assessed.

Results. After 12 weeks of the treatment, clinical manifestations of CHF decompensation (oedema, dyspnoea, palpitation, and fatigue) were reduced, the mean CHF FC significantly decreased from $3,12 \pm 0,08$ to $1,88 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), and exercise capacity increased. A significant reduction in systolic and diastolic blood pressure levels was observed among hypertensive patients. In all participants, mean heart rate was significantly reduced, from $76,80 \pm 10,41$ to $62,0 \pm 5,54$ bpm ($p < 0,05$). Nebivolol also improved the parameters of pathological cardiac remodelling

and intracardiac hemodynamics. Mean end-diastolic and end-systolic volume decreased by 19,5% and 15,7%, respectively, while mean left ventricular (LV) myocardial mass decreased by 22,4%. Improved systolic function manifested in significantly increased LV ejection fraction (by 23,8%) and fractional shortening (by 38,3%). Nebivolol also improved LV diastolic function, as demonstrated by increased Ve and F/A ratio (from $1,12 \pm 0,34$ to $1,29 \pm 0,45$; $p < 0,05$).

Conclusion. Nebivolol therapy improved clinical status and extra- and intracardiac hemodynamics in patients with CHF.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 48-51

Key words: Nebivolol, chronic heart failure, intracardiac hemodynamics, diastolic function.

North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА И РАМИПРИЛА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ESPORT

Малакко Э.¹, Омбони С.², Вульпе М.³, Отье А.⁴, Занчетти А.⁵, от имени Рабочей группы исследования ESPORT

Цель. Сравнить эффективность и безопасность блокатора рецепторов к ангиотензину II олмесартана медоксомила (О) и ингибитора АПФ рамиприла (Р) у пожилых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Материал и методы. После двухнедельного плацебо-периода отмыкания, 1102 пожилых пациента в возрасте 65–89 лет, с леченной и нелеченной артериальной гипертензией (измеренные в положении сидя офисные уровни диастолического артериального давления (ДАД) 90–109 мм рт. ст. и/или систолического артериального давления (САД) 140–179 мм рт. ст.), были рандомизированы в отношении двойной слепой терапии О (10 мг/сут однократно) либо Р (2,5 мг/сут однократно), в течение 12 недель. При отсутствии нормализации артериального давления – АД (<140/90 мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета и <130/80 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом) после первых 2 и 6 недель терапии доза препаратов удваивалась; максимальные дозы составляли 40 мг/сут для О и 10 мг/сут для Р. Офисное измерение АД выполнялось при рандомизации, а также через 2, 6 и 12 недель терапии. Суточное амбулаторное мониторирование АД выполнялось при рандомизации и через 12 недель лечения.

Результаты. При анализе данных в группах терапии intention-to-treat (ИТТ), снижение офисных уровней САД и ДАД, стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 12 недель терапии было более выраженным ($p < 0,01$) в группе О ($n=542$), чем в группе Р ($n=539$). Так, в группе О снижение САД и ДАД составило, соответственно, 17,8 мм рт. ст. (95%-й доверительный интервал – ДИ 16,8–18,9 мм рт. ст.) и 9,2 (8,6–9,8) мм рт. ст. по сравнению с 15,7 (14,7–16,8) и 7,7 (7,1–8,3) мм рт. ст. в группе Р. Частота нормализации АД была также выше в группе О, чем в группе Р (52,6% против 46,0%, соответственно; $p < 0,05$). У больных с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторирования АД (318 в группе О и 312 в группе Р) снижение среднесуточных уровней давления было более выраженным ($p < 0,05$) при приеме О (САД: 11,0 (9,9–12,2) мм рт. ст.; ДАД: 6,5 (5,8–7,2) мм рт. ст.) по сравнению с терапией Р (САД: 9,0 (7,9–

10,2) мм рт. ст.; ДАД: 5,4 (4,7–6,1) мм рт. ст.). Большая антигипертензивная эффективность О была особенно выражена в последние 6 часов междозового интервала. Стойкий контроль АД на протяжении всех суток при приеме О подтверждался более высокими значениями индекса сглаживания. Доля пациентов с побочными эффектами, связанными с приемом изучаемых препаратов, была одинаковой в обеих группах (3,6% для О и 3,6% для Р). Число больных, досрочно прекративших участие в исследовании вследствие развития побочных эффектов, было сопоставимым для групп О (14) и Р (19).

Заключение. У пожилых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией терапия олмесартаном обеспечивает эффективный, продолжительный контроль АД на фоне хорошей переносимости лечения. Таким образом, в данной клинической группе олмесартан может рассматриваться в качестве антигипертензивного препарата первой линии.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 52-62

Ключевые слова: амбулаторное мониторирование артериального давления, пожилые пациенты, эссенциальная гипертензия, офисное артериальное давление, олмесартан, рамиприл.

Отделение внутренних болезней, Больница L. Sacco, Университет Милана¹, Милан; Итальянский институт телемедицины², Варезе; Кафедра кардиологии, II медицинский факультет, Университет Рима «La Sapienza» и IRCCS Neuromed³, Поццилли, Изарния; Кафедра внутренних болезней III, Университет Сиены⁴, Сиена; Центр клинической физиологии и гипертензии, Университет Милана и Итальянский институт аукологии⁵, Милан, Италия

Адаптированный перевод из журнала Journal of Hypertension 2010, 28:2342–2350

Известно, что развитие и прогрессирование эссенциальной гипертензии ассоциируется с пожилым возрастом. Распространенность этого заболевания достигает 55% у мужчин и 62% у женщин старше 65 лет [1]. Согласно результатам рандомизированных исследований, выполненных у лиц с эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте 65 лет и старше, антигипертензивная терапия приводит к выраженному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2–10]. В то же время, как показал целый ряд эпидемиологических исследований [11–14], охват антигипертензивной терапией и контроль артериального давления у пациентов с гипертензией остается неадекватным, в особенности у пожилых больных.

У большинства пожилых пациентов имеет место сочетание нескольких факторов сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Следовательно, у этой категории больных антигипертензивная терапия должна быть не только эффективной, но и хорошо переносимой [15]. Кроме того, гипертензия

у пожилых пациентов характеризуется повышенной вариабельностью артериального давления и сложностью контроля давления в ранние утренние часы. Этот период соответствует окончанию междозового интервала и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, достижение стойкого, продолжительного снижения артериального давления является главной целью антигипертензивной терапии у пожилых больных [16].

В ряде недавно выполненных мета-анализов было продемонстрировано, что все основные классы антигипертензивных препаратов обладают сопоставимой эффективностью в отношении контроля артериального давления и профилактики сердечно-сосудистых осложнений как у более молодых больных, так и у пожилых пациентов (65 лет и старше) [17, 18]. Среди современных антигипертензивных препаратов ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) характеризуются наилучшей переносимостью [19], в том числе у пожилых больных [20]. В то же время число исследований с достаточным объемом

выборки, которые бы непосредственно сравнивали препараты этих двух классов, невелико [21–24]. У пожилых пациентов подобные исследования крайне малочисленны и невелики по объему [25, 26].

БРА олмесартана медоксомил подавляет действие ренин-ангиотензиновой системы на уровне ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ-1) [27, 28]. Пероральный прием олмесартана медоксомила (10–40 мг/сут, однократно) рекомендуется для лечения взрослых пациентов с артериальной гипертензией. Результаты крупных, тщательно спланированных исследований и данные клинической практики подтверждают высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость пероральной терапии олмесартаном медоксомилом, в том числе у пожилых пациентов с систолической и диастолической, либо изолированной систолической гипертензией [27–30].

Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности БРА олмесартана медоксомила у пожилых пациентов с эссенциальной гипертензией, в сравнении с ингибитором АПФ рамиприлом — препаратом, широко применяемым в повседневной клинической практике и контролируемых исследованиях, в дозе 2,5–10 мг один раз в сутки. С целью более точного сравнения этих двух препаратов, оценка эффективности основывалась не только на рутинных показателях офисного артериального давления по окончании 24-часового междоузового интервала, но и на результатах амбулаторного мониторингирования давления в течение суток и, в особенности, в ранние утренние часы.

Методы

Участники исследования

В исследование включались амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте от 65 до 89 лет с эссенциальной гипертензией 1–2 ст. (диастолическое артериальное давление (ДАД) в положении сидя 90–109 мм рт. ст. и/или систолическое артериальное давление (САД) в положении сидя 140–179 мм рт. ст., после двухнедельного плацебо-периода отмывания). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн исследования

Данное рандомизированное (1:1), двойное слепое исследование в параллельных группах было выполнено на базе 102 итальянских клинических центров. В начале исследования пациенты, принимавшие

ранее назначенные антигипертензивные препараты, прекращали терапию и начинали прием плацебо. За двухнедельным плацебо-периодом отмывания следовала 12-недельная фаза рандомизированной терапии олмесартаном медоксомилом либо рамиприлом в начальных дозах 10 и 2,5 мг/сут, соответственно (однократный прием в 09:00–11:00 часов утра). Доза препаратов могла быть удвоена, если через 2 и 6 недель активной терапии уровни офисного САД и ДАД составляли ≥ 140 и ≥ 90 мм рт. ст., соответственно, у пациентов без сахарного диабета. Для больных сахарным диабетом соответствующие цифры составляли ≥ 130 и ≥ 80 мм рт. ст. Максимальная суточная доза составляла 40 мг для олмесартана медоксомила и 10 мг для рамиприла.

Физикальное обследование, измерение уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений осуществлялись на каждом визите. Регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях и забор клинических образцов крови выполнялись при рандомизации и на заключительном визите.

Данное исследование также включало открытую фазу наблюдения, по завершении фазы двойной слепой терапии. В настоящей статье представлены результаты 12-недельной двойной слепой терапии, в то время как данные, полученные в ходе открытой фазы, будут опубликованы в отдельной статье.

Измерение уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений

Офисное измерение уровней артериального давления выполнялось врачом-исследователем приблизительно через 24 часа от последнего приема изучаемого препарата, с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра. При каждом измерении манжетка сфигмоманометра помещалась на уровне сердца. На основании трех измерений, выполненных в положении сидя, с интервалами в 2 минуты, после 5-минутного отдыха, рассчитывались средние, референсные показатели офисного артериального давления. При выслушивании первого и пятого тонов Короткова регистрировались значения САД и ДАД, соответственно. Измерение частоты сердечных сокращений осуществлялось в положении сидя, во время двухминутного интервала между последними двумя измерениями офисного артериального давления.

Суточное амбулаторное мониторингирование артериального давления выполнялось при рандомизации и на последнем визите с использованием неинвазивной осциллометрической методики и стандартизованного оборудования [31] на недоминирующей руке. Пациентам объяснялось, что во время автоматического измерения артериального давления рука должна быть неподвижной. Автоматическое измерение давления выполнялось через каждые 15 минут в днев-

ное время (06:00–22:00) и через каждые 30 минут в ночные часы (22:00–06:00) [32]. Мониторирование начиналось утром, непосредственно после офисного измерения давления и приема активного препарата либо плацебо. В течение суток пациенты вели обычный образ жизни и через 24 часа возвращали прибор в клинику.

Анализ данных

Первичной конечной точкой, отражающей эффективность лечения, была сравнительная динамика исходных офисных уровней САД и ДАД в положении сидя через 12 недель двойной слепой терапии.

Предполагалось, что терапия олмесартаном медоксомилом будет, по меньшей мере, так же эффективна, что и лечение рамиприлом. Критериями сопоставимой эффективности этих двух препаратов были различия уровней САД до 3 мм рт. ст. (обычно регистрируемое стандартное отклонение – 13 мм рт. ст.) и ДАД до 2 мм рт. ст. (стандартное отклонение – 11 мм рт. ст.). Использование двустороннего критерия с уровнем значимости 0,05 и статистической силой исследования 95%, позволило рассчитать число пациентов для рандомизации: 1222 пациента (включая 20% выбывших из исследования), по 611 пациентов в каждой из групп.

Анализ данных выполнялся в группах терапии intention-to-treat (ITT). В анализ включались все пациенты, получившие как минимум одну дозу изучаемых препаратов и как минимум с одним измерением офисного артериального давления после рандомизации. У больных, досрочно прекративших участие в исследовании, отсутствующие измерения заменялись последними доступными значениями (метод переноса последнего измерения вперед – LOCF-анализ). Данные, полученные в группах терапии (per-protocol), куда вошли все рандомизированные пациенты, выполнившие 12-недельную фазу двойного слепого лечения без серьезных нарушений протокола, были использованы для подтверждающего анализа.

Вторичные конечные точки отражали сравнительную динамику следующих показателей: доля пациентов с нормализацией артериального давления (измеренные в положении сидя офисные уровни САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета; <130 и <80 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом) через 2, 6 и 12 недель двойной слепой терапии; доля пациентов с нормализацией артериального давления (см. выше) либо его ответом на лечение (снижение измеренных в положении сидя офисных уровней САД или ДАД на >20 и >10 мм рт. ст., соответственно) через 2, 6 и 12 недель двойной слепой терапии; средние суточные, дневные и ночные уровни САД и ДАД через 12 недель лечения; почасовое среднее снижение САД

и ДАД на фоне терапии; уровни САД и ДАД в последние 6 часов междозового интервала через 12 недель терапии; значения индекса сглаживания для САД и ДАД через 12 недель лечения [33–35].

Анализу данных суточного мониторирования артериального давления предшествовало удаление записей-артефактов в соответствии с ранее описанными критериями [32]. При времени мониторирования не менее 23 часов и наличии не менее 70% измерений давления записи считались пригодными для анализа.

Индекс сглаживания, отражающий равномерность контроля давления в течение суток, рассчитывался для каждого пациента как отношение усредненного снижения среднесуточного артериального давления на фоне терапии к его стандартному отклонению [33–35]. Этот показатель характеризуется нормальным распределением значений и более высокой воспроизводимостью по сравнению с таким часто используемым параметром, как отношение остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному (trough-to-peak ratio). Таким образом, индекс сглаживания позволяет более точно оценить равномерность суточного контроля артериального давления у каждого пациента [34, 35].

Анализ безопасности терапии выполнялся у всех рандомизированных пациентов путем расчета частоты побочных эффектов, а также изменений ЭКГ и лабораторных параметров на фоне лечения. Межгрупповые различия средних офисных и суточных уровней САД и ДАД через 12 недель терапии оценивались с использованием ковариационного анализа при стандартизации по исходным значениям давления. Поскольку эффективность терапии не зависела от клинического центра, данный показатель не был включен в модель статистического анализа. Межгрупповые различия значений индекса сглаживания оценивались с помощью дисперсионного анализа. Сравнение частоты нормализации артериального давления, либо нормализации давления и его ответа на терапию, между двумя группами лечения выполнялось с помощью критерия χ^2 . Дополнительный анализ данных был проведен в подгруппах пациентов, в зависимости от возраста и типа гипертензии. Различия всех изучаемых показателей считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$. Все данные представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение», либо «среднее значение (95% доверительный интервал)».

Результаты

Исходные демографические и клинические характеристики участников исследования

Исходный скрининг был выполнен у 1242 пациентов, однако 140 больных выбыли из исследования во время плацебо-периода отмыывания. Таким обра-

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики участников исследования в группах терапии ИТТ (n=1081)

	Олмесартан 10–40 мг (n=542)	Рамиприл 2,5–10 мг (n=539)
Возраст, лет (средняя величина ± CO)	72±5	72±5
Мужчины (n,%)	278 (51)	274 (51)
Рост, см (средняя величина ± CO)	166±8	166±8
Вес, кг (средняя величина ± CO)	72±10	73±11
ИМТ, кг/м ² (средняя величина ± CO)	26±3	27±3
Окружность талии, см (средняя величина ± CO)	95±11	95±11
Сопутствующие заболевания (n,%)	420 (78)	420 (78)
Терапия сопутствующих заболеваний (n,%)	308 (57)	334 (62)
Ранее назначенная антигипертензивная терапия (n,%)	388 (72)	384 (72)
Сахарный диабет (n,%)	108 (20)	105 (20)
Измеренное в положении сидя офисное САД, мм рт. ст. (средняя величина ± CO)	156±10	156±10
Измеренное в положении сидя офисное ДАД, мм рт. ст. (средняя величина ± CO)	91±7	90±7

Примечание: данные представлены для каждой из групп терапии ИТТ по отдельности, в виде «средняя величина ± CO», либо в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; CO – стандартное отклонение.

зом, общее число рандомизированных пациентов составило 1102. Из них 980 полностью выполнили протокол 12-недельной фазы двойной слепой терапии. Оставшиеся 122 пациента досрочно прекратили участие в исследовании вследствие отзыва информированного согласия (n=42), недоступности для дальнейшего наблюдения (n=22), развития побочных эффектов (n=20), нарушений протокола исследования (n=14), неэффективности терапии (n=11), недостаточной приверженности протоколу (n=8) либо по иным причинам (n=5).

В целом, в анализ данных в группах терапии ИТТ вошел 1081 пациент (542 в группе олмесартана медоксомила и 539 в группе рамиприла). В анализ данных в группах терапии (per-protocol) вошли 917 больных (468 и 449 в группах олмесартана медоксомила и рамиприла соответственно). Исходное амбулаторное мониторирование артериального давления было выполнено у 817 пациентов; у 630 (318 из группы олмесартана медоксомила и 312 из группы рамиприла) были получены пригодные для анализа данные.

Как показано в таблице 1, между двумя группами терапии ИТТ не было отмечено статистически значимых различий по исходным демографическим и клиническим характеристикам. При включении в исследование доля больных, принимавших ранее назначенные антигипертензивные препараты, была достаточно высокой, что объяснялось пожилым возрастом участников. Доля лиц, страдающих сахарным диабетом, достигала примерно 20%.

У больных, включенных в анализ данных суточного мониторирования артериального давления, также не было отмечено достоверных межгрупповых различий по возрасту (средний возраст – 71,7±5,0 лет в группе олмесартана и 72,0±5,0 – в группе рамиприла), полу (доля мужчин 55,3% и 52,2% соответствен-

но), распространенности сахарного диабета (19,5% и 18,6%), а также уровням офисного САД (156,1±9,4 и 156,0±9,3 мм рт. ст.) и ДАД (91,5±7,2 и 90,7±7,3 мм рт. ст.). Демографические и клинические характеристики этих пациентов были сходны с таковыми для всех участников исследования (табл. 1).

Дозирование изучаемых препаратов

Распределение пациентов в зависимости от дозы изучаемых препаратов на каждом визите представлено на рис. 1 (нижняя панель). По окончании 12 недель терапии 42,5% пациентов, рандомизированных в отношении приема олмесартана медоксомила, принимали максимальную дозу этого препарата (40 мг/сут). В группе рамиприла частота приема максимальной дозы (10 мг/сут) составила 51,6% (p=0,01). Доля больных, продолжавших принимать олмесартан и рамиприл в начальных дозах (10 и 2,5 мг/сут соответственно), достигала 25,1% и 19,7%, соответственно. Промежуточные дозы олмесартана (20 мг/сут) и рамиприла (5 мг/сут) принимали, соответственно, 32,4% и 28,7% пациентов. По окончании фазы двойной слепой терапии средняя доза препарата составляла 25,9±12,6 мг/сут в группе олмесартана (63% от максимальной дозы) и 7,1±3,1 мг/сут – в группе рамиприла (71% от максимальной дозы). Среди больных с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторирования артериального давления доля лиц, принимавших максимальные дозы олмесартана и рамиприла (42,7% и 51,6% соответственно), а также средняя доза препарата по окончании фазы двойной слепой терапии (26,0±12,6 мг/сут для олмесартана и 7,1±3,1 мг/сут для рамиприла) соответствовали таковым у всех участников исследования.

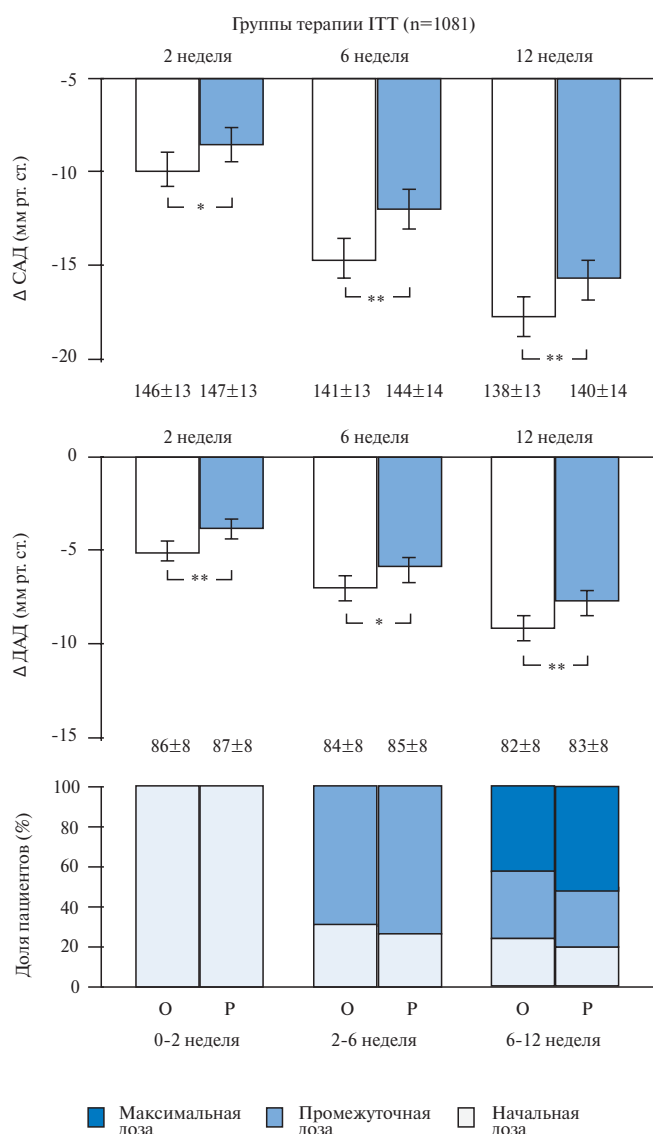


Рис. 1. Снижение измеренных в положении сидя офисных уровней систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 2, 6 и 12 недель лечения олмесартаном, О (10–40 мг; n=542; белые столбцы) либо рамиприлом, Р (2,5–10 мг; n=539; голубые столбцы). Средние значения и 95% доверительные интервалы снижения давления представлены для групп терапии ИТТ. Средние уровни САД и ДАД указаны под каждым столбцом. Дополнительно представлено распределение пациентов в зависимости от принимаемой дозы препаратов (начальная доза – светло-голубые столбцы; промежуточная доза – голубые столбцы; максимальная доза – синие столбцы).

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ для сравнений между двумя группами терапии.

Измеренные в положении сидя офисные уровни артериального давления и частота сердечных сокращений

Как показано на рис. 1, в обеих группах терапии ИТТ офисные уровни САД и ДАД, измеренные в положении сидя, продолжали достоверно снижаться ($p < 0,01$) на протяжении всего исследования. На каждом клиническом визите степень снижения офисного артериального давления, стан-

дартизованная с учетом исходных значений давления, была более выраженной для олмесартана медоксомила, чем для рамиприла. По завершении исследования, через 12 недель терапии, стандартизованное снижение измеренных в положении сидя уровней офисного САД было достоверно более выраженным ($p = 0,01$) в группе олмесартана (17,8 мм рт. ст. (95%-й доверительный интервал-ДИ- 16,8–18,9 мм рт. ст.)), чем в группе рамиприла (15,7 (14,7–16,8) мм рт. ст.). Сходные результаты были получены для офисных уровней ДАД, которые снижались на 9,2 (8,6–9,8) мм рт. ст. в группе олмесартана и на 7,7 (7,1–8,3) мм рт. ст. в группе рамиприла ($p = 0,01$).

На каждом визите абсолютные показатели САД и ДАД были несколько ниже в группе олмесартана. По окончании исследования средний уровень САД < 140 мм рт. ст., соответствующий рекомендуемым целевым значениям, был достигнут только в группе олмесартана.

В каждой возрастной группе пациентов снижение уровней САД и ДАД было более выраженным у принимавших олмесартан больных, по сравнению с получавшими рамиприл участниками исследования. Эти межгрупповые различия достигали статистической значимости у больных в возрасте 65–69 лет для САД и ДАД, а также у пациентов старшей возрастной группы (70 лет и старше) для ДАД (табл. 2). В целом, у 68% участников исследования имела место систоло-диастолическая гипертензия. У 31,5% была диагностирована изолированная систолическая гипертензия, в то время как доля больных с диастолической гипертензией составляла лишь 0,5%. В группе лиц с систоло-диастолической гипертензией снижение уровней артериального давления было достоверно более выраженным при терапии олмесартаном медоксомилом. У пациентов с изолированной систолической гипертензией межгрупповые различия по степени снижения давления не достигали статистической значимости (табл. 2).

По окончании исследования измеренные в положении сидя офисные уровни частоты сердечных сокращений несколько снизились в обеих группах (с $70,3 \pm 9,2$ до $69,0 \pm 8,5$ уд/мин для олмесартана и с $70,3 \pm 9,6$ до $69,6 \pm 8,9$ уд/мин для рамиприла). Различия между группами терапии не были статистически значимыми ($p = 0,24$).

Нормализация артериального давления и частота ответа на терапию

Как показано на рис. 2, доля пациентов с нормализацией САД и ДАД продолжала увеличиваться на протяжении всего исследования в соответствии с повышением доз монотерапии олмесартаном либо рамиприлом. На каждом клиническом

Таблица 2

Снижение уровней систоло-диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 12 недель терапии олмесартаном либо рамиприлом: связь с возрастом и типом гипертензии

	САД (мм рт. ст.)			ДАД (мм рт. ст.)		
	Олмесартан 10–40 мг (n=542)	Рамиприл 2,5–10 мг (n=539)	p	Олмесартан 10–40 мг (n=542)	Рамиприл 2,5–10 мг (n=539)	p
Возраст (лет)						
65–69 (n=222/216)	18,3 (16,7–19,9)	15,2 (13,6–16,8)	0,01	9,0 (8,1–9,9)	7,5 (6,5–8,4)	0,02
≥70 (n=320/323)	17,5 (16,1–18,9)	16,1 (14,7–17,5)	0,17	9,3 (8,5–10,1)	7,9 (7,1–8,7)	0,01
Тип гипертензии						
Систолическая и диастолическая (n=378/351)	19,3 (18,1–20,5)	16,7 (15,4–18,0)	0,01	11,4 (10,7–12,1)	9,8 (9,1–10,5)	0,01
Изолированная систолическая (n=155/183)	15,1 (12,9–17,2)	14,0 (11,9–16,0)	0,47	4,4 (3,2–5,5)	3,1 (2,1–4,2)	0,12

Примечание: данные представлены для групп терапии ИТТ в виде «среднее значение (95% доверительный интервал)»; значения *p* представлены для сравнений между двумя группами терапии.

визите частота нормализации давления была выше в группе олмесартана. По окончании 12-недельной фазы двойной слепой терапии нормализация измеренных в положении сидя офисных уровней артериального давления была достигнута у 52,6% принимавших олмесартан больных, по сравнению с 46,0% получавших рамиприл пациентов (*p*=0,03).

Кроме того, по окончании исследования доля участников с нормализацией артериального давления либо ответивших на терапию была достоверно выше в группе олмесартана медоксомила, чем в группе рамиприла (59,0% против 52,9%, соответственно; *p*=0,04) (рис. 2). Частота отсутствия ответа на терапию (без нормализации АД) была относительно низкой как для олмесартана (6,4%), так и для рамиприла (6,9%).

У больных с систоло-диастолической гипертензией частота нормализации офисных уровней артериального давления по окончании исследования была значимо выше в группе олмесартана медоксомила (53,2%), чем в группе рамиприла (44,7%; *p*=0,02). У лиц с изолированной систолической гипертензией эти межгрупповые различия не достигали статистической значимости (50,3% против 47,0%, соответственно; *p*=0,54). Частота нормализации артериального давления либо ответа на терапию у лиц с систоло-диастолической гипертензией составляла 62,2% в группе олмесартана медоксомила и 54,1% в группе рамиприла (*p*=0,03). У пациентов с изолированной систолической гипертензией эти показатели достигали, соответственно, 51,0% и 49,2% (*p*=0,74).

Результаты анализа динамики офисных уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также нормализации давления и ответа на терапию, полученные для групп терапии ИТТ, были подтверждены при анализе данных в группах *per-protocol* (данные не представлены).

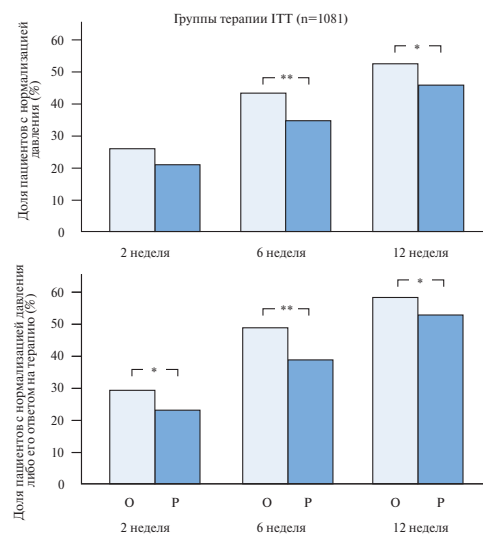


Рис. 2. Частота нормализации давления (измеренные в положении сидя офисные уровни САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. у пациентов без сахарного диабета; САД <130 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом), а также нормализации давления или его ответа на терапию (измеренные в положении сидя офисные уровни САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. у пациентов без сахарного диабета; САД <130 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом; либо снижение измеренных в положении сидя офисных уровней САД и ДАД на >20 и >10 мм рт. ст., соответственно) через 2, 6 и 12 недель лечения олмесартаном, О (10–40 мг; n=542; светло-голубые столбцы) либо рамиприлом, Р (2,5–10 мг; n=539; голубые столбцы). Данные представлены для групп терапии ИТТ.

Примечание: * *p*<0,05; ** *p*<0,01 для сравнений между двумя группами терапии.

Амбулаторное мониторирование артериального давления

У больных с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторирования давления снижение измеренных в положении сидя офисных уровней САД и ДАД было достоверно более выраженным при терапии олмесартаном медоксомилом (19,3 (18,0–20,6) мм рт. ст. и 10,1 (9,4–10,8) мм рт. ст., соответственно), чем

Таблица 3

Средние уровни амбулаторного систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) при рандомизации и по завершению 12-недельной фазы двойной слепой терапии (среднее значение ± СО), а также стандартизованное с учетом исходных значений давления снижение САД и ДАД на фоне лечения (среднее значение 95% доверительный интервал)

	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)	
	Олмесартан 10–40 мг (n=318)	Рамиприл 2,5–10 мг (n=312)	Олмесартан 10–40 мг (n=318)	Рамиприл 2,5–10 мг (n=312)
Среднесуточные уровни давления				
Исходно	141,2±13,9	140,6±12,8	80,9±9,2	80,6±9,4
После 12 недель терапии	130,0±12,5	131,7±12,6	74,3±7,7	75,2±8,2
Снижение на фоне лечения	11,0 (9,9–12,2)	9,0 (7,9–10,2)	6,5 (5,8–7,2)	5,4 (4,7–6,1)
p	0,02		0,03	
Дневные уровни давления				
Исходно	145,6±13,8	144,3±13,0	84,2±9,4	83,3±9,7
После 12 недель терапии	133,7±12,8	135,0±12,9	77,1±8,1	77,9±8,6
Снижение на фоне лечения	11,5 (10,3–12,7)	9,7 (8,5–10,9)	6,9 (6,1–7,6)	5,7 (4,9–6,4)
p	0,03		0,02	
Ночные уровни давления				
Исходно	131,8±16,9	132,2±15,2	73,8±10,4	74,2±10,6
После 12 недель терапии	122,2±14,8	124,8±14,4	68,3±8,6	69,4±9,1
Снижение на фоне лечения	9,7 (8,3–11,0)	7,3 (6,0–8,7)	5,6 (4,8–6,4)	4,7 (3,9–5,5)
p	0,02		0,15	

Примечание: значения p представлены для сравнений между двумя группами терапии.

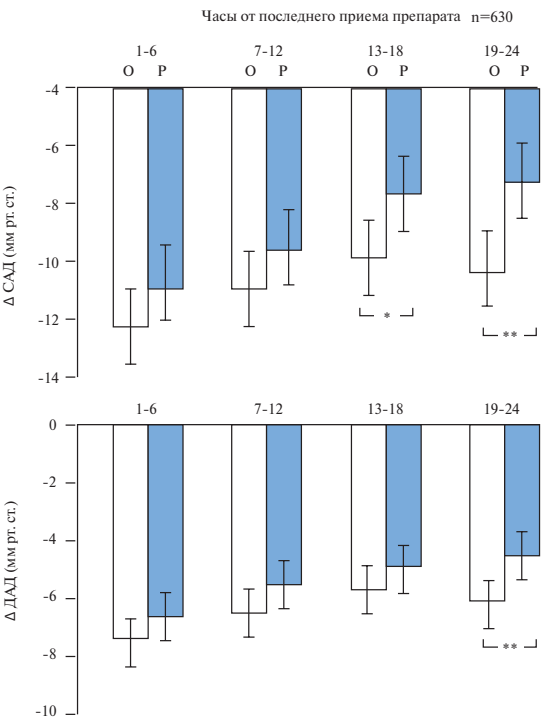


Рис. 3. Среднее снижение уровней систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), стандартизованное с учетом исходных значений давления, через 12 недель терапии олмесартаном, О (10–40 мг; n=318; светлые столбцы) либо рамиприлом, Р (2,5–10 мг; n=312; темные столбцы). Результаты представлены для пациентов с пригодными для анализа данными амбулаторного мониторингирования давления.

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01 для сравнений между двумя группами терапии.

при лечении рамиприлом (16,8 (15,5–18,1) мм рт. ст. и 8,4 (7,7–9,2) мм рт. ст., соответственно) (для САД и ДАД p=0,01). Снижение средних уровней суточного, дневного и ночного САД и ДАД на фоне терапии олмесартаном медоксомилом было более значительным, чем при приеме рамиприла. Межгрупповые различия были статистически значимыми на всех визитах, за исключением показателей ночного ДАД (табл. 3).

Как показано на рис. 3, оба изучаемых препарата снижали уровни артериального давления на протяжении всех суток. Тем не менее, в последние 6 часов междозового интервала (время окончания ночного сна и утреннего пробуждения) достоверно более выраженное снижение САД и ДАД отмечалось в группе олмесартана медоксомила (10,5 (9,0–11,8) мм рт. ст. и 6,1 (5,3–7,0) мм рт. ст. соответственно), чем в группе рамиприла (7,3 (5,9–8,7) мм рт. ст. и 4,5 (3,6–5,3) мм рт. ст. соответственно) (для САД и ДАД p=0,01).

Равномерность контроля артериального давления в течение суток оценивалась с помощью индекса сглаживания. В группе олмесартана были зарегистрированы достоверно более высокие значения индекса сглаживания, как для САД (0,82±0,98 против 0,62±0,89 в группе рамиприла; p=0,01), так и для ДАД (0,68±0,80 против 0,51±0,74 соответственно; p=0,01). Эти данные подтверждают более выраженный и равномерный антигипертензивный эффект олмесартана медоксомила по сравнению с рамиприлом.

Среднесуточные уровни частоты сердечных сокращений существенно не изменились как на фоне при-

ема олмесартана (стандартизованное по исходным значениям снижение на 0,4 уд/мин; 95% ДИ от –1,1 до +0,3 уд/мин), так и при терапии рамиприлом (снижение на 0,1 уд/мин; 95% ДИ от –0,8 до +0,7 уд/мин) ($p=0,52$ для межгрупповых сравнений).

Безопасность и переносимость терапии

Анализ безопасности терапии, а также динамики лабораторных показателей, был выполнен у всех рандомизированных пациентов ($n=1102$). В целом, побочные эффекты развились у 136 участников (12,3%), включая 75 пациентов из группы олмесартана медоксомила и 61 больного из группы рамиприла. Общее число побочных эффектов составило 175 (98 при приеме олмесартана медоксомила и 77 при лечении рамиприлом). Как правило, побочные эффекты были слабо выраженными (68,6%). Частота досрочного прекращения участия в исследовании вследствие развития побочных эффектов составила 3,0% ($n=33$; 14 и 19 случаев в группах олмесартана медоксомила и рамиприла соответственно).

У 40 участников развились побочные эффекты, связанные с терапией. Как правило, эти побочные эффекты ($n=40$) были слабо выраженными, и лишь один случай был расценен как тяжелый. Частота развития побочных эффектов, связанных с приемом изучаемых препаратов, была сопоставимой в обеих группах лечения (табл. 4). Наиболее часто развивались кашель (13 случаев в группе рамиприла против 2 случаев в группе олмесартана медоксомила), головокружение, астения, гипертонический криз либо гипотензия. Все эти побочные эффекты являются типичными для изучаемых классов антигипертензивных препаратов (в частности, кашель нередко развивается при приеме ингибиторов АПФ).

Терапия олмесартаном медоксомилом либо рамиприлом не оказывала существенного, клинически значимого влияния на изучаемые лабораторные показатели.

Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало, что у пожилых пациентов с артериальной гипертензией 12-недельная терапия олмесартаном медоксомилом (10–40 мг один раз в сутки) более эффективно снижала уровни артериального давления, чем прием рамиприла (2,5–10 мг один раз в сутки). Большая выраженность антигипертензивного действия олмесартана медоксомила проявлялась уже через 2 недели от начала терапии, что подтверждает быстрое развитие терапевтического эффекта у пожилых больных [28–30]. Кроме того, выраженность антигипертензивного эффекта олмесартана медоксомила нарастала на протяжении всего исследования, несмотря на то, что частота приема максимальной дозы препарата (40 мг/сут для олмесартана и 10 мг/сут

Таблица 4

Побочные эффекты, связанные с приемом изучаемых препаратов, в группах терапии ИТТ (в анализ безопасности терапии вошли данные 1102 пациентов)

	Олмесартан 10–40 мг ($n=549$)	Рамиприл 2,5–10 мг ($n=553$)
Головокружение	4	2
Бессонница	-	1
Отрыжка	1	-
Гипертонический криз	-	1
Гипотензия	3	-
Кашель	2	13
Диарея или тошнота	2	-
Боль в эпигастрии	1	1
Диспепсия	1	-
Оральная эритема	1	-
Нарушения вкуса	1	-
Астения	2	1
Головная боль	1	-
Нарушения походки	1	-
Отсутствие эффекта препарата	-	1
Общее число побочных эффектов	20	20
Общее число пациентов (%)	20 (3,6)	20 (3,6)

для рамиприла) была ниже в группе олмесартана (43% против 52% в группе рамиприла). По окончании исследования средние дозы изучаемых препаратов составили, соответственно, 63% и 71% от максимальных доз.

Кроме того, доля пациентов с нормализацией артериального давления ($<140/90$ мм рт. ст. у лиц без сахарного диабета; $<130/80$ мм рт. ст. у больных сахарным диабетом), как и доля участников, ответивших на терапию, была выше при приеме олмесартана. Эти данные имеют важное клиническое значение, поскольку, согласно результатам популяционных исследований, эффективность контроля артериального давления у получающих антигипертензивную монотерапию пожилых больных не превышает 30–40% [11, 12]. В нашем исследовании контроль давления был достигнут чаще, чем у каждого второго пациента (59%).

Данное исследование является первым клиническим испытанием, в котором результаты непосредственного сравнения антигипертензивного действия БРА и ингибитора АПФ у достаточно большого числа пожилых пациентов убедительно продемонстрировали большую эффективность БРА. В большинстве ранее выполненных исследований антигипертензивной эффективности БРА у пожилых больных эти препараты сравнивались с дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов [36–38] либо диуретиками [39]. В двух двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях, непосредственно сравнивавших БРА и ингибиторы АПФ

у пожилых пациентов, эффективность изучаемых препаратов была сопоставимой [25, 26]. Так, в первом исследовании эффективность и переносимость 8-недельной терапии ирбесартаном (150–300 мг один раз в сутки) либо эналаприлом (10–20 мг один раз в сутки) была изучена у больных в возрасте 65 лет и старше ($n=141$), с измеренными в положении сидя уровнями ДАД 95–110 мм рт. ст. [25]. По окончании исследования среднее снижение исходных уровней ДАД составило 9,6 мм рт. ст. в группе ирбесартана и 9,8 мм рт. ст. в группе эналаприла. Измеренные в положении сидя уровни САД в среднем снизились на 10,1 и 11,6 мм рт. ст. соответственно. Частота нормализации давления была сопоставимой в обеих группах терапии. На фоне приема ирбесартана кашель развивался достоверно реже, чем при лечении эналаприлом. Во втором исследовании эффективность и безопасность эпросартана (600–800 мг один раз в сутки) и эналаприла (10–20 мг один раз в сутки) сравнивались у 334 пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше. Все участники страдали эссенциальной гипертензией (измеренные в положении сидя уровни САД и ДАД ≥ 160 мм рт. ст. и 90–114 мм рт. ст., соответственно) [26]. Через 12 недель двойной слепой терапии среднее снижение исходных уровней ДАД составило 9,4 мм рт. ст. в группе эпросартана и 9,6 мм рт. ст. в группе эналаприла. Среднее снижение уровней САД составило, соответственно, 18,0 и 17,4 мм рт. ст. Частота нормализации артериального давления и ответа давления на терапию была сопоставимой в обеих группах. Частота развития побочных эффектов была выше при приеме эналаприла [26]. Таким образом, в этих двух исследованиях БРА и ингибиторы АПФ обладали сопоставимой эффективностью при лучшей переносимости БРА. В нашем исследовании олмесартан продемонстрировал большую антигипертензивную эффективность и меньшую частоту развития кашля по сравнению с рамиприлом.

На эффективность терапии олмесартаном медоксомилом не влиял возраст пациентов. Так, этот препарат сопоставимо снижал уровни артериального давления у больных 65–69 лет и у пациентов в возрасте 70 лет и старше. Кроме того, олмесартан эффективно контролировал уровни артериального давления в относительно небольшой подгруппе пациентов высокого риска — у больных с изолированной систолической гипертензией. У этих пациентов различия между группами олмесартана и рамиприла не достигали статистической либо клинической значимости. Терапия олмесартаном медоксомилом эффективно контролировала уровни артериального давления как по данным офисного измерения давления, так и согласно результатам суточного амбулаторного мониторинга. В частности, антигипертензивный эффект олмесартана медоксомила,

по сравнению с рамиприлом, был более равномерным и продолжительным, что обеспечивало лучший контроль variability артериального давления на протяжении всех суток, включая последние часы междозового интервала. Эти данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований амбулаторного мониторинга артериального давления у молодых пациентов на фоне терапии олмесартаном медоксомилом [40–42]. Кроме того, в нашем исследовании, включившем относительно большое число пожилых больных с гипертензией, были подтверждены результаты недавно выполненного открытого исследования, которое сравнивало эффективность 14-недельной терапии телмисартаном (80 мг/сут) и рамиприлом (5–10 мг/сут) у лиц с гипертензией 1–2 ст. в возрасте 18 лет и старше ($n=1613$) [22]. В этом открытом исследовании БРА более эффективно, чем рамиприл, снижал уровни артериального давления на протяжении всех суток и, в частности, в последние 6 часов 24-часового междозового интервала.

Переносимость олмесартана медоксомила и рамиприла была хорошей. Тем не менее, на фоне приема первого препарата реже развивался кашель, в то время как в группе рамиприла кашель был наиболее частым побочным эффектом, связанным с терапией. Частота других побочных эффектов была сопоставимой в обеих группах. Таким образом, олмесартана медоксомил характеризовался как лучшей переносимостью, так и большей эффективностью в отношении контроля артериального давления.

Наше исследование имело ряд ограничений. Во-первых, дизайн исследования не предусматривал оценку уровней артериального давления, измеренных в положении стоя, — клинически значимого показателя у получающих антигипертензивную терапию пожилых больных. Тем не менее, нами было зарегистрировано лишь три случая симптоматической гипотензии. Все эти случаи развились в группе олмесартана, на фоне приема предусмотренных протоколом доз препарата. Кроме того, при амбулаторном мониторинге не регистрировались чрезмерно низкие уровни артериального давления. Во-вторых, в нашем исследовании антигипертензивный эффект максимальной дозы рамиприла (10 мг/сут) мог не соответствовать таковому для максимальной дозы олмесартана (40 мг/сут). Нельзя исключить, что прием рамиприла в дозе, превышающей 10 мг/сут, мог бы сопровождаться более выраженным антигипертензивным эффектом. Тем не менее, сравнение изучаемых препаратов было выполнено для их максимальных доз, рекомендуемых в настоящее время.

Таким образом, в данном крупном клиническом исследовании было продемонстрировано, что олмесартана медоксомил обеспечивает эффективный

и продолжительный контроль артериального давления у пожилых пациентов с эссенциальной систолической гипертензией, либо с изолированной систолической гипертензией. Олмесартана медоксомил хорошо переносился и может рассматриваться в качестве препарата первой линии при лечении эссенциальной артериальной гипертензии у пожилых больных.

Литература

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217–223.
- Amery A, Birkenhäger W, Brinko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349–1354.
- Coope J, Warrender TS. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:1145–1151.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265:3255–3264.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281–1285.
- Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304:405–412.
- Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Pagé V, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14:1237–1245.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764.
- Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:211–220.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–98.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294:466–472.
- Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1056–65.
- Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox: more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361:878–887.
- Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1491–8.
- Acelajado MC, Oparil S. Hypertension in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009; 25:391–412.
- Rashidi A, Wright JT Jr. Drug treatment of hypertension in older hypertensives. *Clin Geriatr Med* 2009; 25:235–244.
- Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336:1121–1123.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121–2158.
- Prisant LM. Now or never: optimal antihypertensive therapy in the elderly. *Prev Cardiol* 2008; 11:201–209.
- Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, Gargiulo A, Spagnuolo V, Bertocchi F, Palatini P. Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril Study. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther* 2004; 26:855–865.
- Williams B, Lacourcière Y, Schumacher H, Gosse P, Neutel JM. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens* 2009; 23:610–619.
- Townsend R, Haggert B, Liss C, Edelman JM. Efficacy and tolerability of losartan versus enalapril alone or in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1995; 17:911–923.
- Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, Papademitriou V, Guthrie G. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999; 6:161–166.
- Lacourcière Y. A multicenter, randomized, double-blind study of the antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan in patients aged > or = 65 years with mild to moderate hypertension. *Clin Ther* 2000; 22:1213–1224.
- Ruilope L, Jäger B, Prichard B. Eprosartan versus enalapril in elderly patients with hypertension: a double-blind, randomized trial. *Blood Press* 2001; 10:223–229.
- Destro M, Preti P, D'Ospina A, Christian Achiri NN, Ricci AR, Cagnoni F. Olmesartan medoxomil: recent clinical and experimental acquisitions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5:1149–1157.
- Scott LJ, McCormack PL. Olmesartan medoxomil: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2008; 68:1239–1272.
- Heagerty AM, Mallion JM. Olmesartan medoxomil in elderly patients with essential or isolated systolic hypertension: efficacy and safety data from clinical trials. *Drugs Aging* 2009; 26:61–76.
- Mallion JM, Heagerty A, Laeis P. Systolic blood pressure reduction with olmesartan medoxomil versus nitrendipine in elderly patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:2168–2177.
- O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J, et al. Working group on blood pressure monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2002; 7:3–17.
- Parati G, Omboni S, Palatini P, Rizzoni D, Bilo G, Valentini M, et al. Italian Society of Hypertension Guidelines for Conventional and Automated Blood Pressure Measurement in the Office, at Home and Over 24 Hours. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2008; 15:283–310.
- Rizzoni D, Castellano M, Muesan ML, Porteri E, Agabiti-Rosei E. Beyond trough: peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997; 6:110–115.
- Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and officially relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1685–1691.
- Omboni S, Parati G, Mancia G. The trough: peak ratio and the smoothness index in the evaluation of control of 24 h blood pressure by treatment in hypertension. *Blood Pressure Monit* 1998; 3:201–204.
- Malacco E, Vari N, Capuano V, Spagnuolo V, Borgnino C, Palatini P, Val-Syst study. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study. *Clin Ther* 2003; 25:2765–2780.
- Volpe M, Junren Z, Maxwell T, Rodriguez A, Gamboa R, Gomez-Fernandez P, et al. Comparison of the blood pressure-lowering effects and tolerability of Losartan- and Amlodipine-based regimens in patients with isolated systolic hypertension. *Clin Ther* 2003; 25:1469–1489.
- Neldam S, Edwards C, ATHOS Study Group. Telmisartan plus HCTZ vs. amlodipine plus HCTZ in older patients with systolic hypertension: results from a large ambulatory blood pressure monitoring study. *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15:151–160.
- Neldam S, Forsén B, Multicentre Study Group. Antihypertensive treatment in elderly patients aged 75 years or over: a 24-week study of the tolerability of candesartan cilexetil in relation to hydrochlorothiazide. *Drugs Aging* 2001; 18:225–232.
- Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, Fernandez C, Redon J. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2007; 25:1327–1336.
- Sellin L, Stegbauer J, Laeis P, Rump LC. Adding hydrochlorothiazide to olmesartan dose dependently improves 24-h blood pressure and response rates in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:2083–2092.
- Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5:41–50.

Благодарность

Данное исследование было выполнено при грантовой поддержке Laboratori Guidotti и Malesci Istituto Farmacobiologico. Все авторы получали грантовую поддержку от компаний-производителей олмесартана и рамиприла, с целью подготовки лекционного материала либо посещения научно-исследовательских конференций.

Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study

Malacco E.¹, Omboni S.², Volpe M.³, Auteri A.⁴ and Zanchetti A.⁵, on behalf of the ESPORT Study Group

Objective. To compare the efficacy and safety of the angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil (O) and the ACE inhibitor ramipril (R) in elderly patients with essential arterial hypertension.

Methods. After a 2-week placebo wash-out 1102 treated or untreated elderly hypertensive patients aged 65–89 years (office sitting diastolic blood pressure, DBP, 90–109mmHg and/or office sitting systolic blood pressure, SBP, 140–179mmHg) were randomized double-blind to 12-week treatment with O 10mg or R 2.5mg once-daily. After the first 2 and 6 weeks doses could be doubled in non-normalized [blood pressure (BP) <140/90mmHg for nondiabetic and <130/80mmHg for diabetic] individuals, up to 40mg for O and 10mg for R. Office BPs were assessed at randomization, after 2, 6 and 12 weeks of treatment, whereas 24-h ambulatory BP was recorded at randomization and after 12 weeks.

Results. In the intention-to-treat population (542 patients O and 539 R) after 12 weeks of treatment baseline-adjusted office SBP and DBP reductions were greater ($P<0.01$) with O [17.8 (95% confidence interval: 16.8/18.9) and 9.2 (8.6/9.8) mmHg] than with R [15.7 (14.7/16.8) and 7.7 (7.1/8.3) mmHg]. BP normalization rate was also greater under O (52.6 vs. 46.0% R, $P<0.05$). In the subgroup of patients with valid ambulatory BP recording (318 O and 312 R) the reduction in 24-h average BP was larger ($P<0.05$) with O [SBP: 11.0 (12.2/9.9) and DBP: 6.5 (7.2/5.8) mmHg] than with R [9.0 (10.2/7.9) and 5.4 (6.1/4.7) mmHg]. The larger blood pressure reduction obtained with O was particularly

evident in the last 6 h from the dosing interval; a better homogeneity of the 24-h BP control with O was confirmed by higher smoothness indices. The proportion of patients with drug-related adverse events was comparable in the two groups (3.6 O vs. 3.6% R), as well as the number of patients discontinuing study drug because of a side effect (14 O vs. 19 R).

Conclusion. In elderly patients with essential arterial hypertension O provides an effective, prolonged and well tolerated BP control, representing a useful option among first-line drug treatments of hypertension in this age group.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 52-62

Keywords: ambulatory blood pressure monitoring, elderly, essential hypertension, office blood pressure, olmesartan, ramipril.

Department of Internal Medicine. Ospedale L. Sacco, University of Milan¹, Milan; Italian Institute of Telemedicine², Varese; Division of Cardiology, II Faculty of Medicine, University of Rome «La Sapienza» and IRCCS Neuromed³, Pozzilli, Isernia; Internal Medicine III, University of Siena⁴, Siena; Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione University of Milan and Istituto Auxologico Italiano⁵, Milan, Italy

Adopted translation in Russian from Journal of Hypertension 2010, 28:2342–2350.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРИНДОПРИЛА А И ЛОЗАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Мазина Г. Г., Саласюк А. С., Барыкина И. Н.

Целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности и влияния на основные факторы сердечно-сосудистого риска периндоприла А и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Материал и методы. В простое слепое, рандомизированное, сравнительное исследование в параллельных группах допускалось включение пациентов, не принимавших гипотензивные препараты или после «отмывочного» периода, составлявшего 2 недели. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 2 группы (по 30 пациентов в каждой группе): I группа принимала периндоприл (Престариум А, Сервье) в суточной дозе 10 мг, II группа – лозартан (Козаар, Merck Sharp Dohm) в суточной дозе 100 мг на протяжении 24 недель. СМАД проводили на аппарате «SpaceLabs 90207» (США). Измерение скорости Colson, индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили на приборе ALOKA prosound L7 premier по стандартной методике.

Результаты. Снижение суточного САД и ДАД на периндоприле А составляло 15,2% и 18,1% против 7,8% ($p<0,05$) и 14,9% на лозартане. Периндоприл А в большей степени уменьшал толщину миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, чем лозартан – соответственно на 5,3% и 14,3% против 1,2% и 5,5% ($p<0,05$). Периндоприл А снижал скорость пульсовой волны на каротидно – феморальном участке (СПВ КФ) на 28,9% и на каротидно-радиальном (СПВ КР) – на 25,8% против 4,1% и 15,7% ($p<0,05$) на лозартане. Индекс аугментации и центральное давление в аорте снижались на фоне терапии периндоприлом соответственно на 17,4% и 7,5%, а лозартаном – на 3,5% и 1,3% ($p<0,05$). Принципиально важным для пациентов с артериальной гипертензией и ожирением является выявленное снижение уровня лептина крови при терапии периндоприлом А на 29,7% против 6,9% на лозартане ($p<0,05$).

Заключение. Периндоприл А в наибольшей степени подходит для лечения артериальной гипертензии при ожирении, так как не только более эффективно, чем лозартан, снижает АД, но и оказывает более благоприятное влияние

на широкий спектр факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при таком сочетании патологий (от нормализации липидного и углеводного обмена до улучшения антропометрических показателей).

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 63-69

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, лозартан.

Волгоградский государственный медицинский университет, факультет усовершенствования врачей (ФУВ ВолгГМУ), кафедра терапии и эндокринологии, Волгоград, Россия.

Недогода С. В.* – д.м.н., профессор, зав.кафедрой, Ледяева А. А. – аспирант кафедры, Чумачек Е. В. – аспирант кафедры, Цома В. В. – к.м.н., ассистент кафедры, Мазина Г. Г. – аспирант кафедры, Саласюк А. С. – аспирант кафедры, Барыкина И. Н. – к.м.н., ассистент кафедры.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): nedogodasv@rambler.ru

ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ЭхоКГ – эхокардиография, ИМТ – индекс массы тела (индекс Кеттел), ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, СПВ – скорость распространения пульсовой волны, ФНО- альфа – фактор некроза опухоли альфа.

Рукопись получена 06.02.2012

Принята к публикации 15.02.2012

В настоящее время ингибиторы АПФ (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) считаются препаратами выбора для лечения пациентов с метаболическим синдромом и ожирением [1,2]. С учетом того, что у подавляющего числа пациентов с артериальной гипертензией и ожирением имеется инсулинорезистентность, эффективность этих двух классов препаратов все же может быть различной, поскольку имеются данные о том, что ИАПФ, в частности периндоприл А, в значительно большей степени уменьшает инсулинорезистентность, нежели АРА, в частности лозартан. Следствием этого могут быть существенные различия в органопротекции и во влиянии препаратов на показатели липидного обмена, так как известно, что снижение чувствительности к инсулину усугубляет как поражение органов-мишеней, так и метаболические нарушения.

Кроме этого для пациентов с артериальной гипертензией и ожирением представляется принципиально важной способность гипотензивных препаратов влиять на адипокины, которые продуцируются жировой тканью, рассматриваемой ныне уже не как энергетическое депо, а эндокринный и паракринный

орган, оказывающий гуморальное, протромбогенное и провоспалительное влияние на другие органы и системы организма. Среди более 50 адипокинов при ожирении наибольшая роль в патогенезе как самого ожирения, так и ассоциированных с ним заболеваний и состояний, отводится резистину, грелину, висфатину, апелину, адипонектину, ФНО-альфа и интерлейкину 6. Но, безусловно, наиболее изученным и важным адипокином при ожирении является лептин – гормон, продуцируемый жировыми клетками, и циркулирующий в крови в свободной и связанной формах. Через влияние на специфические рецепторы гипоталамуса лептин изменяет экспрессию нейрорепептидов, регулирующих потребление и расход энергии в организме. При ожирении развивается компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина с развитием через механизм обратной связи лептинорезистентности (гиперлептинемии). Лептин обладает целым рядом эффектов, которые могут усугублять имеющиеся нарушения при артериальной гипертензии и ожирении (стимуляция симпато-адреналовой системы, повышение скорости фиброза сердечной мышцы, усиление агрегации тромбоцитов, задержка натрия, усиление инсу-

линорезистентности). Данные о влиянии гипотензивных препаратов на адипокины крайне малочисленны.

Поэтому представляется клинически важным найти препарат «лидер», поскольку пациент с сочетанием артериальной гипертензии и ожирения требует не только нормализации АД, но максимально возможной коррекции всех других факторов риска.

В этой связи было проведено сравнительное исследование антигипертензивной эффективности и влияния на основные факторы сердечно-сосудистого риска (в том числе, лептина) ИАПФ — периндоприла и АРА — лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Материал и методы

В клиническое исследование было включено 60 пациентов (31 мужчина и 29 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет включительно, имеющих ИМТ >27 кг/м². Нарушение толерантности глюкозы определяли при ее уровне в плазме крови натощак <7 ммоль/л и после перорального приема 75 мг глюкозы — $\geq 7,8$ и $<11,1$ ммоль/л. Систолическое АД, определенное методом Короткова, согласно критериям включения должно было быть в положении сидя ≥ 140 мм рт.ст. и <160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. и <100 мм рт.ст. В простое слепое, рандомизированное, сравнительное исследование в параллельные группы исследования допускалось включение пациентов, не принимавших гипотензивные препараты или после «отмывочного» периода, составлявшего 2 недели. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 2 группы: I группа принимала периндоприл (Престариум А, Сервье) в суточной дозе 10 мг, II группа — лозартан (Козаар, Merck Sharp Dohm) в суточной дозе 100 мг на протяжении 24 недель. В каждой группе пациентам были рекомендованы немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению массы тела (диета, повы-

шение физической активности). Препараты для снижения веса ни в одной из групп не использовались. Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие, а сам протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), ЭхоКГ, исследование сосудистой эластичности и лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате «SpaceLabs 90207» (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00–7:00) — каждые 30 мин. Использовалась специальная манжета для измерения АД у тучных пациентов.

Измерение скорости пульсовой волны (СПВ) осуществлялось с помощью компьютерного устройства Colson (протокол исследования и оборудование, аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили на приборе ALOKA prosound L7 premier по стандартной методике.

Уровень лептина в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов фирмы DSL (США) иммуноферментным анализом. Уровень С-реактивного белка определяли с использованием стандартных наборов СРБ-ИФА-Бест (высокочувствительный)

Для определения количества жировых отложений использовался OMRON BF-306.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, будет использован 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. Данные представлены в виде $M \pm m$. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$ (далее этот параметр используется при сравнении группы периндоприла А с другими вариантами лечения). Сравнение межгрупповой эффективности различных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта (Dunnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha = 5\%$).

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика
сравниваемых групп

Показатель	Периндоприл А 10 мг	Лозартан 100 мг
Число пациентов	30	30
Возраст, годы	49,7±8,2	46,7±8,2
Длительность АГ	6,9±3,2	5,9±3,1
Мужчины/женщины	16/14	15/15
Курят/не курят	16/14	12/18
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС	17	16
Гиперхолестеринемия	26	26
Микроальбуминурия	18	15
ГЛЖ	29	29

Таблица 2

**Динамика показателей СМАД
при терапии периндоприлом А и лозартаном**

Показатель	Периндоприл А Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели
САДс, мм рт.ст.	155,9±11,9/132,2±8,1	152,3±11,9/140,3±9,4
ДАДс, мм рт.ст.	98,9±9,1/81,1±6,2	96,6±9,1/82,2±7,3
ЧССс, мм рт.ст.	76,1±7,2/70,1±7,1	73,1±6,1/70,2±6,1
САДд, мм рт.ст.	164,8±13,6/135,2±11,5	155,9±12,4/140,8±12,3
ДАДд, мм рт.ст.	100,7±8,4/90,3±8,1	97,6±8,2/86,3±8,1
ЧССд, мм рт.ст.	78,6±6,9/71,5±6,6	73,4±6,1/72,5±5,9
САДн, мм рт.ст.	143,4±9,7/133,5±9,6	138,7±8,9/132,7±8,8
ДАДн, мм рт.ст.	91,5±6,9/85,7±6,8	87,1±6,2/83,8±6,1
ЧССн, мм рт.ст.	70,5±6,2/66,1±6,1	68,9±5,9/68,1±5,7
СУП САД, мм рт.ст./ч	18,7±2,6/14,7±2,3	17,9±3,1/15,6±2,9
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14,9±2,3/12,1±2,2	13,3±2,4/12,1±2,3
Найт-пикер, %	10/0	15/0
Нон-диппер, %	40/10	40/10
Диппер, %	40/85	25/85
Овер-диппер, %	10/5	20/5

Сокращения: САДс – среднесуточное систолическое артериальное давление, ДАДс – среднесуточное диастолическое артериальное давление, ЧССс – среднесуточная частота сердечных сокращений, САДд – среднее систолическое артериальное давление в дневные часы, ДАДд – среднее диастолическое артериальное давление в дневные часы, ЧССд – средняя частота сердечных сокращений в дневные часы, САДн – среднее систолическое артериальное давление в ночные часы, ДАДн – среднее диастолическое артериальное давление в ночные часы, ЧССн – средняя частота сердечных сокращений в ночные часы, СУП САД – скорость утреннего подъема систолического артериального давления, СУП ДАД – скорость утреннего подъема диастолического артериального давления.

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой. В таблице 2 представлена динамика изменений САД и ДАД по данным СМАД на различных вариантах лечения.

Оказалось, что периндоприл А наиболее эффективно снижал величину суточного, дневного и ночного систолического и диастолического АД, нежели лозартан. Так, снижение САДс и ДАДс на периндоприле А составляло 15,2% и 18,1% против 7,8% ($p<0,05$) и 14,9% на лозартане. Снижение САДд и ДАДд составило соответственно 17,9% и 15,3% против 9,6% ($p<0,05$) и 11,5% на лозартане. Снижение САДн и ДАДн составило соответственно 6,9% и 6,3% против 4,3% и 3,7% ($p<0,05$) на лозартане. Обращает на себя внимание, что, по данным СМАД, на терапии периндоприлом А во все исследуемые промежутки времени имело место достоверное уменьшение ЧСС, которое было достоверно большим, чем при терапии лозартаном. Кроме того, периндоприл А достоверно больше снижал скорость утреннего подъема САД и ДАД по сравнению с лозартаном.

Таблица 3

**Динамика ЭхоКГ-показателей при терапии
периндоприлом А и лозартаном**

Показатель	Периндоприл А Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели
ФВ, %	61,2±2,9/68,5±3,8	64,4±5,3/68,1±5,9
УИ, мл/м ²	40,1±2,7/44,1±2,9	40,9±3,1/42,9±3,2
СИ, л/мин/м ²	2,2±0,4/2,5±0,4	2,2±0,4/2,4±0,4
КДР, мм	46,3±2,1/45,1±2,1	47,8±2,3/46,4±2,2
КСР, мм	31,7±1,9/31,1±1,8	30,2±1,7/31,9±1,8
МЖП, мм	10,8±0,3/10,5±0,3	10,7±0,3/10,6±0,3
ЗСЛЖ, мм	10,53±0,41/9,97±0,39	10,12±0,39/9,99±0,38
ИММЛЖ, г/м ²	139,1±15,8/119,2±11,3	132,3±12,9/124,9±12,8
Е/А	0,84±0,04/0,95±0,04	0,88±0,04/0,92±0,05
ВИР, мсек	86,4±3,9/89,1±4,1	87,2±3,9/89,1±4,1
ДТ, мсек	201,9±13,8/208,9±13,9	201,1±13,4/205,9±13,6
Норма, %	15/30	15/30
КРЛЖ, %	25/20	25/20
КГЛЖ, %	35/30	35/30
ЭГЛЖ, %	25/20	25/20

Сокращения: ФВ – фракция выброса левого желудочка, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А – отношение пика Е к пику А, ВИР – время изоволюмического расслабления левого желудочка, ДТ – время замедления раннего диастолического наполнения, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

В таблице 3 представлена динамика изменений эхокардиографических показателей функции сердца.

Периндоприл А в большей степени уменьшал толщину миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, чем лозартан – соответственно на 5,3% и 14,3% против 1,2% и 5,5% ($p<0,05$). Кроме того, на периндоприле было отмечено наиболее значительное улучшение показателя Е/А, характеризующего выраженность диастолической дисфункции, чем при терапии лозартаном.

В таблице 4 представлена динамика изменений, характеризующих состояние сосудов эластичного, мышечного типа и амортизирующих сосудов.

Максимальное улучшение эластичности сосудов мышечного и эластичного типов было отмечено при терапии периндоприлом А, который снижал скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (СПВ КФ) на 28,9% и на каротидно-радиальном (СПВ КР) – на 25,8% против 4,1% и 15,7% ($p<0,05$) на лозартане. Еще большие различия наблюдались во влиянии препаратов на индекс аугментации и центральное давление в аорте, которые снижались на фоне терапии периндоприлом А соответственно на 17,4% и 7,5%, а на лозартане – на 3,5% и 1,3% ($p<0,05$). Периндоприл А также оказывал наиболее выраженное положительное влияние на комплекс толщины интима медиа по сравнению с лозартаном.

Таблица 4
Изменение эластичности различных сосудов при
терапии периндоприлом А и лозартаном

Показатель	Периндоприл А Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели
СПВ КФ, м/с	12,8±1,7/9,1±1,6*	12,1±1,9/11,6±1,6
СПВ КР, м/с	12,4±1,6/9,2±1,5*	12,1±2,2/10,2±1,3
Индекс аугментации, %	44,9±5,3/37,1±5,1*	39,8±4,1/38,4±4,0
Центральное давление в аорте, мм рт.ст.	141,8±5,5/131,1±5,3*	135,9±5,2/134,1±5,1
КИМ справа, мм	1,03±0,03/0,95±0,02*	1,02±0,03/0,97±0,02
КИМ, слева, мм	1,04±0,03/0,97±0,02*	1,04±0,03/0,98±0,02

Сокращения: СПВ – скорость пульсовой волны, КФ – каротидно-фemorальный сегмент, КР – каротидно-радиальный сегмент, КИМ – толщина комплекса «интима-медиа».

Таблица 5
Динамика биохимических показателей крови при
терапии периндоприлом А и лозартаном

Показатель	Периндоприл А Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели
ОХ, ммоль/л	6,8±2,2/6,2±1,1	6,6±1,6/6,3±1,2
ЛПНП, ммоль/л	3,2±1,5/2,8±0,9	3,0±1,2/2,9±0,8
ТГ, ммоль/л	3,3±1,5/2,8±0,9	2,8±1,1/2,6±0,8
ЛПВП, ммоль/л	0,81±0,21/0,99±0,26	0,85±0,24/0,87±0,25
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,2±1,3/6,8±1,2	7,2±1,1/7,0±0,8
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	11,1±1,7/10,6±1,5	10,9±1,8/10,7±1,1
НВ _{А1с, %}	6,9±0,3/6,5±0,2	6,7±0,3/6,7±0,2
С-пептид натощак, нг/мл	2,93±0,61/1,96±0,27	2,84±0,61/2,83±0,59
С-пептид постпр., нг/мл	3,61±0,73/2,91±0,43	3,17±0,59/2,97±0,51
Лептин, нг/мл	27,3±4,3/19,2±3,6	25,9±4,2/24,1±3,7
ИРИ мЕд/мл	23,8±3,1/20,9±2,9	22,1±2,8/21,9±2,7
Мочевая кислота, ммоль/л	442±41/329±32	461±53/319±21
Креатинин, ммоль/л	144,4±27,2/85,1±14,9	106,1±11,3/92,1±10,9

Сокращения: ОХ – общий холестерин, ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ИРИ – индекс инсулинорезистентности.

Таблица 6
Динамика антропометрических показателей при терапии
периндоприлом А и лозартаном

Показатель	Периндоприл А Исходно/24 недели	Лозартан Исходно/24 недели
ИМТ (кг/м ²)	31,1±2,9/29,1±2,7	29,4±3,6/28,9±2,9
ОТ/ОБ	0,99±0,06/0,91±0,05	0,96±0,04/0,91±0,05
% жировых отложений	56,9±7,1/46,8±6,6	51,2±5,2/48,4±4,9

В таблице 5 представлена динамика изменений биохимических показателей.

Существенные различия между препаратами были выявлены по влиянию на показатели липидного, углеводного и пуринового обменов. При терапии периндоприлом имело место достоверно большее снижение общего холестерина (ОХ) – на 8,8%, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 12,5%, триглицеридов (ТГ) – на 15,2% (на лозартане соответственно на 4,5%, 3,3% и 7,1%; $p<0,05$) на фоне повышения липопротеидов высокой плотности на 22,2% (на лозартане – 2,3%, $p<0,05$). Кроме того, на терапии периндоприлом А имело место сопоставимое снижение уровня мочевой кислоты: на 25,1% на периндоприле А и на 30,8% на лозартане. Уменьшение уровня креатинина в группе терапии периндоприлом А составило 41,1% против 13,2% – лозартаном ($p<0,05$).

Проводимая терапия приводила к различному снижению уровня глюкозы натощак и после нагрузки (соответственно на 4,5% и 5,5% на периндоприле А и 2,7% и 1,8% на лозартане ($p<0,05$); уровня гликированного гемоглобина (НВ_{А1с, %}) – на 5,8% на периндоприле А и без изменений – на лозартане ($p<0,05$), С-пептида натощак и после нагрузки, иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 33,1%, 19,3% и 12,2% на периндоприле А и на 0,4%, 6,3% и 0,9% соответственно, на лозартане ($p<0,05$). Принципиально важным для пациентов с артериальной гипертензией и ожирением является выявленное снижение уровня лептина крови при терапии периндоприлом А на 29,7% против 6,9% на лозартане ($p<0,05$).

В таблице 6 представлена динамика изменений ИМТ, показателя объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ) и процента жировых отложений на различных вариантах лечения.

При терапии периндоприлом А было отмечено снижение ИМТ на 6,4% против 3,7% в группе лозартана ($p<0,05$); ОТ/ОБ уменьшился на терапии периндоприлом и лозартаном соответственно на 8,1% и 5,2%, а процент жировых отложений – на 17,8% и 5,4% ($p<0,05$).

Обсуждение результатов

Препаратами выбора для лечения артериальной гипертензии у больных с ожирением являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и сартаны, поскольку они обладают наиболее выраженным органопротективным действием, способны оказывать положительное влияние на углеводный и липидный обмены, а также снижать риск развития сахарного диабета. Результаты проведенного исследования позволяют сделать однозначный вывод о том, что имеются существенные различия между антигипертензивными препаратами как внутри одного класса, так и между этими классами. Причем эти различия касаются всего спектра фармакодинамических эффектов – от степени снижения АД до органопroteкции и метаболических

эффектов. В том, что терапия периндоприлом А позволила достичь значительно лучшего контроля АД нет ничего удивительного, так как известно, что в суточной дозе 10 мг он является наиболее эффективным ингибитором АПФ у пациентов, не отвечающих на терапию другими ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина [3]. Кроме того, высокая эффективность периндоприла А была подтверждена в российском исследовании ПРЕМИЯ, где у 70% пациентов имелась избыточная масса тела, и исследовании во Франции, где у трети пациентов имелось ожирение [4]. Важным клиническим аспектом является то, что при терапии периндоприлом не происходит активации САС.

Мощный кардио-, ангио- и нефропротективный эффект периндоприла А хорошо доказан и его преимущества перед лозартаном в проведенном исследовании очевидны, но они лишь отчасти могут быть связаны с лучшим контролем АД при его применении. Значительный вклад в органопротекцию вносит влияние препарата на метаболические показатели, каждый из которых сам по себе (гиперлипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, гиперлептинемия) является мощным фактором риска сосудистых поражений.

Положительное влияние периндоприла А на показатели метаболизма углеводов и чувствительность периферических тканей к инсулину связано не только с прямым действием ингибиторов АПФ — снижением концентрации ангиотензина II, но и с повышением уровня в крови кининов (что особенно важно). Ангиотензин II является конкурентным антагонистом инсулина, а кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. Ингибиторы АПФ способны также восстанавливать ранний пик секреции инсулина. Ангиотензин II непосредственно влияет на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота. При наличии инсулинорезистентности, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению тонуса сосуда и развитию пролиферативных процессов в стенке сосуда. Ингибиторы АПФ способны улучшать состояние функции эндотелия. Следовательно, уменьшение инсулинорезистентности благоприятно сказывается на липидном обмене.

Как известно, сартаны практически не влияют на кинины, что снижает риск развития кашля, но при этом они лишаются целого ряда положительных эффектов, присущих ИАПФ, именно благодаря их воздействию на эту систему. Существенное влияние, помимо ангиотензина-I, АПФ оказывает на функциональную активность калликреин-кининовой системы. Эффекторные пептиды калликреин-кининовой системы обладают вазоконстрикторными и натрий-уретическими свойствами и воздействуют на отдаленные органы-

мишени. Основными компонентами калликреин-кининовой системы являются калликреины, кининогены, кинин-превращающий фермент, брадикинин и специфические рецепторы для брадикинина на клеточных мембранах. Два фермента кининаза I и кининаза II (АПФ) — расщепляют брадикинин и другие кинины до неактивных пептидов. Биологическое действие брадикинина и остальных кининов проявляется при непосредственном влиянии на ткани, они стимулируют или тормозят высвобождение простагландинов E_2 и J_2 , оксида азота, норадреналина, гистамина, ацетилхолина, субстанции P и т.д. Чрезвычайно важная роль отводится брадикинину в блокировании гипертрофии кардиомиоцитов, регрессе кардиофиброза, повышении натрий — и диуреза.

Проведенное исследование подтвердило и тот факт, что периндоприл А обладает способностью положительно влиять на пуриновый обмен. Ранее было показано, что по способности снижать уровень мочевой кислоты он не уступает лозартану (уместно напомнить, что именно этот класс антигипертензивных препаратов считается эталоном урикозурического действия) [5].

Данные о способности периндоприла А уменьшать инсулинорезистентность однозначны [6]. В прямом сравнительном исследовании [7] были показаны его преимущества перед лозартаном по улучшению чувствительности к инсулину и уменьшению инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Схожие результаты были получены и в российском исследовании у пациентов с избыточной массой тела, где было отмечено снижение уровня как ИРИ, так и С-реактивного пептида натошак ($22,8 \pm 2,9$ и $19,7 \pm 2,3$ мЕд/мл; $3,3 \pm 0,6$ и $1,96 \pm 0,2$ нг/мл), так и — особенно — их концентраций в ответ на стимуляцию глюкозой во время проведения нагрузочного теста с глюкозой ($108,1 \pm 26,9$ и $83,3 \pm 28,8$ мЕд/л; $8,0 \pm 2$ и $3,96 \pm 0,7$ нг/мл соответственно) после терапии периндоприлом А. Через 6 мес приема препарата отношение содержания инсулина к концентрации глюкозы в крови как интегральный показатель чувствительности организма к инсулину натошак и после нагрузки глюкозой уменьшилось (натошак — $3,97 \pm 0,6$ и $3,2 \pm 0,4$; после нагрузки — $17,96 \pm 4,06$ и $8,91 \pm 2,05$).

Хорошо известно, что жировая ткань способна сама, за счет выработки активных субстанций (адипокинов), вызывать выраженные кардиометаболические эффекты. Поэтому для антигипертензивного препарата, применяемого для коррекции АД на фоне ожирения, чрезвычайно важно оказывать положительное влияние на эти субстанции. В нашем исследовании только периндоприл А оказал положительное влияние на ключевой в патогенезе ожирения адипокин — лептин. Ранее также было показано положительное влияние периндоприла не только на лептин, но и на резистин и адипонектин [1,8]. Более того, периндоприл А благоприятно влияет и на так называемые «новые»

факторы риска сердечно-сосудистых осложнений [9–14]. Причем считается, что многие из них обусловлены влиянием препарата на активность калликреин-кининовой системы, и поэтому аналогичных эффектов при использовании сартанов добиться практически невозможно. К этому еще необходимо добавить принципиально важный факт, что при терапии периндоприлом А уменьшается уровень лептина, а при терапии лозартаном — нет.

По данным мета-анализа [2] ИАПФ способны снижать вес пациента от 0,3 до 5,3 кг. У пациентов с избыточной массой тела доказано отсутствие негативного влияния периндоприла А на индекс массы тела пациента [15]. При этом необходимо отметить, что это были пациенты с ожирением 2 степени (ИМТ составлял $37,1 \pm 1,1$ кг/м², а отношение ОТ/ОБ — $0,96 \pm 0,02$). В нашем исследовании на терапии периндоприлом А было достигнуто достоверное улучшение антропометрических показателей и уменьшение процента жировых отложений, что может быть объяснено более низкой степенью ожирения в нашем исследовании. Клинически важным представляется тот факт, что периндоприл А также оказывает положительное влияние на риск развития фиброза печени при неалкогольной жировой болезни, снижая его в 2 раза [16,17].

Все вышеизложенное позволяет сделать практически однозначный вывод о том, что именно дополнительные свойства периндоприла А определяют его высокую клиническую эффективность при артериальной гипертензии и ожирении. Что же принципиально отличает периндоприл А от эналаприла и позволяет именно ему добиться максимального положительного эффекта? На наш взгляд, это большая продолжительность антигипертензивного эффекта, максимальная среди всех ИАПФ липофильность и наличие антиате-

росклеротического эффекта, подтвержденного в том числе исследованием EUROPE.

В настоящее время становится все более очевидным, что так называемый «класс-специфический» эффект антигипертензивных препаратов является препятствием для их дифференцированного применения, так как нивелирует существенные и, что самое главное, важные для реальной клинической практики различия между представителями одной и той же группы.

Проведенное исследование показывает, что именно периндоприл А в наибольшей степени подходит для лечения артериальной гипертензии при ожирении, так как не только эффективно снижает АД, но и влияет на широкий спектр факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при таком сочетании патологий (от нормализации липидного и углеводного обмена до улучшения антропометрических показателей).

Заключение

1. Терапия периндоприлом А больных с артериальной гипертензией и ожирением позволяет достичь лучшего контроля АД, чем при использовании лозартана.

2. Кардио-, ангио- и нефропротекция при терапии периндоприлом А значительно более выражена, чем при лечении лозартаном пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

3. Периндоприл А в большей степени, чем лозартан, улучшает показатели липидного, углеводного обмена, уменьшает инсулинорезистентность и воспаление у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

4. Периндоприл А в наибольшей степени, нежели лозартан, оказывает положительное влияние на один из ключевых адипокинов при ожирении — лептин.

Литература

- Poggil, Renucci JF, Denolle T. Treatment of essential hypertension in general practice: an open-label study of 47,351 French hypertensive patients treated for one year with perindopril. *Can J Cardiol* (1994) 10 (Suppl. D):21D–24D.
- van Zwieten P.A. Angiotensin II receptor antagonists (AT1-blockers, ARBs, sartans): similarities and differences. *Neth Heart J*. 2006; 14 (11):381–387.
- Guo W, Turlapaty P, Shen Y, et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther*. 2004;11:199–205.
- Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens* 2001; 19:667–674.
- Ying Li., Song Yaoming et al. Effects of perindopril and candesartan on left ventricular remodeling and serum ET-1, IL-6 and MMP-9 levels in patients with chronic heart failure. *Acta Academiae Medicinae Militariae Tertiae* 2011; 06:127–131.
- Bhlen L, Bienz R, Doser M, et al. Metabolic neutrality of perindopril: focus on insulin sensitivity in overweight patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (6):770–6.
- Fogari R et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15:316–320.
- Mathai M. Find all citations by this author (default).
- Naik S. et al Selective reduction in body fat mass and plasma leptin induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats *International Journal of Obesity* 2008; 32:1576–1584.
- Brasier A., Recinos A., Eledrisi M. Vascular Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor *Principles of Molecular Cardiology*. Contemporary Cardiology 2005; VI:577–604.
- Gabbani S. et al. Effects of perindopril on carbohydrate and lipoprotein metabolism in essential hypertension. *The American Journal of Medicine* 1992; 4 (2):95–97.
- Li Yuan, WANG Xiao-ming et al. Effects of perindopril on sICAM-1 and Fas/Apo-1 in peripheral blood of elderly patients with congestive heart failure. *Chinese Journal of Geriatric Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2004; 02:112–116.
- Madej A, Buldak L, et al. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 (11):686–94.
- Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshiji J, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34:745–750.
- Mychka V.B., Chazova I.E. The use of perindopril in patients with mild moderate arterial hypertension and metabolic syndrome. *Arterial Hypertension* 2002; 8:36–41. Russian (Мычка В.Б., Чазова И.Е. Применение периндоприла у больных мягкой умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия* 2002; 8:36–41).
- Yoshiji H., Kuriyama S., Kawata, M. et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor perindopril suppresses tumor growth and angiogenesis: possible role of the vascular endothelial growth factor. *Clin. Cancer Res*. 2001; 7:1073–1078.
- Lubel J. Liver Disease and the Renin-angiotensin System: Recent Discoveries and Clinical Implications. *Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23 (9):1327–1338.

Comparative effectiveness of perindopril and losartan in patients with arterial hypertension and obesity

Nedogoda S. V., Ledyayeva A. A., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Mazina G. G., Salasyuk A. S., Barykina I. N.

Aim. To assess the antihypertensive effectiveness of perindopril A and losartan and their influence on the main cardiovascular risk factors among patients with arterial hypertension and obesity.

Material and methods. This single-blind, randomised, comparative parallel study included patients either untreated with antihypertensive medications or in the end of the two-week wash-out period. All patients were randomised (random envelope method) into 2 groups: Group I (n=30) received perindopril A (Prestarium A, Servier; 10 mg/d), while Group II (n=30) was administered losartan (Cozaar, Merck Sharp & Dohme; 100 mg/d) for 24 weeks. The examination included 24-hour blood pressure monitoring (SpaceLabs 90207, USA), the measurement of pulse wave velocity (PWV), augmentation index, and central aortal pressure (Sphygmocor), and standard echocardiography (EchoCG) (ALOKA prosound L7 premier).

Results. In the perindopril A group, 24-hour levels of systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) decreased by 15,2% and 18,1%, respectively; in the losartan group, this reduction was 7,8% ($p<0,05$) and 14,9%, respectively. Perindopril A more effectively, compared to losartan, reduced left ventricular myocardial thickness and myocardial mass index – by 5,3% and 14,3%, respectively, vs. 1,2% and 5,5% ($p<0,05$). Perindopril A also reduced the carotid-femoral PWV (CF PWV) by 28,9% and the carotid-radial PWV (CR PWV) by 25,8%, compared to 4,1% and

15,7% ($p<0,05$) in the losartan group. Augmentation index and central aortal pressure decreased by 17,4% and 7,5%, respectively, in the perindopril A group. In the losartan group, the respective figures were 3,5% and 1,3% ($p<0,05$). An important finding for the patients with arterial hypertension and obesity was a reduction in blood leptin levels – by 29,7% vs. 6,9% in participants treated with perindopril A vs. losartan ($p<0,05$).

Conclusion. Perindopril A is more suitable for the arterial hypertension treatment in obese patients, since it not only more effectively, compared to losartan, reduced BP, but also demonstrated more beneficial effects on the cardiovascular risk factors in this clinical group (including normalisation of lipid and carbohydrate metabolism or improvement of anthropometric parameters).

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 63-69

Key words: Hyperuricemia, gout, arterial hypertension, pulse wave velocity, losartan.

Volgograd State Medical University, Post-Diploma Medical Education Faculty, Therapy and Endocrinology Department, Volgograd, Russia.

ПРИМЕНЕНИЕ ИВАБРАДИНА У ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Железнякова Н. А., Соколов И. М., Гафанович Е. Я.

Сочетание ИБС и ХОБЛ встречается достаточно часто, проблема назначения адекватной терапии является очень актуальной, так как большинство препаратов, назначаемых отдельно по каждой нозологической форме, является противопоказанным при сочетании этих двух патологий. У больных с ИБС и синдромом стенокардии коррекция ЧСС с достижением целевых значений является одной из первоочередных задач, так как за счет этого достигается антиангинальный эффект. При невозможности назначения для этой цели бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов недигидропиридинового ряда препаратом выбора является Ивабрадин.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 70-74

Ключевые слова: сердечный ритм, ивабрадин, тахикардия, ХОБЛ, ИБС.

В клинической практике врач всё чаще сталкивается с проблемой коморбидности патологий. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевания, лидирующие по распространенности и смертности в мире. Так удельный вес ИБС среди причин смерти от сердечно — сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 43–88% и резко возрастает у лиц старше 45 лет [1,2].

С распространением курения и изменением экологической обстановки в развитых странах все большую актуальность приобретают заболевания органов дыхания. В настоящее время эта патология находится на пятом месте среди всех причин смерти (2,2–6,8%). Высокая распространенность ИБС и ХОБЛ среди населения приводит к частому сочетанию этих двух заболеваний. По данным различных авторов, комбинация ИБС, артериальной гипертензии (АГ) с ХОБЛ составляют от 18,7% до 88,3% в структуре заболеваемости больных старше 40 лет [1,3].

Упомянутые нозологии имеют одинаковые факторы риска, среди которых следует выделить избыточную массу тела, атерогенную дислипидемию, гипергликемию, системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, курение [2,4,5]. Сочетание этих заболеваний приводит к их взаимному прогрессированию. Действительно, на фоне патологии легких в условиях системного воспаления в тканях индуцируются процессы развития и прогрессирования атеросклероза. С другой стороны, снижение общей сократительной способности миокарда при поражении левых отделов сердца ухудшает легочную гемодинамику, усиливает нарушения альвеолярного газообмена и утяжеляет течение ХОБЛ [3]. Считается, что эндотелиальная дисфункция и взаимосвязанная с ней лёгочная гипертензия являются одним из основополагающих патофизиологических механизмов, приводящих к повреждению респираторной и сердечно-сосудистой систем [4].

Параллельное развитие ИБС и ХОБЛ приводит не только к изменению клинической картины и прогноза заболевания, но и создает ряд трудностей в проведении

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, Россия.

Железнякова Н. А. — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Соколов И. М.* — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Гафанович Е. Я. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): docsim@bk.ru, 410012, г. Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, д. 112.

Рукопись получена 06.02.2012

Принята к публикации 12.02.2012

лечебных мероприятий. Так, ряд препаратов, используемых при лечении ХОБЛ (β_2 -агонисты, метилксантины), обладают положительным хронотропным эффектом, а инициируемое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) может усугубить ишемию компрометированного миокарда у пациента с ИБС, что ассоциируется с увеличением риска фатальных осложнений. С другой стороны, установление диагноза ИБС в подавляющем большинстве случаев требует применения β -адреноблокаторов (БАБ). После острого инфаркта миокарда назначение БАБ является прогностически значимым (уровень доказанности I A). При стенокардии напряжения, до недавнего времени, БАБ позиционировались как лекарственные средства первой линии и только при их непереносимости или развитии побочных эффектов предлагались иные антиангинальные препараты [6]. Наконец, наличие у пациента с ИБС проявлений хронической сердечной недостаточности также делало актуальным использование этой лекарственной группы [7]. Особого внимания заслуживает отрицательный хронотропный эффект БАБ. Урежение ЧСС приведет к уменьшению потребности миокарда в кислороде и увеличению толерантности к физическим нагрузкам [8]. Отечественные рекомендации [9] ставят перед врачом конкретную задачу при ведении пациента со стенокардией — обеспечить ЧСС покоя в пределах 55–60 ударов в мин, у больных с более тяжёлой стенокардией можно понизить ЧСС до 50 ударов в мин при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и не развивается атрио — вентрикулярная блокада.

Закономерно задать вопрос: всегда ли возможно применить БАБ и существует ли разумная альтернатива данному классу, способная, в том числе, обеспечить решение задачи по урежению ЧСС. Среди классических противопоказаний к назначению БАБ (блокада, гипотония, острая сердечная недостаточность) значится и бронхообструкция [5, 10]. Проблему ХОБЛ у больного в полной мере не смогли решить и так называемые селективные БАБ, использовать которые на фоне бронхообструктивного синдрома по сути дела не представляется возможным.

В настоящее время в арсенале врача 3 группы антиангинальных средств, замедляющих ЧСС до целевых значений: БАБ, ингибиторы if-каналов и недигидропиридиновые антагонисты (АК). Основные эффекты и главные противопоказания, определяющие выбор лекарственной группы, представлены в таблице. Одним из перспективных направлений терапии пациента со стенокардией, страдающего ХОБЛ, особенно в условиях тенденции к гипотонии и симптомах сердечной недостаточности, видится использование ингибитора if-каналов — ивабрадина. Гемодинамически и метаболически нейтральный «урежитель» ЧСС — ивабрадин — при острой декомпенсации ХСН показан пациентам с ЧСС выше 100 уд/мин с целью контроля ЧСС [9]. Его назначение в такой клинической ситуации ассоциируется с улучшением прогноза, снижением сроков госпитализации (класс рекомендаций 2 б, уровень доказанности С).

В представленном клиническом наблюдении нами ставилась задача оценить возможность и эффективность применения Ивабрадина у коморбидного пациента (ИБС, ХОБЛ, ХСН), имевшему, ко всему прочему, довольно серьезные сложности с подбором лекарственной терапии из-за сформировавшейся тенденции к гипотонии.

Пациент М, 62 лет, поступил в отделение кардиологии с жалобами на давящие боли за грудиной, с иррадиацией под левую лопатку, длящиеся около 15 минут, возникающие при ходьбе на 15–20 метров и купирующиеся самостоятельно в покое. Частота возникновения болей — до 6 раз в сутки; одышка смешанного характера, возникающая при ходьбе на 15 метров и усиливающаяся в горизонтальном положении; кашель с отхождением желто-зеленой мокроты; сердцебиение; слабость, повышение температуры до субфебрильных цифр. Из анамнеза известно, что курит в течение 40 лет по 10 сигарет в день. С 30 лет появился кашель с отхождением прозрачной мокроты в утренние часы, с 35 лет, практически ежегодно, в осенне-весенний период на фоне переохлаждения отмечал повышение температуры до субфебрильных цифр с усилением кашля, появлением зеленоватой мокроты и одышки экспираторного характера, которые на фоне терапии разрешались. С 40 лет отметил появление одышки экспираторного характера на фоне физической нагрузки (при подъеме на 3 этаж). В 60 лет на фоне эмоционального стресса у пациента развился приступ интенсивных болей в области сердца с иррадиацией в нижнюю челюсть, в левую руку, сопровождающийся страхом смерти, холодным потом. Больной вызвал бригаду скорой медицинской помощи и был госпитализирован в стационар с диагнозом острый передне-перегородочно-верхушечно-боковой Q-инфаркт миокарда. Через месяц после выписки стал отмечать появление одышки смешанного характера, возникающей при незначительной физической нагрузке (подъем на 1 этаж) и усиливающейся в положении лежа. В течение последнего года стали беспокоить давящие боли за грудиной, с иррадиацией под левую лопатку, длящиеся около 15 минут, возникающие при ходьбе на 15–20 метров и купирующиеся самостоятельно в покое. В течение последнего года по рекомендации участкового

врача принимал Аспирин 125 мг 1 раз в сутки, Спиринолактон 50 мг в сутки, Сальбутамол в ингаляторе эпизодически, нитроглицерин эпизодически. Ухудшение состояния в течение 3 недель, когда после переохлаждения усилился кашель, увеличилось количество отделяемой мокроты, которая приобрела желто-зеленый оттенок, повысилась температура до субфебрильных цифр, стала нарастать одышка. На этом фоне участились приступы коронарных болей, стали нарастать отеки нижних конечностей, усилилась слабость. Больной самостоятельно в течение 5 дней принимал Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день, ежедневно принимал Сальбутамол по 2 ингаляции 2 раза в день. Не отметив должного положительного эффекта, обратился в стационар.

У пациента отягощена наследственность по ССЗ: мать страдала ИБС и умерла в 58 лет от инфаркта миокарда.

Объективно при поступлении: общее состояние средней тяжести. Положение в постели с возвышенным изголовьем. Кожные покровы цианотичны. Пастозность голеней до средней трети. Верхушечный толчок при пальпации определяется в 5-м межреберье на 1 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии, разлитой, резистентный. Перкуторно левая граница сердца совпадает с верхушечным толчком. Правая граница сердца смещена на 2 см кнаружи от правой парастеральной линии. При аускультации признаки митральной и трикуспидальной недостаточности. Акцент II тона на легочном стволе. ЧСС 110 ударов в минуту, АД 90 и 60 мм рт.ст. (после перенесенного инфаркта у пациента склонность к гипотонии). Эмфизематозная форма грудной клетки. Перкуторно — коробочный оттенок. В легких дыхание жесткое, по всем легочным полям выслушиваются сухие рассеянные свистящие хрипы; в нижних отделах легких с обеих сторон — влажные мелкопузырчатые, незвучные хрипы; по всем легочным полям выслушиваются рассеянные жужжащие хрипы. ЧДД — 20 в 1 минуту. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Край печени выступает на 3 см из-под реберной дуги. По другим органам патологии не выявлено.

Данные лабораторных методов исследования. Общий анализ крови: эритроциты — $5.06 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 164 г/л, лейкоциты — $9.6 \times 10^9/л$, тромбоциты — $314 \times 10^9/л$, СОЭ — 38 мм/ч.

Биохимический анализ крови: холестерин — 6,82 ммоль/л, ЛПНП — 4,6 ммоль/л, ЛПВП — 1,10 ммоль/л, ТГ — 2,21 ммоль/л, КА — 5,2, билирубин — 18,4 ммоль/л, мочевины — 9,7 ммоль/л, креатинин — 127 мкмоль/л, глюкоза — 4,8 ммоль/л, АлТ — 32 ед/л, АсТ — 29 ед/л.

Общий анализ мочи: цвет желтый, прозрачная, удельный вес — 1008, белок — следы, лейкоциты — 1–2 в поле зрения.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 110 в 1 минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, патологический зубец Q в I, aVL, V1–V5 отведениях, в этих же отведениях отрицательный зубец T, сегмент ST на изолинии.

На обзорных рентгенограммах: легкие эмфизематозы, крупные артериальные сосуды в них расширены, сосуды

Таблица 1

Основания для выбора лекарственной пульсурежающей группы

Лекарственная группа	Эффекты	Противопоказания
Бета-адреноблокаторы	Снижение потребности в кислороде за счёт уменьшения ЧСС. Снижение силы сердечных сокращений. Снижение автоматизма предсердий и желудочков, АВ-узла и системы Гиса-Пуркинье. Снижение АД. Улучшение перфузии миокарда за счет уменьшения диастолического давления в левом желудочке и удлинения диастолы. Антиаритмическое действие (в т. ч. антифибрилляторное).	Гипотензия, периферический обструктивный атеросклероз, болезнь Рейно, выраженная синусовая брадикардия (менее 50 в мин), синдром слабости синусового узла, атрио-вентрикулярная блокада (2–3 степени), бронхиальная астма, обострение хронической обструктивной болезни лёгких, острая сердечная недостаточность, декомпенсация ХСН.
Ингибиторы if –каналов	Снижение ЧСС за счёт прямой ингибиции if-каналов синусового узла. Снижение потребности в кислороде за счёт уменьшения ЧСС. Улучшение перфузии миокарда за счет уменьшения диастолического давления в левом желудочке и удлинения диастолы. Не оказывает влияния на время проведения импульсов по внутрипредсердному, предсердно-желудочковому и внутрижелудочковому проводящим путям, а также сократительную способность миокарда, процессы реполяризации желудочков.	Синдром слабости синусового узла, имплантированный искусственный водитель ритма, гипотония, тяжёлая печёночная недостаточность.
Недигидропиридиновые АК	Системная и коронарная вазодилатация за счет угнетения поступления кальция в клетки через кальциевые L-каналы. Улучшение диастолической функции миокарда. Снижение сократимости миокарда, ЧСС и атриовентрикулярной проводимости. Снижение АД. Антиаритмическое действие.	Гипотензия, острая и хроническая сердечная недостаточность (III–IV ФК), выраженная синусовая брадикардия (менее 50 в мин), синдром слабости синусового узла, синдромы WPW и LGL, выраженная степень атрио-вентрикулярной блокады (2–я и более).

малого калибра сужены. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не отмечается. Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального склероза. Фиброзная деформация корней легких. Размеры тени сердца увеличены за счет правого и левого желудочков.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) определялись умеренно выраженные атеросклеротические изменения стенок аорты, аортального клапана, фиброзного кольца и створок митрального клапана. Значительная дилатация полости левого предсердия (конечно-систолический размер полости – 5,4 см), умеренная левого желудочка (конечно-диастолический размер полости – 5,3 см), правого желудочка (конечно-диастолический размер полости – 4,1 см) и правого предсердия (конечно-систолический размер полости – 4,8 см). Небольшая гипертрофия левого желудочка (диастолическая толщина стенок не более 1,18–1,3 см, индекс массы миокарда – 132 г/кв.м по ASE). Умеренная митральная и трикуспидальная недостаточность. Умеренная пульмональная недостаточность. Акинезия базального переднего, базального передне-перегородочного, среднего передне-перегородочного, среднего перегородочного, среднего переднего, верхушечного переднего, верхушечного бокового, верхушечного заднего сегментов. Глобальная сократимость левого желудочка снижена значительно (фракция выброса около 28% по формуле Симпсон). Признаки сердечной декомпенсации по большому и малому кругу кровообращения выраженной степени (систолическое давление в правом желудочке – 62 мм рт.ст.).

По данным спирометрии выявлено нарушение дыхательной функции легких обструктивно – рестриктивного типа тяжелой степени (ОФВ1/ФЖЕЛ, % – 57%, ОФВ1–34%,

ЖЕЛ – 46,7%, ФЖЕЛ– 50%). Проба с двумя дозами сальбутамола (200 мкг) через 15 минут отрицательная. Отмечена негативная реакция сердечно-сосудистой системы (тахикардия).

Результаты теста с 6-минутной пробой – 51 метр.

По результатам холтеровского мониторирования: в течение суток отмечается синусовая тахикардия с ЧСС 92–128 в 1 минуту. В течение суток зарегистрировано 34 минуты ишемической депрессии сегмента ST преимущественно в задней стенке левого желудочка (возникают при незначительной физической нагрузке и соответствуют стенокардии напряжения III ФК).

На основании данных анамнеза, результатов данных объективного, лабораторного и инструментального обследования был выставлен диагноз.

Основное заболевание:

I ИБС: нестабильная стенокардия IA. Перенесенный инфаркт миокарда. Атеросклероз аорты и коронарных артерий.

II ХОБЛ: тяжелое течение, обострение. Хроническое легочное сердце.

Осложнение: ДН II степени, ХСН IIБ стадии, IV ФК.

Пациенту было назначено лечение с целью решения следующих основных задач:

- разрешение внутрибронхиальной инфекции
- стабилизация коронарного кровотока и профилактики острого инфаркта миокарда
- компенсация признаков ХСН
- контроль симптомов ХОБЛ, снижение частоты и тяжести обострения.

Терапия включала в себя Цефтриаксон 1,0–2 раза в день в/м в течение 10 дней, Эреспал 80 мг 2 раза в день

14 дней, Фондапаринукс 2.5 мг 1 раз в день 5 дней, Аспирин 125 мг 1 раз в день, Аторвастатин 20 мг 1 раз в день, Фуросемид 40 мг в сутки 2 раза в день в/в струйно на фоне инфузионной коррекции электролитов, Спиринолактон 100 мг в сутки, Периндоприл 2.5 мг в сутки, ингаляционный тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки в течение 7 дней *per os* глюкокортикостероиды в дозе 20 мг в сутки, а затем ингаляционный Беклометазон 200 мкг в сутки, с целью урежения ЧСС — сердечные гликозиды (изначально 5 дней в/в капельно строфантин 0,025% — 1 мл, затем по 0,25 мг Дигоксина 1 раз в день). На этом фоне состояние пациента несколько улучшилось: нормализовалась температура тела, уменьшился кашель, несколько уменьшилась одышка. Однако у больного сохранялись жалобы на коронарные боли, возникающие при незначительной физической нагрузке, также беспокоила сохраняющаяся одышка, ощущение постоянного сердцебиения. Объективно после 7 дней терапии состояние оставалось средней тяжести. По органам отмечалась положительная динамика в виде исчезновения жужжащих хрипов в легких, отсутствие сухих свистящих хрипов. В нижних отделах легких с обеих сторон оставались единичные влажные мелкопузырчатые хрипы. Со стороны сердца сохранялась тахикардия с ЧСС 90 в 1 минуту в состоянии покоя. Итак, не решена стратегически важная задача — не достигнуто урежение ЧСС до целевых значений (50–55 в 1 минуту в состоянии покоя), что не позволяло добиться компенсации признаков хронической сердечной недостаточности и достаточного антиангинального эффекта.

С учетом того, что у пациента имеется ХОБЛ с выраженной бронхиальной обструкцией в стадии обострения, склонность к гипотонии — использование препаратов из группы БАБ как антиангинальных препаратов и препаратов с отрицательным хронотропным эффектом не представлялось возможным. В связи с низкими цифрами артериального давления больному не назначались лекарственные средства из группы антагонистов кальция. Нитраты пациент не переносит из-за выраженной головной боли. Возникла ситуация, при которой резко ограничен выбор антиангинальных средств.

С целью снижения ЧСС больному был добавлен к ранее назначенной терапии Ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в день. При приеме Ивабрадина ЧСС в состоянии покоя через 5 дней снизилась до 68 в 1 минуту. Было решено увеличить дозу препарата до 7.5 мг 2 раза в день. На этом фоне после 10 дней лечения состояние улучшилось: увеличилась переносимость физических нагрузок (результат с 6-минутной пробой — 305 метров). Объективно в состоянии покоя ЧСС — 55 в 1 минуту, цифры артериального давления — 90 и 60 мм рт.ст., отсутствуют признаки декомпенсации хронической сердечной недостаточности, обострения ХОБЛ. По результатам холтеровского мониторирования, в течение суток отмечался синусовый ритм с ЧСС 48–85 в 1 минуту. В течение суток зарегистрировано 12 минут ишемической депрессии сегмента ST преимущественно в задней стенке левого желу-

дочка (возникают при физической нагрузке и соответствуют стенокардии напряжения II ФК).

В удовлетворительном состоянии пациент был выписан с диагнозом:

Основное заболевание:

I ИБС: стенокардия напряжения II ФК. Перенесенный инфаркт миокарда. Атеросклероз аорты и коронарных артерий.

II ХОБЛ: тяжелое течение, стихающее обострение. Хроническое легочное сердце.

Осложнение: ДН II степени, ХСН II Б стадии, II ФК.

Больному даны рекомендации на ежедневный прием: Аспирин 125 мг 1 раз в день, Фуросемид 20 мг 1 раз в сутки, Верошпирон 50 мг в сутки, Периндоприл 2.5 мг в сутки, ингаляционный Тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки, ингаляционный Беклометазон 200 мкг в сутки, Дигоксин 0.25 мг 1 раз в день, Аторвастатин 20 мг на ночь, Ивабрадин 7.5 мг 2 раза в день.

Через 6 месяцев больной был приглашен на обследование.

На визите состояние удовлетворительное. Коронарные боли не возникают на фоне выполняемой нагрузки, не беспокоит ощущение сердцебиения, значительно уменьшилась одышка. За прошедшие 6 месяцев пациент не отмечал обострения ХОБЛ.

Объективно общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Отеков нет. Акцент II тона на легочном стволе. ЧСС — 54 удара в минуту, АД — 90 и 60 мм рт.ст. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД — 16 в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Биохимический анализ крови: холестерин общий — 3,95 ммоль/л, холестерин ЛПНП — 1,78 ммоль/л, холестерин — ЛПВП 1,91 ммоль/л, триглицериды — 0,92 ммоль/л, КА-1,12, АлАТ — 36 ед/л, АсАТ — 32 ед/л.

Результаты инструментального обследования:

По данным спирометрии выявлено нарушение дыхательной функции легких обструктивно — рестриктивно-го типа тяжелой степени (ОФВ1/ФЖЕЛ, % — 64%, ОФВ1—48%).

На ЭКГ ритм синусовый с ЧСС 54 в 1 минуту. ЭОС повернута влево. Рубцовые изменения в передне-перегородочно-верхушечно-боковой области.

Результаты теста с 6-минутной пробой — 342 метра.

По результатам холтеровского мониторирования: в течение суток отмечается синусовый ритм с ЧСС 58–74 в 1 минуту. Единичные желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы. На фоне выполняемой нагрузки ишемические изменения не зарегистрированы.

По данным ЭхоКГ в динамике отмечается улучшение в виде отсутствия признаков декомпенсации кровообращения по большому кругу. Снижение давления в правом желудочке до 48 мм рт.ст. Увеличение глобальной сократимости левого желудочка (фракция выброса по формуле Симпсон 36%).

Таким образом, констатирована несомненная положительная динамика в состоянии больного:

— со стороны сердечно-сосудистой системы: отсутствие стенокардии напряжения, компенсация ХСН, ликвидация ишемических изменений при холтеровском мониторировании, достижение целевых показателей липидемического профиля,

— со стороны бронхо-легочной системы: отсутствие обострений за последние 6 месяцев ХОБЛ, прирост ОФВ 1.

При формировании направлений корректирующей терапии в период ремиссии ХОБЛ принципиально возможно было бы рассмотреть назначение селективных БАБ. Однако, сохраняющаяся гипотензия делает Ивабрадин единственно реально применимым средством для обеспечения урежения ЧСС.

Итак, больному было рекомендовано продолжить прием ранее подобранных препаратов.

Подводя итог, следует сформулировать несколько положений, вытекающих, по нашему мнению, из представленного клинического наблюдения.

Коморбидность (в нашем случае — сочетание ХОБЛ и ИБС) требует от клинициста решения довольно сложных задач при формировании направлений корректирующей терапии, в том числе и по причине необходимости использования, в определённом смысле, антагонистических медикаментозных воздействий.

Литература

1. Mironov M.B., Shepelenko A.F., Sidorov Ju.A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. The Practitioner. 2006; 8: 22–26. Russian (Миронов М.Б., Шепеленко А.Ф., Сидоров Ю.А. ХОБЛ и сочетанная кардиологическая патология. Лечащий Врач. 2006; 8: 22–26).
2. Curkendall S., DeLuise C., Jones J. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann. Epidemiol. 2006; 16: 63–70.
3. Falk J., Kadiev S., Criner G. et al. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2008; 5: 543–548.
4. Vasilkova T., Popova T., Medvedeva I. Metabolic syndrome and bronchial obstruction – two components of a system inflammation. The Doctor. 2008; 8: 19–21. Russian (Василькова Т., Попова Т., Медведева И. Метаболический синдром и бронхообструкция – две составляющие системного воспаления. Врач. 2008; 8: 19–21).
5. Global strategy of diagnostics, treatment and preventive maintenance of chronic obstructive pulmonary disease: the lane with English. Under the editorship of A.G. Chuchalin. M.: Atmosphere; 2006. Russian (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2006).
6. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2006; 27 (11):1341–1381.
7. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In: National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Poligraf; 2011. pp.203–293. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. М.: Силиция-Полиграф; 2011.с. 203–296).
8. Zagidullin N.S., Mishels G., Hoppe U. and at al. Decrease heart rate in patients with stable effort angina: beta-adrenoblocker and If- inhibitor. Clinical pharmacology and therapy. 2008; 17 (3): 1–6. (Загидуллин Н.Ш., Мишель Г., Хоппе У. и др. Снижение частоты сердечных сокращений при стабильной стенокардии напряжения: β-адреноблокаторы и If-ингибиторы. Клиническая фармакология и терапия. 2008; 17 (3): 1–6.)
9. Diagnostics and treatment of stable effort angina. National clinical guidelines. Cardiovascular therapy and prevention. 2008; 7 (6), supplement 4. (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6), Приложение 4).
10. Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta – analysis. Chest. 2004; 125 (6): 2309–2321.

Ivabradine therapy in patients with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease

Zheleznyakova N.A., Sokolov I.M., Gafanovich E.Ya.

The combination of coronary heart disease (CHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is widely prevalent in clinical practice. The problem of adequate therapy choice is important, since the majority of the medications administered in isolated CHD or COPD are contraindicated for the combination of these two disorders. In CHD patients with angina, heart rate (HR) control is one of the major methods to achieve the anti-anginal effect. In case of contraindications for beta-adrenoblockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers, the medication of choice is ivabradine.

Минимизация частоты ишемических эпизодов у пациентов с манифестацией стенокардии напряжения достигается при условии обеспечения целевых значений ЧСС (55–60 в минуту).

Для реализации этой первоочередной задачи лечения пациента со стенокардией напряжения (особенно при сочетании с явлениями ХОБЛ и ХСН) с успехом может быть использован ингибитор if –каналов — Ивабрадин (Кораксан).

Отсутствие негативного влияния на бронхолегочную систему выдвигает Ивабрадин в ряд лекарственных групп, рекомендованных при сочетании ХОБЛ и ИБС.

Назначение Ивабрадина с целью урежения ЧСС значительно улучшает качество жизни больных, приводит к улучшению объективных показателей здоровья пациента, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам.

Препарат назначается в стартовой дозе 5 мг 2 раза в сутки, а через 4 недели доза титруется до 7,5 мг 2 раза в день (при недостижении целевых значений ЧСС).

Склонность к гипотонии у пациента, страдающего стенокардией напряжения в сочетании с синдромом бронхообструкции, резко ограничивает возможности антиангинальной терапии (невозможность применения для урежения ЧСС недигидропиридиновых АК) и практически делает Ивабрадин средством выбора.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 70-74

Key words: Heart rate, ivabradine, tachycardia, COPD, CHD.

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИНЫ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ III СТАДИИ

Чичерина Е.Н., Падыганова А.В.

Представлено описание клинического случая беременной с гипертонической болезнью III стадии. Охарактеризована важность проблемы гипергомоцистеинемии при беременности. Показано, что помимо общепринятых методов диагностики у данной категории пациентов целесообразно проведение маркеров наследственных тромбофилий. Дано обоснование соответствующей тактике лечения и практические рекомендации по ведению данной группы пациентов.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 75-76

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, беременность, маркеры наследственных тромбофилий, гипергомоцистеинемия.

Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

Чичерина Е.Н. – научный руководитель, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней; Падыганова А.В.* – заочный аспирант кафедры внутренних болезней, врач-терапевт Кировского областного клинического перинатального центра.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dmk043@mail.ru

Рукопись получена 07.03.2012

Принята к публикации 12.03.2012

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 5–30% беременных [1] и является неблагоприятным прогностическим фактором различных осложнений, среди которых наиболее грозные – тромбоэмболические состояния: инфаркт миокарда и инсульт. Таким образом, основной целью лечения беременных с АГ является не только собственно снижение АД, но предупреждение развития осложнений, что, в конечном итоге, должно обеспечить сохранение беременности, нормальное развитие плода и успешные роды [2].

Пациентка М., 33 лет, поступила 26.05.2010 г. в гинекологическое отделение Кировского областного клинического перинатального центра (КОКПЦ) с диагнозом: Беременность 15–16 недель. Угроза прерывания беременности. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. ХСН 0. Ожирение II степени. Последствия ОНМК от 2009 г. по ишемическому (кардиоэмболическому) типу в бассейне левой средней мозговой артерии с пирамидной недостаточностью справа, с жалобами на незначительную головную боль, периодически учащенное сердцебиение, тянущие боли внизу живота; АД 140/95 мм рт.ст. на обеих руках.

Из анамнеза заболевания известно: гипертоническая болезнь I стадии с 2008 года, в 2009 году – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Наследственность по гипертонической болезни, сахарному диабету отягощена.

В I триместре осмотрена неврологом, кардиологом – разрешено вынашивать беременность, назначен небиволол в дозе 2,5 мг/сутки, кардиомагнил 75 мг через день.

При дополнительном исследовании отмечено следующее:

Повышение уровня холестерина (ХС) до 5,9 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – до 3,01 ммоль/л, ЛПНП – до 3,73 ммоль/л, снижение ЛПВП до 0,8 ммоль/л, повышение МАУ до 80 мг/сут; по данным пробы Реберга выявлена гиперфилтрация – СКФ 135 мл/мин, при нормальном уровне креатинина крови 76,1 мкмоль/л.

По данным ЭхоКС – концентрическая гипертрофия ЛЖ. Диастолическая дисфункция I типа. Добавочная хорда ЛЖ.

Выявлено гетерозиготное носительство мутантного гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T – риск развития гипергомоцистеинемии. По данным тромбоэластограммы выявлено повышение растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) до 80 мкг/мл, снижение степени адриналовой агрегации тромбоцитов.

Гипергомоцистеинемия повреждает эндотелий сосудов, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции [4]. Развивающиеся на этом фоне расстройства микроциркуляции и микротромбообразование способствуют нарушению маточно-плацентарного кровотока и развитию разнообразных акушерских патологий [3]. Поэтому для профилактики развития гипергомоцистеинемии пациентке была назначена фолиевая кислота в дозе 5 мг/сут, так как она является субстратом для лабильных метильных групп метионинового цикла, участвующих в метаболизме гомоцистеина.

С первого дня госпитализации пациентке увеличена дозировка небиволола до 5 мг/сутки. Небиволол улучшает эндотелиальную функцию, снижает уровень МАУ, оказывает органопротективное действие, разрешен к приему во время беременности [1,3].

Повторное лабораторное обследование через 1 месяц выявило следующее: снижение уровня ХС до 5,4 ммоль/л, нормализацию ТГ – 2,0 ммоль/л и ЛПНП – 3,1 ммоль/л, также отмечено исчезновение гиперфилтрации – уровень КФ составил 95 мл/мин; МАУ – 30 мг. По данным инструментального обследования: по ЭхоКС – нормализация диастолической функции.

Учитывая наличие гиперкоагуляции, ОНМК в анамнезе, фетоплацентарной недостаточности (одной из причин которой является гиперкоагуляция) пациентке назначен низкомолекулярный гепарин – клексан – 0,4 мг один раз в день подкожно. Проводилось комплексное лечение ФПН.

Неврологом рекомендовано родоразрешение путем операции кесарева сечения, которое проведено в 37 недель беременности 10.11.2010, в связи с сохраняющейся фетоплацентарной недостаточностью. Родилась девочка: вес 3,180 кг, рост 50 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов.

В послеродовом периоде пациентке продолжена антигипертензивная и антикоагулянтная терапия.

Выписана в удовлетворительном состоянии на 8-е сутки после родов.

Практическое значение

В клинической практике при ведении беременных с артериальной гипертензией и с повышенным риском

тромбообразования, помимо общепринятых методов диагностики, необходимо включить в перечень исследований таких пациенток обследование на гены наследственных тромбофилий для своевременного выявления нарушений и их коррекции, так как это принципиальным образом может повлиять на течение и исход беременности.

Литература

1. National references about diagnostics and treatment of cardiovascular diseases at pregnant women. Guidelines. Cardiovascular therapy and prevention 2010; 9 (6): suppl. 2. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 9 (6): приложение 2).
2. Murashko A.V. Anticoagulation therapy at pregnancy. The Difficult patient 2009; 1–2:5–9. Russian (Мурашко А. В. Антикоагулянтная терапия при беременности. Трудный пациент 2009; 1–2:5–9)
3. Ushkalova E.A. The role hyperhomocysteinemia and deficiency of vitamins of group B in development of complications of pregnancy. Farmateka 2007; 14 (148): 10–15.

Russian (Ушкалова Е. А. Роль гипергомоцистеинемии и дефицита витаминов группы В в развитии осложнений беременности. Фарматека 2007; 14 (148): 10–15).

4. Tkacheva O. N., Vertkin A. L., Barabashkina A. V., et al. The influence of nebivolol on the cardiovascular system and kidneys at women with arterial hypertension in pregnancy and after the delivery. Ther. Archive 2006; 10: 56–61. Russian (Ткачева О. Н., Верткин А. Л., Барабашкина А. В. и др. Влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у женщин с артериальной гипертензией в период беременности и после родов. Терапевтический архив 2006; № 10: С. 56–61).

Pregnancy course and outcome in a woman with stage III essential arterial hypertension

Chicherina E.N., Padyganova A.V.

A clinical case of pregnancy in a woman with Stage III essential arterial hypertension is presented. The authors discuss the importance of hyperhomocysteinemia problem in pregnancy, and demonstrate the need to combine standard diagnostic methods with the assessment of hereditary thrombophilia markers in this clinical group. The therapeutic strategy is justified, and respective clinical recommendations are given.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 75–76

Key words: pregnancy, essential arterial hypertension, hereditary thrombophilia markers, hyperhomocysteinemia.

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В XVII НАУЧНОМ КОНГРЕССЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА СЕРДЕЧНОСОСУДИСТОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ (ISCP) 2012 который состоится в Бухаресте, Румыния 4–5 мая 2012 г.

Конгресс организован проф. Эндрю Данном и проф. Джуаном Карлосом Каски, Президентом Международного Общества Сердечнососудистой Фармакотерапии.

В этом году Конгресс состоится в Отеле Pullman Bucharest расположенном на территории комплекса Всемирного торгового центра, научные сессии будут посвящены новейшим достижениям в области сердечнососудистой фармакотерапии. В интерактивной программе Конгресса предусмотрено достаточное количество времени для вопросов и ответов, также будет работать постерная сессия.

ISCP приглашает молодых ученых представить свои научные работы в форме абстрактов и участвовать в конкурсе на номинации «Грант для молодых ученых», которая будет присуждена тройке лучших постерных работ.

Более детальную информацию о научной программе конгресса, регистрации, конкурсе для молодых ученых, проезде, размещении в отеле и других деталях Вы можете узнать на сайте ISCP <http://www.iscpcardio.org> или обратиться в секретариат Конгресса congressISCP2012@uncv.ro.

Мы искренне рады приветствовать Вас в Бухаресте в мае 2012!

Организационная поддержка конгресса в РФ и Украине осуществляется компанией *East Site Management & Research* (www.esmar.com.ua), предоставляющей широкий спектр услуг по проведению клинических исследований I–IV фазы в России, Украине и других странах СНГ.

Контактные телефоны: +38 057 702 63 76,

факс: +38 057 702 63 77.

E-mail: aterentyeva@esmar.com.ua (Анна Терентьева).

МАЛЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА

Земцовский Э. В.^{1,2}, Малев Э. Г.¹, Лобанов М. Ю.², Парфенова Н. Н.^{1,2}, Реева С. В.^{1,2}, Хасанова С. И.^{1,2}, Беляева Е. Л.²

В статье предпринята попытка ревизии рабочей классификации малых аномалий сердца (МАС). Предложено исключить из классификации ряд синдромов и пороков, имеющих несомненное самостоятельное клиническое значение. Доказывается необходимость исключения из классификации распространенных вариантов нормы или изменений, связанных с анатомо-физиологическими особенностями сердца детей, продемонстрирована обратная динамика распространенности отдельных МАС у лиц старших возрастных групп по сравнению с лицами молодого возраста. Сделан вывод о необходимости ревизии обсуждаемой классификации.

Российский кардиологический журнал 2012, 1 (93): 77-81

Ключевые слова: малые аномалии сердца, классификация, дисплазия соединительной ткани, анатомо-физиологические особенности сердца детей.

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова¹, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия², Санкт-Петербург, Россия.

Земцовский Э. В. – профессор, заведующий лабораторией соединительно-тканых дисплазий; Малев Э. Г. * – ведущий научный сотрудник лаборатории соединительно-тканых дисплазий; Лобанов М. Ю. – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней; Парфенова Н. Н. – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ведущий научный сотрудник лаборатории соединительно-тканых дисплазий; Реева С. В. – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней; старший научный сотрудник лаборатории соединительно-тканых дисплазий; Хасанова С. И. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней; старший научный сотрудник лаборатории соединительно-тканых дисплазий; Беляева Е. Л. – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): edwardmalev@hotmail.com, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккупатова, д.2.

Рукопись получена 08.11.2011

Принята к публикации 11.01.2012

Эхокардиография (ЭхоКГ) открыла широкие перспективы прижизненного изучения морфологии клапанного аппарата и соединительнотканного каркаса сердца. Появилась возможность, помимо врожденных пороков, выявлять небольшие структурные изменения – малые аномалии сердца (МАС). МАС сегодня определяют как «наследственно обусловленные структурно-метаболические изменения клапанного аппарата сердца и/или его соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды, в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающихся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями» [1,2].

Необходимо отметить, что проведенный нами библиографический поиск дает основание утверждать, что в зарубежных публикациях МАС, как понятие, позволяющее объединить гемодинамически незначимые аномалии сердца, не используется. Рассматриваются лишь конкретные аномалии, имеющие определенное клиническое значение. Целый ряд т. н. аномалий специалисты относят к ЭхоКГ- вариантам нормы, ошибочно принимаемым за патологию [3].

Первая попытка систематизировать МАС принадлежит С. Ф. Гнусаеву и Ю. М. Белозерову [4], которые предложили рабочую классификацию МАС, положив в ее основу принцип анатомической локализации выявленных отклонений. На большом материале (ЭхоКГ-обследование 1061 детей в возрасте от 2 до 12 лет), авторы проанализировали МАС, встречающиеся у детей, и включили в классификацию все возможные аномалии, различающиеся не только по локализации, но и по своей клинической значимости. Данная работа дала толчок целому направлению в изучении особенностей строения сердца и послужила основанием для рассмотрения МАС

как частного проявления системного дефекта (дисплазии) соединительной ткани (ДСТ) [5]. Отметим, что не вполне удачный термин «дисплазия соединительной ткани» в российской медицинской литературе стал синонимом понятия «наследуемые нарушения соединительной ткани» (ННСТ). В 2009 году Комитетом экспертов ВНОК понятие ДСТ было сужено до нескольких синдромов и фенотипов, имеющих полигенно-мультифакториальную природу, в противовес моногенным «менделирующим» ННСТ [6]. Среди таких синдромов и фенотипов названы: пролапс митрального клапана (ПМК), марфаноподобный фенотип, марфаноидная внешность, элерсоподобный и смешанный фенотипы, а также синдром гипермобильности суставов и неклассифицируемый фенотип.

Вместе с тем, термин ДСТ за прошедшие четверть века прочно вошел в медицинский лексикон на постсоветском пространстве, что дает основание сегодня считать допустимым его использование как в широком, так и в узком смыслах этого слова. В широком смысле ДСТ следует рассматривать как синоним понятия ННСТ, в узком смысле ДСТ – это группа полигенно-мультифакториальных нарушений соединительной ткани, перечисленных выше.

Возвращаясь к вопросу о МАС как о частном проявлении ДСТ, необходимо отметить, что исследования последнего десятилетия позволили выявить тесную взаимосвязь между числом внешних признаков ДСТ и количеством МАС. Было показано, что чем больше выражены диспластические изменения соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца, тем чаще выявляются у таких пациентов признаки системного вовлечения соединительной ткани [7,8]. Именно поэтому, помимо самостоятельно-

го клинического значения отдельных аномалий, имеет смысл обсуждать взаимосвязь между МАС и ННСТ.

Однако рабочая классификация С. Ф. Гнусаева и Ю. М. Белозерова, использующая анатомический принцип, не может претендовать на анализ такой взаимосвязи, поскольку аномалии, расположенные в одном и том же анатомическом образовании, имеют различную клиническую значимость и могут быть по-разному связаны с наследственными нарушениями соединительной ткани. В силу сказанного следом за упомянутой классификацией появились работы, содержащие попытку дополнить ее данными об этиологии МАС и характере осложнений, встречающихся при отдельных аномалиях [9]. Однако вопрос об этиологии отдельных МАС так и не получил сколько-нибудь серьезного раскрытия, а частота различных осложнений не может быть оценена в столь разнородной и трудно соединимой группе отклонений.

Таким образом, за период, прошедший с момента публикации обсуждаемой классификации, она не подвергалась критическому осмыслению и в ней продолжают мирно соседствовать модераторный пучок правого желудочка, являющийся вариантом нормального строения сердца, и бicuspidальный аортальный клапан (БАК), который сегодня рассматривается как врожденный порок сердца.

Необходимо отметить, что в многочисленных публикациях, последовавших за выходом в свет обсуждаемой классификации, исследователи в основном сосредоточили свое внимание на изучении клинической значимости и анализе взаимосвязи с ДСТ таких МАС как ЛХЛЖ и ПМК [10,11]. Были получены данные о высокой клинической значимости ЛХЛЖ не только в педиатрической практике, но и у лиц старших возрастных групп, в частности, на фоне ИБС [9,12,13].

Появились предложения, по аналогии с количественными критериями диагностики ДСТ, предложенными В. М. Яковлевым и соавт., использовать количество выявляемых при ЭхоКГ-исследовании МАС для диагностики синдрома соединительнотканной дисплазии сердца (СТДС) [9]. Таким пороговым числом, дающим основание для постановки диагноза синдром СТДС, многие исследователи считают наличие трех МАС [7,11].

С нашей точки зрения, условно избранный «порог стигматизации» для диагностики синдрома СТДС страдает теми же недостатками, которые присущи пороговой и балльной оценкам выраженности самой ДСТ. Такой подход не учитывает различия в диагностической мощности отдельных признаков и потому не рекомендован к использованию Комитетом Экспертов ВНОК [6].

Необходимо учитывать и то обстоятельство, что рабочая классификация была создана на основе ана-

лиза ЭхоКГ детей. Это дает основание предположить, что возрастное ремоделирование сердца может сказаться на распространенности и динамике выраженности МАС и что без учета этих процессов нельзя изучать роль МАС в развитии кардиальной патологии у лиц старших возрастных групп. Сказанное дает основание считать, что часть МАС, включенных в классификацию, следует относить к анатомо-физиологическим особенностям (АФО) детского возраста, а другую — к вариантам нормы.

К тому же, для диагностики таких МАС как погранично широкая аорта, погранично узкая аорта, а также расширение легочной артерии нередко используются устаревшие подходы, согласно которым оценивается абсолютное значение ширины этих артериальных стволов [14,15] без указаний на диапазон возрастной динамики их размеров и без нормирования результатов измерения на величину поверхности тела. Понятно, что без учета этих поправок, равно как и без учета АФО сердца детей различного возраста, возникают условия для гипердиагностики МАС.

Хорошо известно, что вариативность внутрисердечных структур крайне велика и проведение границы между нормой и аномалией бывает весьма затруднительной [16]. Не менее сложна и задача проведения границы между отклонением от нормы и патологией, что, собственно, и демонстрирует упомянутая классификация.

Все сказанное и послужило поводом для этой публикации, в которой мы попытаемся остановиться на обсуждении самостоятельной клинической значимости отдельных аномалий и их взаимосвязи с системным дефектом соединительной ткани. С позиций клинициста-кардиолога все МАС, включенные в рабочую классификацию, следует разделить на четыре группы.

1. Пороки и синдромы, которые следует исключить из классификации

Речь идет о ПМК, бicuspidальном аортальном клапане (БАК), расширении синусов Вальсальвы и/или восходящего отдела аорты. Что касается ПМК, то говорить о нем, не раскрывая его клинических проявлений, также недопустимо, как ставить диагноз ИБС без описания ее формы. К группе МАС, с нашей точки зрения, с известными оговорками следует относить ПМК лишь в случае пограничных значений пролабирования (менее 3 мм) без утолщения створок митрального клапана (т. е. створки менее 5 мм) и значимой митральной регургитацией (не более 1 степени). В случае выявления семейного или миксоматозного пролапса речь должна идти о самостоятельной нозологической форме. В подобных случаях следует уточнить, является ли ПМК классическим или неклассическим, миксоматозным или без признаков миксоматоза, сопровождается ли он призна-

ками «системного вовлечения», которое рекомендуют оценивать авторы ревидированных Гентских критериев [17] или является изолированным.

При этом надо иметь в виду, что выявленный в детстве весьма безобидный ПМК может прогрессировать и превратиться в клинически значимый синдром. В силу сказанного, согласно рекомендациям АНА и АСС и такие маловыраженные случаи нуждаются в периодическом клиническом контроле (каждые 3–5 лет) [18].

БАК с позиций терапевта и кардиолога должен рассматриваться как врожденный порок сердца, который в детском и юношеском возрасте, как правило, не проявляется клинически, однако, в динамике к третьей-четвертой декаде жизни может закончиться формированием кальцифицирующего стеноза аорты. Таким образом, семейный или миксоматозный ПМК или БАК следует исключить из списка малых аномалий.

Что касается расширения синусов Вальсальвы и сино-тубулярной зоны аорты, то есть все основания полагать, что данные о распространенности этих т. н. МАС существенно завышены, поскольку многие исследователи используют абсолютные значения измерений корня аорты без учета возраста и индекса массы тела. Именно поэтому необходимо использовать номограмму [19, 20], позволяющую нормировать полученное значение на величину поверхности тела и учитывать возраст пациента.

Если же имеет место расширение корня аорты, превышающее допустимые нормы, то его следует рассматривать как самостоятельное клинически значимое нарушение, требующее постоянного наблюдения и принятия специальных мер профилактики, направленных на уменьшение постнагрузки и замедление частоты сердечных сокращений.

2. Группа МАС, имеющих самостоятельное клиническое значение, но по-разному связанных с системным дефектом соединительной ткани

В эту группу следует отнести открытое овальное окно (ООО), аневризму межпредсердной перегородки (АМПП) и, с известными оговорками, ложные хорды и аномальные трабекулы левого желудочка (ЛХЛЖ и АТЛЖ, соответственно).

ООО весьма распространенная аномалия (до 20% случаев по данным аутопсии), которая в большинстве случаев никак не проявляется клинически, но может стать причиной развития парадоксальной эмболии (прохождение эмбола любой природы из венозной системы в артериальную). Особое значение ООО приобретает при наличии венозных тромбов в сосудах нижних конечностей и малого таза, а также при различных инвазивных медицинских манипуляциях [21]. Связь ООО с другими МАС и признаками «системного вовлечения» не очевидна.

АМПП встречается в 1% случаев при скрининговых исследованиях [3]. Как правило, АМПП протекает благоприятно, без гемодинамических изменений и клинической манифестации. Однако при значительных размерах аневризмы и избыточных ее амплитудных характеристиках создаются предпосылки для тромбоэмболических осложнений [22]. АМПП может выступать в качестве изолированной МАС, но чаще сочетается с другими признаками ДСТ, свидетельствуя о «системном вовлечении» соединительной ткани.

Вопрос о самостоятельной клинической значимости ЛХЛЖ и АТЛЖ требует специального обсуждения. ЛХЛЖ мы называем соединительнотканые тяжи, идущие от папиллярных мышц к стенкам сердца, а АТЛЖ — это соединительнотканые тяжи, направляющиеся от одной стенки сердца к другой. В условиях затрудненной визуализации при проведении ЭхоКГ исследования у лиц старших возрастных групп вполне допустимо объединение этих двух вариантов МАС.

С одной стороны, есть весьма распространенное мнение об отсутствии самостоятельной клинической значимости этих МАС [3,23]. В то же время ряд клинических данных и морфологических исследований, упомянутых выше, свидетельствуют о том, что *поперечные, диагональные и продольные ложные хорды базальной и срединной локализации, а также множественные ЛХЛЖ и АТЛЖ имеют самостоятельное клиническое значение*, нередко выступая в роли самостоятельной причины желудочковой экстрасистолии. Недавно опубликованные результаты Фремингемского исследования [24] подтвердили взаимосвязь ЛХЛЖ с систолическими шумами неясного происхождения и ЭКГ признаками гипертрофии левого желудочка. Авторами обнаружена также обратная корреляция ЛХЛЖ с индексом массы тела. Вместе с тем, это проспективное наблюдение не выявило связи ЛХЛЖ с сердечными аритмиями и риском смерти. Необходимо подчеркнуть, что и эти данные не дают окончательного ответа на вопрос о клинической значимости ЛХЛЖ, поскольку у большинства лиц, находившихся под наблюдением, выявлялись достаточно тонкие (< 2 мм), «простые» одиночные верхушечные ЛХЛЖ с двумя точками крепления и лишь у 12% пациентов имели место «ветвящиеся» множественные ЛХЛЖ. Кроме того, авторами не рассматривалась ассоциация ЛХЛЖ со стигмами дизэмбриогенеза и возможность сочетания ЛХЛЖ с другими МАС. Все сказанное не позволяет сегодня однозначно ответить на вопрос о самостоятельной клинической значимости ЛХЛЖ и АТЛЖ и степени обоснованности рассмотрения их как одного из свидетельств системного вовлечения соединительной ткани.

3. Группа МАС, определенно связанных с системным дефектом соединительной ткани, но имеющих различное самостоятельное клиническое значение

В эту группу следует отнести гемодинамически незначимое пролабирование створок митрального и трикуспидального клапанов, аортальных полулуний и клапана легочной артерии без признаков миксоматоза и минимальной степени регургитации на соответствующих клапанах. В эту же группу МАС могут быть включены пограничная дилатация легочной артерии (ДЛА) и асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК). Подчеркнем, что первичный миксоматозный и семейный пролапс митрального клапана, равно как и аневризма аорты, должны рассматриваться как самостоятельные синдромы, требующие вполне определенных профилактических мер и соответствующей тактики ведения больных. Перечисленные выше варианты пролабирования створок других клапанов, помимо митрального, могут выступать как изолированные, гемодинамически незначимые МАС, однако они чаще сочетаются с первичным ПМК или друг с другом и сопровождаются признаками «системного вовлечения» соединительной ткани [17].

4. Группа МАС, относящихся к вариантам нормы или анатомо-физиологическим особенностям детского возраста

Есть все основания полагать, что единичные верхушечные ЛХЛЖ и АТЛЖ следует рассматривать как вариант нормы. По всей видимости, в эту же категорию следует отнести и повышенную трабекулярность правого и/или левого желудочков. Данные С. Ф. Гнусаева с соавт. [7] свидетельствуют о том, что у детей 7–12 лет по сравнению с детьми младшей возрастной группы существенно уменьшается частота выявления пролабирующего клапана нижней полой вены, увеличенной евстахиевой заслонки, дилатации правого атрио-вентрикулярного отверстия, асимметрии створок аортального клапана. Эту возрастную динамику авторы объясняют продолжающейся дифференцировкой кардиальных структур в развивающемся организме. Из сказанного следует, что перечисленные МАС относятся к анатомо-физиологическим особенностям (АФО) детского сердца.

Наши данные, основанные на сопоставлении частоты различных МАС у лиц молодого возраста (средний возраст – $20,1 \pm 2,2$) в группе лиц в возрасте от 42 до 80 лет (средний возраст – $56 \pm 6,6$) дают основание утверждать, что возрастное ремоделирование и присоединяющиеся по мере старения склеро-дегенеративные процессы вносят свой вклад в распространенность МАС [24]. Было показано, что практически все МАС, связанные

с внешними признаками дисэмбриогенеза, в том числе и базальные, срединные и множественные ложные хорды и аномальные трабекулы в два-три раза чаще выявляются у лиц молодого возраста. Достоверно снижалось у лиц пожилого возраста и среднее число выявляемых МАС ($3,4 \pm 2,6$ и $1,4 \pm 1,6$ соответственно, $p < 0,01$). Исключение составили лишь дилатация синусов Вальсальвы и легочной артерии, частота выявления которых у лиц пожилого возраста оказалась даже несколько выше ($p > 0,05$), что, по всей видимости, связано с частым присоединением артериальной гипертензии, способствующей увеличению нагрузки давлением и расширению крупных артериальных стволов.

Снижение частоты выявления МАС у лиц пожилого возраста, видимо, связано не только с возрастным ремоделированием, но и с ухудшением визуализации из-за избыточности подкожно-жировой клетчатки, появлением эмфиземы легких и присоединением кальциноза клапанных структур сердца. Именно с часто присоединяющимся кальцинозом аортальных полулуний у лиц старших возрастных групп мы связываем уменьшение частоты выявления АТАК.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что список МАС, которые следует рассматривать как свидетельство системного дефекта (дисплазии) соединительной ткани может быть существенно сужен. Из предложенного педиатрами списка необходимо исключить довольно большой перечень тех «аномалий», которые следует отнести к варианту нормы либо АФО детского сердца. Несомненно также, что БАК, семейный и миксоматозный ПМК и расширение аорты являются самостоятельными нозологическими формами и не должны рассматриваться в рамках понятия МАС.

В настоящее время тесная взаимосвязь между признаками системного вовлечения и МАС достаточно убедительно доказана лишь для АМПП, пролапсов створок клапанов, пограничного расширения магистральных сосудов, АТАК. С известными оговорками в эту же категорию следует отнести ЛХЛЖ и АТЛЖ, расположенные в базальном и срединном сегментах левого желудочка, а также множественные (три и более) ложные хорды и аномальные трабекулы.

Все сказанное позволяет прийти к заключению, что с позиций клинициста разговор о МАС, как о частном проявлении ДСТ, имеет смысл только после исключения из перечня самостоятельных синдромов и пороков, а также изолированных аномалий, не связанных с системным дефектом соединительной ткани. Само собой разумеется, из классификации следует исключить т.н. аномалии, отражающие нормальную вариативность кардиальных структур и АФО детского возраста.

Литература

- Bochkov N.P. Clinical genetics. M: Meditsina; 2008. Russian (Бочков Н.П. Клиническая генетика. М: Медицина; 1997).
- Trisvetova E.L., Judina O.A. Anatomy of the minor heart anomalies. Minsk: ООО "Belprint". Russian (Трисветова Е.Л., Юдина О.А. Анатомия малых аномалий сердца. Минск: ООО «Белпринт»; 2006).
- Rybakova M.K., Alekhin M.N., Mitkov V.V. A practical guide to ultrasound diagnostic. Echocardiography. Ed. 2nd, rev. and add. M.: Izdatel'skij dom Vidar-M; 2008. Russian (Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Издательский дом Видар-М; 2008).
- Gnusaev S.F., Belozero V.M. Working classification of the minor heart anomalies. Ultrasound diagnostic 1997; 3: 21–27. Russian (Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М. Рабочая классификация малых аномалий сердца. Ультразвуковая диагностика 1997; 3: 21–27).
- Evseveva M.E. Minor heart anomalies as a particular manifestation of connective tissue dysplasia. Study Guide. Stavropol, 2006. Russian (Евсеева М.Е. Малые аномалии сердца как частное проявление дисплазии соединительной ткани. Учебное пособие. Ставрополь; 2006).
- Heritable disorders of connective tissue. Russian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 6 (suppl. 5): 1–24. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 6 (приложение 5): 1–24).
- Gnusaev S.F., Belozero V.M., Vinogradov A.F. The clinical significance of minor heart anomalies in children. Medical Journal of the North Caucasus 2008; 2: 39–43. Russian (Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей. Медицинский Вестник Северного Кавказа 2008; 2: 39–43).
- Zemtsovsky E.V. Dysplastic syndromes and phenotypes. Dysplastic heart. SPb.: "Olga"; 2007. Russian (Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: "Ольга"; 2007).
- Mutafian O.A. Malformations and minor heart anomalies in children and adolescents. SPb.: Izdatel'skij dom SPbMAPO; 2005. Russian (Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2005).
- Domnickaja T.M. Abnormally located heart tendons. M.: ID «Medpraktika-M»; 2007. Russian (Домницкая Т.М. Аномально расположенные хорды сердца. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2007).
- Jagoda A.V., Gladkih N.N. Minor heart anomalies. Stavropol': Izd-vo StGMA; 2005. Russian (Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: Изд-во СтГМА; 2005).
- Gorohov S.S. The functional state of the cardiovascular system in men of military age with abnormally located left ventricular tendons. Cardiovascular Therapy and Prevention 2004; 4 (suppl. 2): 123. Russian (Горохов С.С. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин призывного возраста с аномально расположенными хордами левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 4 (приложение 2): 123).
- Peretolchina T.F., Iordanidi, S.A., Antjuf'ev V.P. Arrhythmogenic significance of abnormal heart tendons. Doktor Lending 1995; 3: 23–25. Russian (Перетолчина Т.Ф., Иорданиди, С.А., Антюфьев В.П. Аритмогенное значение аномальных хорд сердца. Доктор Лендинг 1995; 3: 23–25).
- Vorob'ev A.S. Ambulatornaja Outpatient echocardiography in children: a guide for physicians. SPb.: SpecLit; 2010. Russian (Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2010).
- Shiller N.B., Osipov M.A. Clinical echocardiography. 2nd ed. M.: Praktika; 2005. Russian (Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. М.: Практика; 2005).
- Mihajlov S.S. Clinical heart anatomy. M.; 1987. Russian (Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. М.; 1987).
- Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J. Med. Genet. 2010; 47:476–485
- ANA/ACC 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology 2006; 48, 3: e1–148.
- Rajding Je. Echocardiography. Practical guide: translation from English. M.: MEDpress-inform; 2010. Russian (Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство: пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ; 2010).
- Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardiol 1989; 64:507–12.
- Onischenko E.F. Patent foramen ovale and stroke in clinical practice. SPb.: JeLBI-SPb; 2005. Russian (Онищенко Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2005).
- Mattoli A.V., Aquilina M., Oldani A. et al. Atrial septal aneurism as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. European Heart Journal. -2001.-22.-261–268.
- Armstrong W.F., Ryan Th. in Feigenbaum's Echocardiography. -7th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 785 p.
- Kenchaiah S., Benjamin E.J., Evans J.S. et al. Epidemiology of left ventricular false tendons: Clinical correlates in the Framingham Heart Study. -J. Am. Soc. of Echocardiogr. -2009.-22 (6).- 739–745.
- Hasanova S.I. The role of connective tissue dysplasia in the formation of sclerodegenerative lesions of the aortic valve: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb.; 2010. Russian (Хасанова С.И. Роль соединительнотканной дисплазии в формировании склеродегенеративных поражений аортального клапана: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2010).

Minor heart anomalies

Zemtsovskiy E. V.^{1,2}, Malev E. G.¹, Lobanov M. Yu.², Parfenova N. N.^{1,2}, Reeva S. V.^{1,2}, Khasanova S. I.^{1,2}, Belyaeva E. L.²

The paper attempts to revise the working classification of minor heart anomalies (MHA). It is proposed to exclude some syndromes and abnormalities which clearly have an independent clinical significance. The need for exclusion of prevalent normal variants, as well as anatomical and physiological characteristics of child's heart, is justified. The inverse dynamics of selected MHA in older vs. younger age groups is demonstrated. The authors suggest that the current working classification should be modified.

Russ J Cardiol 2012, 1 (93): 77-81

Key words: Minor heart anomalies, classification, connective tissue dysplasia, anatomical and physiological characteristics of child's heart.

V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology¹, St. Petersburg; St. Petersburg State Paediatrics Academy², St. Petersburg, Russia.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Департамент здравоохранения г. Москвы
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)
Национальное Общество Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация
Всероссийское научное общество кардиологов

Всероссийская научно-практическая конференция “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”

совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине

17-18 мая 2012 г., г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие во Всероссийской научно-практической конференции “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России” совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине, которая состоится 17-18 мая 2012 г в г. Москве, в здании ГНИЦ профилактической медицины по адресу: Петроверигский пер., дом 10; проезд: ст. метро “Китай-город”, “Лубянка”.

Научная тематика конференции:

- Эпидемиология сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний в России
- Влияние образа жизни и факторов риска на здоровье населения
- Популяционные технологии профилактики неинфекционных заболеваний
- Российский и международный опыт проведения профилактических программ
- Совершенствование профилактики неинфекционных заболеваний в рамках первичной медико-санитарной помощи
- Актуальные аспекты деятельности Центров здоровья
- Экономические аспекты укрепления здоровья

- Вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний
- Современные подходы к реабилитации больных сердечно-сосудистыми и другими хроническими неинфекционными заболеваниями
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков
- Фундаментальные исследования в области профилактической медицины

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, (ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздравсоцразвития России) Оргкомитет конференции “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”
<http://www.gnicpm.ru>

Тезисы принимаются на электронный адрес:
tesisi-ncd@gnicpm.ru до 15 марта 2012 г.

Регистрационный взнос и оплата за публикацию тезисов не взимаются
Ответственный секретарь — Метельская Виктория Алексеевна
Тел. (495) 628-94-17; 625-02-50
E-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Всероссийская научно-практическая конференция “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”

совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине. Москва, 17-18 мая 2012 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____

Отчество _____ Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон _____ служебный с кодом города _____

домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 15 апреля 2012 г. на электронный адрес: interconf@webmed.ru или по факсу (495) 625-02-50.

По всем вопросам предварительной регистрации обращаться по электронной почте interconf@webmed.ru или по тел. (495) 625-02-50.

ПРАВИТЕЛЬСТВО ГОРОДА МОСКВЫ ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ

14–15 июня 2012 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Приглашаем Вас принять участие в **Московском международном Форуме кардиологов**, который состоится по инициативе департамента здравоохранения 14–15 июня 2012 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32 А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Форума:

- Совершенствование организации помощи кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях
- Диспансеризация кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном и индивидуальных уровнях
- Новые медицинские технологии в лечении и профилактике кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Информация о Московском международном Форуме кардиологов размещена на сайтах www.internist.ru, www.ros cardio.ru, www.cardioprogess.ru

Тезисы принимаются на электронный адрес: tesisi.cardio@gmail.com до **30 апреля 2012 г.** Опубликование тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

Реквизиты для перечисления:

Общество с ограниченной ответственностью “Силиция-Полиграф” ИНН 7704622787 КПП 770401001

Юридический адрес: 119121, г. Москва, ул. Плющиха, д.26/2

Почтовый адрес: 115478, г. Москва, а/я 509
р/с № 40702810838250130766 в ОАО СБЕРБАНК РОССИИ г. Москва

БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах Московского международного Форума кардиологов 2012.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы: сателлитные симпозиумы; выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Адрес Оргкомитета:

Е-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

Е-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Форума не взимаются. Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **21 мая 2012 г** на электронный адрес: registraciya.cardio@gmail.com

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Московский международный Форум кардиологов

Москва, 14–15 июня 2012 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	
Служебный адрес с индексом _____	Домашний адрес с индексом _____
Телефон _____	служебный с кодом города _____
Факс с кодом города _____	домашний с кодом города _____
	Е-mail _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:
 Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
 Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере
 Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 21 мая 2012г по адресу: registraciya.cardio@gmail.com

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российская академия медицинских наук

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

3–5 октября 2012 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в **Российском национальном конгрессе кардиологов**, который состоится 3–5 октября 2012 года в г. Москве, в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, по адресу: пр. Вернадского, д.84, проезд до ст. метро «Юго-Западная».

Тематика конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи.
- Фундаментальные исследования.
- Новые медицинские технологии.
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы.
- Патология малого круга кровообращения.
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.
- Коморбидные состояния в кардиологии.
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии.
- Геронтологические аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Трансплантация сердца.
- Проблемы реабилитации кардиологических больных.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Организация сестринского дела.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа будет размещена на сайте www.scardio.ru за 2 месяца до начала конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес Оргкомитета (vnok.congress@gmail.com или по факсу +7 (812) 702–37–16) заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ОО «ВНОК»

до 1 июня 2012 г. – 1500 руб.,
с 1 июня до 1 сентября 2012 г. – 2000 руб.,
с 1 сентября 2012 г. – 2500 руб.

Всем участникам конгресса будут предоставлены именные бейджи, которые являются пропуском на научные заседания и выставку.

От оплаты организационного взноса освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и секционных заседаний, участники конкурса «Молодых ученых».

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)
ИНН 7720029912, КПП 772001001
Расчетный счет 40703810038180000435 в ДО № 01695 Московского банка ОАО «Сбербанк России» г. Москва
БИК 044525225, к/с 30101810400000000225,
ИНН 7720029912, КПП 772001001

Назначение платежа: оргвзнос за участие Ф. И. О. в конгрессе кардиологов 2012; в т. НДС 18%.

Тезисы

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 01 июня 2012 г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются **только в электронном виде** в формате.doc на электронный адрес: vnok.tezis@gmail.com. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИИМосква1, ТезисыИвановИИИМосква2**).

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами необходимо приложить файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу или по почте, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Москва (точку не ставить)

Публикация тезисов осуществляется бесплатно. Материалы конгресса (тезисы) будут напечатаны в специальном выпуске Российского кардиологического журнала.

Конкурс молодых ученых

• К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

• Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

• Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет (vnok.konkurs@gmail.com) необходимо направить **до 01 июня 2012 г.**, с пометкой «На конкурс» следующие **документы:**

- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),
- тезисы конкурсной работы (для включения в сборник тезисов докладов),
- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),
- направление от учреждения (скан),
- рекомендация научного руководителя (скан).

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте www.scardio.ru **после 20 июля 2012 г.**

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Для получения бланка заявки на участие в выставке, в научной программе, на размещение рекламы в официальных материалах конгресса отправьте запрос на электронный адрес: vnok.exhibition@gmail.com

Гостиница

Проживание иногородних участников планируется в гостиничном комплексе Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ (пр. Вернадского, д. 84).

По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться в ООО «Агентство делового образования» e-mail: info@adobr.ru, info@tags-hotel.ru, тел.+7 (495) 796—91—02, факс: +7 (495) 436—99—53

В заявке необходимо указать

- название конгресса
- Ф.И.О. проживающего
- тип номера
- даты проживания (указать время выезда)
- способ оплаты (наличный или безналичный)
- при безналичной оплате прислать название и реквизиты компании, которая будет оплачивать проживание
- контактную информацию проживающего (телефон, e-mail).

Корпус 2 (РАГС)

1. Одноместный однокомнатный стандартный номер – 2750 руб/сут.
2. Одноместный однокомнатный улучшенный номер – 2950 руб/сут.
3. Одноместный однокомнатный повышенной комфортности номер – 3550 руб/сут.

4. Двухместный однокомнатный стандартный номер (место) – 1750 руб./сут.
 5. Двухместный однокомнатный повышенной комфортности номер (место) – 2050 руб/сут.
 6. Полулюкс (двухкомнатный) – 5850 руб/сут.
 7. Люкс (двухкомнатный) – 6000 руб/сут.
- Завтрак включен в стоимость номера.

Оргкомитет конгресса

ОО «ВНОК»

Россия, 117418 Москва, ул. Новочеремушкинская,
д. 57, корп. 1, к.120.
Тел./факс: +7 (499) 128–8306;
Моб. тел.: +7 (926) 461–5580
Юсупова Миляуша Мунировна
(Исполнительный директор ОО «ВНОК»)
E-mail: vnok.info@gmail.com, [http://: www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова»

Управление внешних связей и развития
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел./факс: + 7 (812) 702–3716, тел.: +7 (812) 702–3717
E-mail: vnok.congress@gmail.com,
[http://: www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)

Российский кардиологический журнал

E-mail: cardiojournal@yandex.ru, [http://: www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru)
Подписной каталог “Роспечать”: 79210 – для индивидуальных подписчиков,
81196 – для предприятий и организаций.
Объединенный каталог “Пресса России”: 42432 – для индивидуальных подписчиков,
42523 – для предприятий и организаций.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Российский национальный конгресс кардиологов

Москва, 3–5 октября 2012 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	
Служебный адрес с индексом _____	Домашний адрес с индексом _____
Телефон _____	служебный с кодом города _____
	домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____	E-mail _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____	, № квитанции _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:	
Нуждаются ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет	
Тип номера: _____	
Дата приезда _____	Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в адрес Оргкомитета (vnok.congress@gmail.com или по факсу +7 (812) 702–37–16), а также подтверждение оплаты организационного взноса.

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ В “РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ”

“Российский кардиологический журнал” издается с 1996 года и является официальным журналом ВНОК. Это научно-практический, рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов. Основная направленность издания — оригинальные исследования, вопросы кардиохирургии и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Публикуются лекции и обзоры литературы по проблемам кардиологии, статьи о новых методах диагностики и другая важная информация для практических врачей.

“Российский кардиологический журнал” прилагает все усилия, чтобы привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам. А именно: “Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>.

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT — <http://www.consort-statement.org>.

“Российский кардиологический журнал” принимает следующие рукописи:

1) *Оригинальные статьи* — основаны на результатах клинических исследований. Объем статьи — до 3000 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы. Резюме должно быть структурировано, и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), и не превышать 300 слов.

2) *Лекции* — клинически направленные обзоры, выполненные специалистом широкого профиля, включающие в себя разделы по эпидемиологии, патофизиологии, диагностическим методам, лечению и профилактике. Объем текста до 5000 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме.

3) *Обзоры литературы* — имеют более узкую специализированную направленность, чем лекции. Объем текста до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме.

4) *Клинический случай* — краткое, информационное сообщение, представляющее сложную диагностическую проблему и объяснение как ее решить или редкий клинический случай. Объем текста до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме.

5) *Передовая статья* — объем текста до 1500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы, с кратким (150 слов) неструктурированным резюме.

6) *Мнение по проблеме* — обеспечивает информирование читателя о тематических вопросах сердечно-сосудистой медицины и смежных дисциплинах. Объем текста не превышает 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

7) *Письмо редактору*. Содержит не более 500 слов и должно быть направлено на обсуждение определенной статьи, опубликованной в Российском кардиологическом журнале.

РАЗДЕЛ 1. ОФИЦИАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Направительное (сопроводительное) письмо

Рукописи должны быть представлены с письмом, содержащим информацию о том, что: 1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы ее читали и одобрили; 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

Если рукопись является частью диссертационной работы, то необходимо указать предположительные сроки защиты.

Предоставляется на отдельном листе.

Информация об авторах

Предоставляется на отдельном листе, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон, почтовый адрес с индексом; на указанный адрес после публикации статьи будет отправлен 1 (один) авторский экземпляр номера журнала.

Если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, т.е. участие авторов в работе может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация о конфликте интересов/финансировании

Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи

с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: “Конфликт интересов не заявляется”.

Конфликт интересов возникает тогда, когда автор (или организация, представляемая этим автором), рецензент или редактор имеют финансовые или личные взаимоотношения, которые негативно влияют действия и на принятие решений. Не все подобные взаимоотношения влекут за собой конфликт интересов.

Возможность для конфликта интересов может существовать независимо от того, считает ли человек, что эти взаимоотношения влияют на его научные суждения или нет. Финансовые взаимоотношения (такие как работа по найму, консультирование, акционерная собственность, гонорары, оплачиваемые экспертные оценки) являются наиболее легко идентифицируемыми примерами конфликта интересов, которые могут подорвать доверие к журналу, конкретным авторам и к науке в целом. Однако конфликты могут произойти и по другим причинам, таким как личные отношения, конкуренция в академической среде и интеллектуальный энтузиазм.

Автор(ы) должен указать роль спонсора работы, если таковой имеется, в дизайне исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, в написании отчёта и в принятии решения о представлении отчёта к публикации. Если вышеперечисленные аспекты работы проводились без участия спонсоров, авторы должны это также указать.

Информация предоставляется на отдельном листе.

Благодарности

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе “Благодарности”. В качестве примеров тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, участвовавших в работе, но чьё участие не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как: “клинические исследователи” или “участники исследования”. Их функция должна быть описана, например: “участвовали как научные консультанты”, “критически оценивали цели исследования”, “собирали данные” или “принимали участие в лечении пациентов, включённых в исследование”. Так как читатели могут формировать собственное мнение на основании представленных данных и выводов, эти лица должны давать письменное разрешение на то, чтобы быть упомянутыми в этом разделе (объём не более 100 слов).

Информация и соблюдение

этических норм при проведении исследования

Журнал принимает описание клинических исследований 3 и 4 фазы. Приветствуется включение женщин и этнических групп в клинические исследования и аналитиче-

ский обзор данных. Исследования должны проводиться в соответствии с принципами Закона “Об обращении лекарственных средств” от 12.04.2010 № 61 (если эти исследования проводились полностью или частично на территории Российской Федерации) и/или принципами “Надлежащей клинической практики” (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе “Материал и методы” и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе “Материал и методы”.

Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому, информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов и номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на её опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в редакцию.

Пример описания:

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Перекрывающиеся публикации

Автор(ы) должен информировать Редакцию о всех предшествующих публикациях работы в сопроводительном письме, а именно:

1) Предоставление рукописи в два издания. Направление в Редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, не допускается. При обнаружении такой статьи в другом издании, Редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве.

2) Дублирующая публикация и допустимая повторная публикация. Дублирующая (двойная) публикация — это двойная публикация статьи, которая в значительной степени совпадает с другой уже опубликованной в печатных или электронных изданиях.

Такая публикация возможна в случае: статья представляет интерес для общественного здоровья и печатается с обязательной ссылкой на первичную публикацию; статья отвергнута другим изданием; статья является пол-

ным описанием работы, следующим за публикацией первоначального отчета.

Недобросовестная практика научных публикаций

При появлении подозрения о наличии недобросовестной практики в научной публикации, в своих дальнейших действиях редакция руководствуется принципами, выработанными COPE.

Наиболее общие формы недобросовестной практики научных публикаций включают:

- Фальсификацию данных: подделка первичной документации и результатов исследования, избирательная публикация, вводящая в заблуждение, отказ от обновления противоречивых данных или преднамеренное скрывание и/или искажение данных.

- Плагиат: присвоение чужих слов, идей или мыслей без указания источника и представление их в качестве своей собственной оригинальной работы.

- Неправильное указание авторства: включение в соавторы лиц, не внесших существенный вклад в опубликованную работу, представление публикации без согласия всех лиц, указанных как авторы, неправильные сведения в разделе “Благодарность”: отсутствие имени исследователя, принимавшего участие в работе.

- Незаконное присвоение идей других.

- Нарушение общепринятых правил исследования: серьезное отклонение от принятых правил при проведении исследования, вводящие в заблуждение статистические или аналитические манипуляции.

- Невыполнение законодательных и регулирующих требований: повторные или преднамеренные нарушения местных инструкций и законов (проведения исследований, использования финансовых средств, лекарственных препаратов, рекомбинантных продуктов, новых приборов, различных биологически-активных материалов.

- Несоответствующее поведение: необоснованное или сознательно ложное обвинение в недобросовестной научной практике, отказ сообщить о случае доказанного недобросовестного поведения или подозрении на него, утаивание или уничтожение информации, имеющей отношение к заявлению о недобросовестной практике и мести лицам, заявившим о недобросовестной практике или вовлеченным в расследование.

- Преднамеренное искажение: характеристик, событий или результатов исследования с целью ускорения продвижения исследовательской программы, получения финансовой поддержки или профессионального продвижения.

Плагиат

Плагиат — это использование чужих опубликованных или неопубликованных идей или слов (или другой интеллектуальной собственности) без указания авторства или без разрешения и представление их как новых и оригинальных, а не как полученных из существующих источников.

Значение и цель плагиата — ввести в заблуждение читателей относительно вклада плагиатора. Этот термин применяется вне зависимости от того, взяты эти идеи или слова из рефератов, заявок на получение исследовательских грантов, заявок в этический контрольный комитет, материалов, опубликованных в любом виде (печатном или электронном) или неопубликованных.

Плагиат относится к недобросовестной практике научных публикаций.

Самоплагиат — возникает в ситуации, когда автор использует фрагмент из предыдущей статьи по той же самой теме в другой публикации, не помечая этот фрагмент, как цитату. Не расценивается так же, как и плагиат идей и слов других субъектов, и не относится к недобросовестной практике научных публикаций.

РАЗДЕЛ 2. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСИ

Титульный лист

Название рукописи пишется заглавными буквами, без переносов, полужирным шрифтом (Times New Roman BOLD, 12 pt). Инициалы и фамилии авторов печатаются курсивом: *И. И. Иванов, П. П. Петров*.

Проводится полное название учреждения(ий), из которого(ых) вышла рукопись, город, страна. Сноски ставятся арабскими цифрами после фамилий авторов и после названий учреждений.

Рукопись должна быть собственноручно подписана всеми авторами на странице с названием и началом текста.

Резюме

Оформляется в соответствии с типом представляемой рукописи: в структурированном резюме 5 разделов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), в неструктурированном резюме приводится описание работы и Ключевые слова.

Объем Ключевых слов не должен превышать 6.

Текст

Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурированным: Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение. Текст обзоров и лекций может быть неструктурирован.

Текст печатается на одной стороне листа формата A4, размер шрифта — 12 pt, интервал между строками — 1,5, поля 2 см со всех сторон, выравнивание по левому краю. При обработке материала используется система единиц СИ, знак% ставится через пробел от цифры, значение p пишется с запятой: $p < 0,0001$. Статья должна быть тщательно выверена автором (ами). В сноске к цитатам указывается источник (автор, год). Ответственность за правильность цитирования, доз и других фактических материалов несут авторы.

Нумерация страниц начинается с титульного листа.

Статистика

Все публикуемые материалы рассматриваются экспертом по статистике и должны соответствовать “Единым

требованиям для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы” (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, *Ann Intern Med* 1997; 126: 36–47). В подготовке статистической части работы рекомендуется использовать специальные руководства, например, Европейского кардиологического журнала: www.oxfordjournals.org/our_journals/eurheartj/for_authors/stat_guide.html

Статистические методы подробно описываются в разделе “Материал и методы”.

Сокращения и список сокращений

Сокращения должны быть общепринятыми и понятными читателю. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение.

Список сокращений и их расшифровки оформляется в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами. Сокращаются часто используемые в рукописи термины (например, АГ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE).

Оформление графиков, схем и рисунков

Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах “MS Excel”, “Adobe Illustrator”, “Corel Draw”, “MS PowerPoint”, фотографии с разрешением не менее 300 точек на дюйм. Название файлов рисунков должно состоять из фамилии первого автора, указанной латиницей, и порядкового номера согласно тексту статьи.

Названия рисунков и подписи к ним даются на отдельном листе. Рисунки не должны повторять материалы таблиц.

Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица размещается на отдельном листе с номером, названием и пояснением (примечание, сокращения).

В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т.д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, §, ||, #, **, †† и т.д. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

Каждое первое упоминание рисунка или таблицы в тексте выделяется желтым маркером. Если ссылка на рисунок или таблицу включена в предложение, используется полное написание слова — “рисунок 1”, “таблица 1”; если слова заключаются в скобки, используется сокращение — (рис. 1), (табл. 1).

Список литературы

Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 1,5 интервал. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы,

и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать “и др.”, для зарубежных — “et al.”. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Литературные ссылки указываются **в порядке цитирования** в рукописи. В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы в квадратных скобках [1]. Каждая ссылка в списке — с новой строки. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: **авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод)**. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru>.

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library’s MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

1. Smith A., Jones B., Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372:1201–09.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

2. Bart B.Ya., Larina V.N., Brodskyi M.S. Cardiac remodelling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. *Russ J Cardiol* 2011; 6: 4–8. Russian (Б.Я. Барт, В.Н. Ларина, М.С. Бродский Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал* 2011, 6:4–8).

Цитирование книги:

3. Shlyakhto E. V., Konradi A. O., Tsyrlin V. A. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo; 2008. Russian (Е. В. Шляхто, А. О. Конради, В. А. Цырлин. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство; 2008).

Цитирование главы в книге:

4. Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger; 1990. p.398–420).

Цитирование главы русскоязычной книги:

5. Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In. National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Polygraf; 2011. pp.203–293. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4-е издание. М.: Силицея-Полиграф; 2011.с.с. 203–296).

Цитирование Web-ссылки:

6. Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004)

РАЗДЕЛ 3. КОМПЛЕКТНОСТЬ РУКОПИСИ

Перечень документов, подаваемый на рассмотрение в Редакцию “Российского кардиологического журнала” должен включать в себя следующие пункты:

1. Сопроводительное письмо.
 2. Рукопись.
 - 2.1. Титульный лист.
 - 2.2. Структурированное резюме и ключевые слова.
 - 2.3. Перечень сокращений.
 - 2.4. Текст.
 - 2.5. Благодарности (если применимо).
 - 2.6. Список литературы.
 - 2.7. Названия рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи.
 - 2.8. Рисунки, таблицы, схемы.
 3. Информация об авторах.
 4. Информация о конфликте интересов/финансировании.
 5. Информация о соблюдении этических норм.
- Все электронные документы именуются следующим образом: фамилия первого автора с инициалами, затем краткое описание.
- Например, “ИвановИИ. Письмо”, “ИвановИИ. Титульный лист”, “ИвановИИ. Текст статьи”, “ИвановИИ. Рисунок1”, “ИвановИИ. Авторы”, “ИвановИИ. Конфликт”, “ИвановИИ. Этика”.

РАЗДЕЛ 4. АВТОРСКОЕ ПРАВО И ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ПОЛИТИКА

Настоящий раздел регулирует взаимоотношения между Редакцией “Российского кардиологического журнала” (далее – “Редакция”), издательством “Силицея-Полиграф” (далее – “Издательство”) и автором или авторским коллективом, передавшим свою рукопись для публикации в “Российский кардиологический журнал” (далее – “Автор”).

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция и Издательство при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции или Издательству, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция и Издательство не несут ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции и Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Публикация статей для Автора – **бесплатная**. В случае публикации статьи в журнале, Издательство высылает Автору 1 (один) экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. Рассылка авторских экземпляров производится только в пределах Российской Федерации. Автор, проживающий в странах Балтии и СНГ, может получить журнальную верстку в формате PDF по электронной почте: для этого следует направить запрос по адресу – cardio.nauka@yandex.ru.

РАЗДЕЛ 5. ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Рукопись следует направлять в электронном виде в Редакцию по адресу — cardiojournal@yandex.ru. Рукопись должна быть оформлена в соответствии с настоящими требованиями к научным статьям, представляемым для публикации в журнале.

2. Если рукопись соответствует всем требованиям, то ей присваивается особый номер, который используется в дальнейшей работе. Автору высылается уведомительное письмо о получении рукописи и ее регистрационный номер.

3. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: Редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены Автором перед рецензированием.

4. Все рукописи, поступающие в журнал, направляются по профилю научного исследования на рецензию одному из постоянных рецензентов или независимому эксперту.

5. Рецензирование проводится конфиденциально как для Автора, так и для самих рецензентов. Рукопись направляется рецензенту без указания имен авторов и названия учреждения.

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

7. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и не вносит значимых исправлений, то статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

8. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то рукопись и рецензию Редакция направляет Автору с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи. Переработанная Автором статья повторно направляется на рецензирование, и дается заключение, что все рекомендации рецензента были учтены. После получения положительного ответа рецензента, статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

9. Если рецензент выносит заключение о невозможности публикации статьи. Автору рецензируемой работы предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии, если он не согласен с выводами рецензента. В случае несогласия с мнением рецензента Автор имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию. Редакционная коллегия или уполномоченный ей редактор направляет свой ответ Автору.

10. Все рукописи, прошедшие рецензирование и оценку эксперта по статистике представляются на рассмотрение редакционной коллегии, которая принимает решение о публикации. После принятия решения о допуске статьи к публикации Редакция высылает Автору письмо, где указывает возможные сроки публикации.

11. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, оригинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала. Отчеты об исследованиях, в которых получены отрицательные результаты или оспариваются положения ранее опубликованных статей, рассматриваются на общих основаниях.

12. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции в течение года с момента публикации.

РАЗДЕЛ 6. ПОРЯДОК ПУБЛИКАЦИИ РУКОПИСЕЙ

1. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

2. Каждый номер журнала формируется отдельным ответственным редактором, назначаемым Главным редактором и/или редакционной коллегией. В обязанности ответственного редактора входит отбор высококачественных статей для публикации, при этом он может руководствоваться как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

3. Все выбранные статьи поступают в работу к научному редактору и корректору. После создания макета статьи и его редактирования, макетированная статья направляется на утверждение автору.

4. Автор обязан прислать согласие на публикацию или свои замечания в установленные сроки, указанные в сопроводительном письме.

РАЗДЕЛ 7. ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ НА ЖУРНАЛ

Подписной каталог “Роспечать”: 79210 — для индивидуальных подписчиков, 81196 — для предприятий и организаций.

Объединенный каталог “Пресса России”: 42432 — для индивидуальных подписчиков, 42523 — для предприятий и организаций.

РАЗДЕЛ 8. КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись следует направлять в электронном виде в Редакцию по адресу — cardiojournal@yandex.ru ответственному секретарю Е. О. Таратухину.

Информация о поступивших статьях, рецензировании и принятии к публикации обновляется еженедельно и размещена на сайте Российского кардиологического журнала: www.rosccardio.ru.

Адрес Издательства:

115478, Москва, а/я 509,
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru, <http://www.rosccardio.ru>
тел. (499) 323—53—88; тел./факс (499) 324—22—34

Отдел Рекламы — teres.silicea@yandex.ru

Отдел Распространения — cardio.nauka@yandex.ru