



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в следующие индексы
цитирования (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: www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru

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

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

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

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

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

Ответственный переводчик Вихирева О. В.

Дизайн, верстка Нежинский Ю. В.

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (96) 2012

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искандеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колтаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

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

Некрасова Л. И.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Нетбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Першуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шугушев Х. Х. (Нальчик)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маргус Вишимаа (Эстония)

Издательство:
ООО «Силицея-Полиграф»
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity – 6 issues per year
Circulation – 7 000 copies

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

Journal is included in citation indexes
(impact-factor):

- *Science Citation Index Expanded (SciSearch®)*,
- *Journal Citation Reports/Science Edition*,
- *Russian Citation Index (SCIENCE INDEX)*

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

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

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

Subscription:

Catalog ROSPECHAT:

79210 – Personal, 81196 – Corporate

Catalog PRESSA ROSSII:

42432 – Personal, 42433 – Corporate

Catalog MK-Periodica:

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

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

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

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

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

Senior translator Vikhireva Olga

Design, desktop publishing Nezhinskiy Yuliy

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 4 (96) 2012

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

ASSOCIATE EDITORS

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

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

SENIOR EDITOR

Nekrasova L. I.

EXECUTIVE SECRETARY

Taratukhin E. O.

MANAGING EDITORS

Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskanderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

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

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

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

Editorial office:

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

Publisher:

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение Главного редактора

5 Address by the Editor-in-Chief

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

Лопатин Ю. М.

Ингибитор If-каналов ивабрадин в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: время дебатов прошло, пора действовать

6 Lopatin Yu. M.
If channel inhibitor ivabradine and chronic heart failure management: from discussion to action

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

12 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Ярошук Н. А., Кочмашева В. В., Дитятев В. П.

Оценка систолической функции и показателей диссинхронии у больных инфарктом миокарда

13 Yaroshchuk N. A., Kochmasheva V. V., Dityatev V. P.
Assessment of systolic function and dyssynchrony parameters in patients with myocardial infarction

Воробьева Н. М., Панченко Е. П., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Ермолина О. В., Балахонова Т. В., Хасанова З. Б., Постнов А. Ю., Кириенко А. И.

Факторы, ассоциирующиеся с повышением Д-димера у больных венозными тромбозомболическими осложнениями

18 Vorobyeva N. M., Panchenko E. P., Dobrovolskyi A. B., Titaeva E. V., Ermolina O. V., Balakhonova T. V., Khasanova Z. B., Postnov A. Yu., Kirienko A. I.
Factors associated with d-dimer elevation in patients with venous thromboembolic events

Трубникова О. А., Тарасова И. В., Сырова И. Д., Мамонтова А. С., Малева О. В., Барбараш О. Л.

Личностная тревожность как фактор риска когнитивных расстройств у пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда

25 Trubnikova O. A., Tarasova I. V., Syrova I. D., Mamontova A. S., Maleva O. V., Barbarash O. L.
Trait anxiety as a risk factor of cognitive dysfunction in patients after myocardial revascularization

Романова М. М., Бабкин А. П.

Особенности психоэмоционального статуса, качества жизни и вегетативного баланса у больных с метаболическим синдромом в сочетании с синдромом диспепсии

30 Romanova M. M., Babkin A. P.
Psycho-emotional status, quality of life, and autonomic balance in patients with metabolic syndrome and dyspepsia syndrome

Завьялова Л. Г., Денисова Д. В., Рагино Ю. И., Потеряева О. Н., Иванова М. В.

Распространенность инсулинорезистентности и ее ассоциации с компонентами метаболического синдрома у подростков (по данным популяционного исследования)

37 Zavyalova L. G., Denisova D. V., Ragino Yu. I., Poteryaeva O. N., Ivanova M. V.
Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome components in adolescents: population study results

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Асташкин Е. И., Глезер М. Г., Петров Е. А., Соколова И. Н.
Влияние индапамида на уровень радикалов кислорода, продуцируемых фагоцитами крови пациентов с сердечной недостаточностью43 Astashkin E. I., Glezer M. G., Petrov E. A., Sokolov I. N.
Indapamide effects on free oxygen radicals produced by blood phagocytes in patients with heart failure

Борджи К. и др. от имени Рабочей Группы исследования SMILE-4

Сравнение терапии зофеноприлом и рамиприлом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда: результаты европейского многоцентрового рандомизированного, двойного слепого исследования в параллельных группах (SMILE-4)

48 Borghi C. et al. on behalf of the SMILE-4 Working Party
Comparison Between Zofenopril and Ramipril in Combination With Acetylsalicylic Acid in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction: Results of a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, European Study (SMILE-4)

Горохова С. Г., Ряженев В. В.

Фармакоэкономический анализ применения олмесартана при индивидуальной терапии артериальной гипертензии

56 Gorokhova S. G., Ryazhenov V. V.
Pharmacoeconomic analysis of olmesartan therapy in the individual-level management of arterial hypertension

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Гарганеева А. А., Багреева С. М.

Антиишемическая эффективность ивабрадина и влияние его на микроциркуляцию у больных ИБС, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких

Нечаева Г. И., Москвина Ю. В., Бунова С. С.

Чувствительность адренорецепторов у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани при курсовом приеме препарата магния

Мазур Н. А., Ломоносова А. А., Золозова Е. А., Саятина Е. В., Чигинева В. В.

Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами

62 Garganeeva A. A., Bagreeva S. M.

Antiischemic effectiveness of ivabradine and its impact on microcirculation in patients with coronary heart disease associated with chronic obstructive pulmonary disease

69 Nechaeva G. I., Moskvina Yu. V., Bubnova S. S.

Adrenoreceptor sensitivity and magnesium therapy in patients with cardiac arrhythmias and connective tissue dysplasia

74 Mazur N. A., Lomonosova A. A., Zolozova E. A., Sayutina E. A., Chigineva V. V.

Antiaggregant therapy and reduction of high residual platelet reactivity

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Ковалева Ю. В., Колпаков Е. В., Тарасов А. В.

Успешное лечение кардиоренального синдрома: клинический случай трансплантации сердца у больного с дилатационной кардиомиопатией и острым почечным повреждением

79 Kovaleva Yu. V., Kolpakov E. V., Tarasov A. V.

Successful treatment of cardiorenal syndrome: a clinical case of heart transplantation in a patient with dilated cardiomyopathy and acute renal pathology

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Аверков О. В.

Ацетилсалициловая кислота как средство предотвращения смертельных исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях: выбор формы и дозы препарата

82 Averkov O. V.

Acetylsalicylic acid and prevention of fatal outcomes in cardiovascular disease: selecting medication form and dose

Гендлин Г. Е., Миллер О. А., Мелехов А. В.

Выбор ингибитора АПФ с точки зрения доказательной медицины

87 Gendlin G. E., Miller O. A., Melekhov A. V.

Evidence-based choice of ace inhibitors

Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Козаренко А. А., Воробьева Ю. В.

Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении

93 Chumakova G. A., Veselovskaya N. G., Kozarenko A. A., Vorobyeva Yu. V.

Heart morphology, structure, and function in obesity

Помешкина С. А.

Взаимосвязь депрессии и эректильной дисфункции у кардиологических больных

100 Pomeshkina S. A.

Association of depression and erectile dysfunction in cardiac patients

ЛЕКЦИЯ

LECTURE

Карпова Э. С., Котельникова Е. В., Лямина Н. П.

Ишемическое preconditioning и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств

104 Karpova E. S., Kotelnikova E. V., Lyamina N. P.

Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in post-intervention cardiac rehabilitation programmes for patients with coronary heart disease

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

I Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего»

109 First International Forum of Young Cardiologists «Cardiology: Present Meets Future»

ЮБИЛЕЙ

JUBILEE

Габинский Ян Львович

112 Jan L. Gabinskiy

Глубокоуважаемые коллеги!

Мы открыли новую страницу в истории нашего общества, отражающую единодушно одобренный Российским национальным конгрессом кардиологов курс на повышение роли Российского кардиологического общества в реализации государственной политики в области здравоохранения, образования и науки.

Среди неотложных задач — интенсификация работы в части повышения научно-образовательной и организационно-методической активности, интеграции в международное научное сообщество и, прежде всего, в структуры Европейского кардиологического общества, подготовки и издания национальных рекомендаций и перевода международных рекомендаций на русский язык.

Для достижения этих целей исключительно важным представляется развитие Российского кардиологического журнала, который имеет все основания по праву стать ведущим профильным периодическим научно-практическим изданием, с высоким импакт-фактором и индексом цитирования, публикующим результаты самых современных фундаментальных и прикладных исследований, статьи наших зарубежных коллег, национальные и международные рекомендации.

Это нелегкая задача, и ваше заинтересованное и деятельное участие в работе журнала — залог ее успешного решения. В этом контексте особую ценность для нас представляют давние добросердечные отношения редакции с читателями и авторами публикаций, региональными отделениями, секциями и рабочими группами Российского кардиологического общества. Мы очень дорожим этим творческим сотрудничеством и надеемся, что его дальнейшее развитие будет способствовать осуществлению наших общих планов, цель и смысл которых — сохранение здоровья и спасение жизней наших соотечественников.

Главный редактор
Российского кардиологического журнала,
Президент Российского
кардиологического общества,
академик РАМН

Е. В. Шляхто



ИНГИБИТОР If-КАНАЛОВ ИВАБРАДИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ВРЕМЯ ДЕБАТОВ ПРОШЛО, ПОРА ДЕЙСТВОВАТЬ

Лопатин Ю. М.

Статья посвящена результатам рандомизированного клинического испытания SHIFT, которое определило начало дискуссии о выборе оптимальной тактики пульс-урежающей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Обсуждаются преимущества включения в схему лечения больных с хронической сердечной недостаточностью ингибитора If-каналов ивабрадина, а также позиция препарата в современных рекомендациях по ведению данной категории пациентов.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 6-11

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, бета-блокаторы, ингибитор If-каналов ивабрадин.

ФУВ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной кардиологический центр, Волгоград, Россия.

Лопатин Ю. М. – заведующий кафедрой кардиологии ФУВ ВГМУ, заведующий отделом БОКЦ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): prof_lopatin@mail.ru, 400008, г. Волгоград, пр. Университетский, 106, Кардиологический центр.

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, ОССН – Общество специалистов по сердечной недостаточности, РКИ – рандомизированное клиническое испытание, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 16.07.2012

Принята к публикации 20.07.2012

С момента первого представления результатов рандомизированного клинического испытания (РКИ) SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with the If inhibitor Ivabradine Trial) [1] прошло уже два года, тем не менее, интерес к этому исследованию продолжает оставаться очень высоким. Почему же исследование, в котором была успешно реализована задача улучшения сердечно-сосудистых исходов у больных с умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) путем включения в современную терапию этой категории пациентов ингибитора If-каналов ивабрадина, вызывает такой интерес?

Как известно, предпосылками для проведения РКИ SHIFT [1] стали данные эпидемиологических и обсервационных исследований, продемонстрировавших взаимосвязь высоких значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) со смертностью и другими сердечно-сосудистыми исходами [2, 3], а также результаты РКИ BEAUTIFUL [4], в котором было показано, что у больных ИБС и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) повышение ЧСС более 70 уд/мин ассоциируется с увеличением риска смерти по сердечно-сосудистой причине на 34% и госпитализациями, в связи с обострением ХСН, на 53% (по сравнению с пациентами с ЧСС менее 70 уд/мин).

В РКИ SHIFT [1] были включены 6558 пациентов с умеренной и тяжелой ХСН (с фракцией выброса — ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин), уже получающих лечение в соответствии с современными рекомендациями. Средний возраст больных составил 60,4 года. Ишемическая этиология ХСН имела место у 4418 (68%) больных, II и III ФК ХСН наблюдался у 49% и 50% пациентов соответственно. После рандомизации больные с ХСН получали 5 мг ивабрадина или плацебо дважды в день с повышением дозы препарата до 7,5 мг 2 раза в день при сохранении ЧСС в состоянии покоя более 60 уд/мин. Средняя продол-

жительность наблюдения за пациентами с ХСН равнялась 22,9 месяцев.

При исходной ЧСС, равной 79,5 уд/мин и 80,1 уд/мин в группах ивабрадина и плацебо, соответственно, среднее урежение ЧСС у пациентов с ХСН, находящихся на лечении ивабрадином составило 15,4 уд/мин (к 28 дню наблюдения) и 9,1 уд/мин (к первому году наблюдения). При поправке на результаты динамики ЧСС, полученные в группе плацебо, снижение ЧСС в группе ивабрадина равнялось 10,9 уд/мин (95% доверительный интервал (ДИ) 10,4–11,4) к 28 дню наблюдения, 9,1 уд/мин (95% ДИ 8,5–9,7) через 1 год лечения и 8,1 уд/мин (95% ДИ 7,5–8,7) к завершению исследования. Обращая внимание на исходно высокие значения ЧСС в двух сравниваемых группах больных с ХСН, заметим, что лечение пациентов соответствовало современным рекомендациям и включало блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-блокаторы в 91% и 89% случаев соответственно. Следует особо подчеркнуть, что 56% пациентов с ХСН, находящихся на терапии бета-блокаторами получали, по крайней мере, 50% от целевой дозы препарата и лишь 26% больных принимали целевые дозы бета-блокаторов. При этом основными причинами не достижения целевой дозы бета-блокаторов являлась высокая частота развития гипотонии (44%) и усталости (32%).

Первичная конечная точка (смерть по сердечно-сосудистой причине или госпитализации в связи с обострением ХСН) наблюдались у 937 (29%) пациентов в группе плацебо и у 793 (24%) больных, получавших ивабрадин (относительный риск (ОР) 0,82, 95% ДИ 0,75–0,90, $p < 0,0001$) (рис. 1). Достоверное снижение частоты развития комбинированной конечной точки, в основном, было связано с уменьшением частоты госпитализаций по поводу обострения ХСН, которая встречалась в группах плацебо

и ивабрадина, соответственно, в 672 (21%) и 514 (16%) случаев (ОР 0,74, 95% ДИ 0,66–0,83, $p < 0,0001$). Достоверных отличий по частоте смертельных исходов по сердечно-сосудистой причине в двух сравниваемых группах пациентов с ХСН обнаружено не было: 449 (14%) в группе ивабрадина и 491 (15%) в группе плацебо (ОР 0,91, 95% ДИ 0,80–1,03, $p = 0,128$). Вместе с тем, смертельные исходы, связанные с ХСН, реже встречались в группе ивабрадина – 113 (3%) против 151 (5%) случая у больных, получавших плацебо (ОР 0,58–0,94, $p < 0,014$). Смерть по всем причинам в группах пациентов с ХСН, получавших ивабрадин и плацебо, наблюдалась в 503 (16%) и 552 (17%) случаях соответственно (ОР 0,90, 95% ДИ 0,80–1,02, $p = 0,092$). В свою очередь, госпитализации по всем причинам реже наблюдались у больных с ХСН, находящихся на лечении ивабрадином, чем в группе плацебо, соответственно, 1231 (38%) и 1356 (42%) случаев (ОР 0,89, 95% ДИ 0,82–0,96, $p = 0,003$). В группе ивабрадина также достоверно реже встречались госпитализации по любой сердечно-сосудистой причине: 977 (30%) случаев против 1122 (34%) госпитализаций у больных, получавших плацебо (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78–0,92, $p = 0,0002$). Комбинированная вторичная конечная точка, включающая смерть по сердечно-сосудистой причине, госпитализации по поводу обострения ХСН и госпитализации в связи с нефатальным инфарктом миокарда также реже встречались у пациентов с ХСН, получавших ивабрадин – 825 (25%) случаев против 979 (30%) событий в группе плацебо (ОР 0,82, 95% ДИ 0,74–0,89, $p < 0,0001$). В целом, терапия ивабрадином хорошо переносилась больными с ХСН. Так, развитие брадикардии хотя и регистрировалась у 10% больных, однако лишь у 1% оно требовало приостановки лечения. Глазные симптомы встречались редко и по частоте отмены препарата группы ивабрадина и плацебо не отличались друг от друга (менее 1%).

Примечательно, что эксперты Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) Российской Федерации позитивно отреагировали на появившиеся результаты РКИ SHIFT [1], опубликовав согласованное мнение [5], в котором было рекомендовано включать ивабрадин в схему лечения любого пациента с ХСН, синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд/мин (для дополнительного снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, в связи с обострением ХСН и уменьшением клинической симптоматики).

В 2011 году появились результаты двух суб-исследований, выполненных в рамках РКИ SHIFT [1] и представляющих несомненный интерес с точки зрения обозначения позиции ивабрадина в терапии больных с ХСН.

В первом из них была поставлена задача проанализировать динамику качества жизни (КЖ) пациен-

тов с ХСН в ответ на урежение ЧСС [6]. В этом суб-исследовании было не только показано, что у больных с ХСН низкое КЖ ассоциируется с более высокой частотой смертей по сердечно-сосудистой причине или госпитализаций по поводу ХСН, но и был установлен факт улучшения КЖ в ответ на урежение ЧСС ивабрадином. При этом величина уменьшения ЧСС определяла и степень улучшения КЖ у пациентов с ХСН.

В другом суб-исследовании [7] было изучено влияние ивабрадина на процессы ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН. Анализ данных эхокардиографического исследования, выполненного исходно и через 8 месяцев лечения 411 пациентов с ХСН, показал, что ивабрадин обеспечивает достоверное снижение первичной конечной точки индекса конечно-систолического объема ЛЖ ($\Delta - 5,8$ мл/м², 95% ДИ 8,8–2,7, $p < 0,001$). Примечательно, что уменьшение индекса конечно-систолического объема ЛЖ не зависело от применения бета-блокаторов, этиологии ХСН и величины ФВ ЛЖ. При этом, большему снижению анализируемого показателя соответствовала наименьшая частота встречаемости смертельных исходов по сердечно-сосудистой причине или госпитализаций по поводу обострения ХСН.

В РКИ SHIFT [1] снижение частоты развития первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине или госпитализации в связи с обострением ХСН) прослеживалось во всех предварительно отобранных подгруппах пациентов с ХСН. Исключение составило лишь различие в достоверности эффекта в подгруппах больных с ХСН с ЧСС < 77 уд/мин и ≥ 77 уд/мин в пользу более высоких значений ЧСС ($p = 0,029$). В этой связи заслуживает внимания анализ M. Bohm et al. [8], в котором была изучена эффективность ивабрадина в зависимости от исходных значений ЧСС (меньше или больше 75 уд/мин) у больных с ХСН. Авторами анализа было показано, что именно в группе пациентов с ЧСС ≥ 75 уд/мин эффект препарата был наиболее выраженным: снижение первичной конечной точки на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,68–0,85, $p < 0,0001$), смерти по всем причинам – на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72–0,96, $p = 0,0109$), смертей по сердечно-сосудистой причине – на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97, $p = 0,0166$), смертей, связанных с ХСН, – на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,46–0,81, $p < 0,0006$) и госпитализаций по поводу ХСН – на 30% (ОР 0,70, 95% ДИ 0,61–0,80, $p < 0,0001$).

Анализы результатов основного исследования – РКИ SHIFT [1], а также данных двух приведенных выше суб-исследований [6–8] позволяют однозначно утверждать, что ивабрадин способствует решению пяти из шести основных целей лечения ХСН, сформулированных Европейским Обществом Кардиологов (ЕОК) и ОССН Российской Федерации [9]. Поэтому появление ивабрадина в рекомендациях ЕОК

Кумулятивная частота (%)

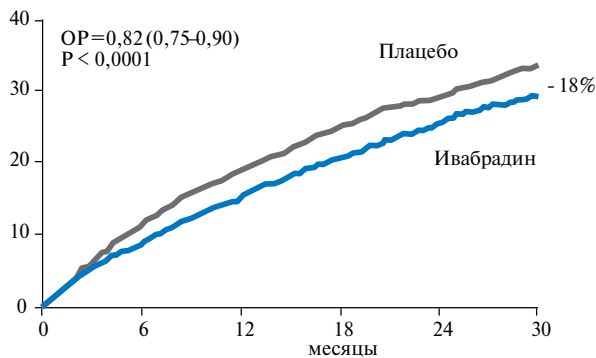


Рис. 1. Влияние ивабрадина на частоту развития смерти по сердечно-сосудистой причине или госпитализаций в связи с обострением ХСН в РКИ SHIFT (первичная конечная точка).

2012 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [10] в качестве препарата, обеспечивающего снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН у больных с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин (при наличии ХСН II–IV ФК по классификации NYHA, несмотря на лечение в соответствии с современными рекомендациями), представляется вполне закономерным (класс рекомендаций Ia, уровень доказательности B).

Итак, отечественные и европейские эксперты в области ведения больных с ХСН определили позицию препарата как лекарственного средства, обеспечивающего реальное снижение риска развития ряда неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории пациентов. Почему же результаты РКИ SHIFT [1] продолжают оставаться предметом активной дискуссии?

Оставим за рамками настоящего обсуждения клинические ситуации, когда бета-блокаторы противопоказаны при ХСН (например, наличие у пациента бронхиальной астмы, симптомной гипотонии и т.д.). В этих случаях альтернативы ивабрадину просто нет, прием еще одного класса пульс-урежающих препаратов (недигидропиридиновых антагонистов кальция) при ХСН не разрешен. Поэтому, согласно рекомендациям ЕОК 2012 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [10], ивабрадин рекомендован больным с ХСН, которые не могут переносить лечение бета-блокаторами, что обеспечит снижение риска госпитализаций по причине обострения ХСН у пациентов с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин (класс рекомендаций Ib, уровень доказательности C).

Действительно, речь не идет о противопоставлении двух классов пульс-урежающих препаратов с разным механизмом действия. Поэтому опасения о том, что практикующие врачи в силу хорошей переносимости ивабрадина, начнут при ХСН чаще назначать

препарат вместо бета-блокаторов [11] скорее носят теоретический характер. Фактически речь идет о сопоставлении двух пульс-урежающих стратегий при ХСН: терапии только бета-блокаторами или комбинацией этих препаратов с ивабрадином. Оговоримся сразу, правило начала терапии бета-блокаторами с небольших доз с постепенным повышением до целевых терапевтических дозировок, применявшихся в крупномасштабных исследованиях, которое зафиксировано в отечественных и международных рекомендациях по ХСН ни у кого не вызывает сомнения, а, наоборот, является руководством к действию.

Поэтому главный вопрос может быть сформулирован следующим образом: «Что наиболее предпочтительно для пациента с ХСН, получающего бета-блокатор и имеющего ЧСС более 70 уд/мин — оставить максимально переносимую дозу бета-блокатора и не делать ничего больше (и лишь предусмотреть в перспективе возможное продолжение титрования дозы препарата) или проводить лечение комбинацией бета-блокатора и ивабрадина?». Справедливости ради, следует заметить, что чаще вопрос ставится более просто: «Что предпочтительнее для больного с ХСН и высокой ЧСС — дальнейшее титрование суточной дозы бета-блокатора или добавление ивабрадина?». Заметим, что такая постановка вопроса носит более общий характер и не ориентирует практикующего врача на принятие конкретных решений по тактике ведения пациента с ХСН. Особо подчеркнем правомочность первой части вопроса в свете системы организации помощи больным с ХСН, когда ведение пациента на амбулаторном и стационарном этапах осуществляется несколькими врачами, а, значит, формирование преемственности в вопросах титрования дозы бета-блокаторами должно быть обозначено как важнейшая практическая задача.

Итак, в РКИ SHIFT [1] 56% пациентов с ХСН получали, по крайней мере, 50% от целевой дозы бета-блокатора и лишь 26% больных принимали целевые дозы препаратов. Отметим, что в подгруппе больных с ХСН, получающих бета-блокаторы в дозах, по крайней мере, 50% от целевых, снижение частоты развития первичной конечной точки было выражено в меньшей степени и не носило достоверного характера (ОР 0,90, 95% ДИ 0,77–1,04, $p=0,155$). Эти данные нередко используются в качестве аргумента в пользу целесообразности титрования дозы бета-блокатора у больных с ХСН, а не добавления ивабрадина к бета-блокатору [12, 13]. Подчеркнем, однако, что и в этой группе пациентов частота госпитализаций по поводу обострения ХСН снизилась достоверно на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,67–0,97, $p=0,021$), что соответствует рекомендациям ЕОК 2012 года по назначению ивабрадина данной категории пациентов [10].

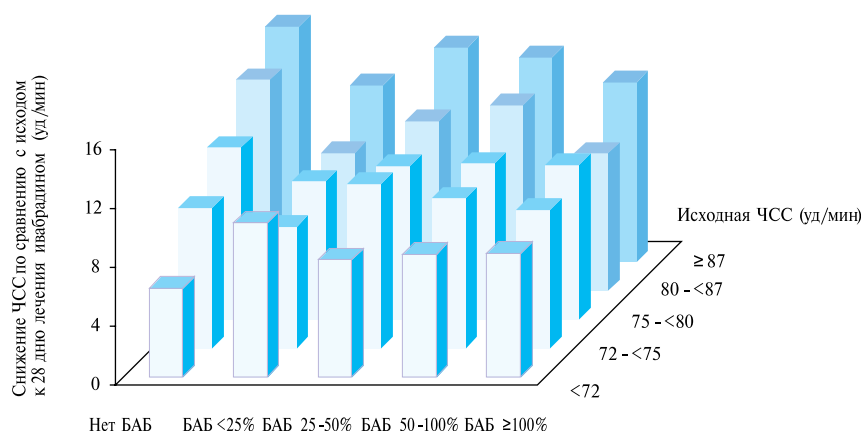


Рис. 2. Снижение ЧСС в РКИ SHIFT в зависимости от дозы бета-блокатора.

Некоторые авторы [12, 13] делают заключение о «номинальном» назначении бета-блокаторов и, соответственно, не достижении «максимально переносимых» доз препаратов в РКИ SHIFT [1], используя в качестве «аргумента» исходно высокие значения ЧСС и нормальный уровень АД, которые были сопоставимы с таковыми в основополагающих РКИ с бета-блокаторами [14–16]. Однако надо помнить, что в РКИ SHIFT [1], исследователи не только призывались к назначению максимально переносимой дозы бета-блокатора, но и должны были объяснить причины не достижения целевых доз препаратов, которые они назначали больным с ХСН перед их включением в исследование. В РКИ SHIFT [1] основными причинами остановки титрования дозы бета-блокаторов стали развитие гипотонии и усталости, 44% и 32% случаев, соответственно, а также одышки (14%), головокружения (13%) и брадикардии (6%). Иными словами, исследователи столкнулись с высокой частотой развития тех состояний, которые в реальной клинической практике ограничивают возможность титрования суточной дозы бета-блокаторов до целевых, указанных в рекомендациях по ведению больных с ХСН [9, 10]. Поэтому в РКИ SHIFT [1] лишь 26% больных с ХСН получали целевые дозы бета-блокаторов, причем этот процент отражает реальную клиническую практику, о чем говорят данные популяционных исследований [17–20]. Приведем результаты проспективного, международного, наблюдательного исследования ESC-HF Pilot, выполненного A. P. Maggioni et al. [20] в 136 кардиологических центрах 12 европейских стран в качестве ответного аргумента на утверждение о том, что большинство больных в РКИ SHIFT [1] было включено исследователями из стран Восточной Европы, где врачи в якобы меньшей степени соблюдают рекомендации по дозированию бета-блокаторов [12]. Оказалось, что среди 3226 пациен-

тов с ХСН бета-блокаторы получали 87% больных, а целевые дозы карведилола, бисопролола и метопролола были достигнуты лишь в 37%, 21% и 21% случаев, соответственно [20].

При обсуждении возможностей реального достижения целевой дозы бета-блокатора при лечении больного с ХСН всегда надо помнить о том, что современные рекомендации [9, 10] указывают, прежде всего, на стремление достичь целевых доз препаратов. Заметим, что в самих РКИ с бета-блокаторами целевая доза препаратов не достигалась в 100% случаев. Так, в РКИ CIBIS II [14] средняя доза бисопролола составила 8,3 мг (83% от целевой), а в РКИ COPERNICUS [16] средняя доза карведилола равнялась 37 мг (или 74% от целевой). Более того, нередко были случаи, когда возникала необходимость последующего уменьшения суточной дозы бета-блокатора. В основополагающих РКИ [14–16] с бета-блокаторами максимальное урежение ЧСС колебалось от 9,8 до 14 уд/мин. В свою очередь, включение в терапию ивабрадина в РКИ SHIFT [1] вызывало закономерно более выраженный пульс-урежающий эффект у пациентов с ХСН, который наступал быстро (–15,4 уд/мин к 28 дню наблюдения), обеспечивая расхождение кривых развития сердечно-сосудистых событий в пользу такой комбинации, начиная с 3 месяца лечения.

Согласно данным, полученным в РКИ SHIFT [1] снижение частоты развития первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине или госпитализации в связи с обострением ХСН) прослеживалось во всех предварительно отобранных подгруппах пациентов с ХСН, включая подгруппы больных, принимающих и не принимающих бета-блокаторы. Вместе с тем, оставался открытым вопрос о влиянии дозы бета-блокатора, принимаемой пациентами с ХСН в момент рандомизации в РКИ SHIFT [1], на пульс-урежающий эффект ива-

брадина. K. Swedberg et al. [21] сравнили исходные характеристики больных с ХСН, принимавших участие в РКИ SHIFT [1] в зависимости от статуса приема бета-блокаторов, уточнили причины отказа от приема препаратов или их использование в низких дозах, а также проанализировали эффект ивабрадина в зависимости от статуса приема и дозы бета-блокаторов. Из 6398 больных с ХСН, включенных в анализ, были выделены следующие категории (подгруппы) пациентов: не принимавшие бета-блокаторы ($n=685$), принимавшие препараты в дозах, соответственно, меньше 25% ($n=908$), 25%-50% ($n=1624$), 50%-100% ($n=1693$) и $\geq 100\%$ ($n=1488$) целевой в соответствии с текущими на тот момент времени рекомендациями [21]. Было установлено, что отсутствие в терапии бета-блокаторов или прием препаратов в низкой дозе ассоциируется с более пожилым возрастом, принадлежностью к азиатской популяции, более низким индексом массы тела, более высокой ЧСС, низкими АД и ФВ ЛЖ, более низкой частотой использования ингибиторов АПФ, статинов, имплантируемых устройств для ресинхронизирующей терапии, а также более высокой частотой назначения диуретиков или дигоксина. Основными причинами не достижения целевой дозы бета-блокаторов в подгруппах пациентов с ХСН, принимавших <25%, 25%-50% и 50%-100% от целевой дозы препаратов, стали гипотония, усталость, одышка, головокружение, декомпенсация сердечной деятельности и выраженная брадикардия. Примечательно, что во всех трех подгруппах больных с ХСН частота встречаемости этих состояний была одинаковой. Влияние ивабрадина на ЧСС у пациентов с ХСН в зависимости от дозировок бета-блокаторов перед рандомизацией, а также исходных значений ЧСС приведены на рисунке 2.

Оказалось, что величина снижения ЧСС определялась скорее эффектами комбинации бета-блокатора и ивабрадина, чем исходной дозой бета-блокатора. Наибольшее уменьшение ЧСС отмечалось при наиболее высоких исходных значениях ЧСС, однако

дополнительного вклада бета-блокаторов отмечено не было ($p=0,073$). Ивабрадин вызывал достоверное снижение первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине или госпитализации в связи с обострением ХСН), а также госпитализаций по поводу ХСН во всех подгруппах пациентов с ХСН и дозой бета-блокатора <50% от целевой, включая подгруппу больных без бета-блокаторов ($p=0,012$).

В заключение необходимо отметить, что за прошедшие два года ингибитор I_f -каналов ивабрадин стал еще одним лекарственным средством, обеспечивающим дополнительное снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных с ХСН. Позиция ивабрадина закреплена в согласованном мнении экспертов ОССН 2011 года, а также в рекомендациях ЕОК 2012 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Теперь у практикующего врача появилась еще одна возможность оптимизации терапии пациентов с ХСН. Если в конкретной клинической ситуации врачу удастся назначить оптимальную дозу бета-блокатора, позволяющую снизить ЧСС менее 70 уд/мин, то приоритет остается за бета-блокатором. Однако, если у больного с ХСН, синусовым ритмом, несмотря на все попытки оптимизации терапии бета-блокатором или противопоказаниям к применению препарата, ЧСС продолжает превышать 70 уд/мин, включение в схему лечения ивабрадина приведет к снижению риска будущих неблагоприятных исходов. Поэтому, отвечая на вопрос: «Что наиболее предпочтительно для пациента с ХСН, получающего бета-блокатор и имеющего ЧСС более 70 уд/мин — оставить максимально переносимую дозу бета-блокатора и не делать ничего больше (и лишь предусмотреть в перспективе возможное продолжение титрования дозы препарата) или проводить лечение комбинацией бета-блокатора и ивабрадина?», следует ответить — выбор за ивабрадином. Время дискуссий действительно прошло, пора действовать!

Литература

- Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. on behalf of the SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376: 875–85.
- Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C. et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J*. 2005; 26: 967–74.
- Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur. Heart J*. 1986; 7: 279–88.
- Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 817–21.
- Consensus of Heart Failure Experts Society. Results of SHIFT trial and recommendations on including Koraksan into treatment scheme of patients with CHF and sinus rhythm. *Serdechnaya nedostatochnost* 2011; 12, 2 (64): 117–118. Russian (Согласованное мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности.
- Результаты исследования SHIFT и рекомендации по включению Кораксана в схему лечения пациентов с ХСН и синусовым ритмом. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2011; 12, 2 (64): 117–118.
- Ekman I., Chassany O., Komajda M. et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur. Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehf343.
- Tardif J.-C., O'Meara E., Komajda M. et al. on behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur. Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehf311.
- Bohm M., Borer J., Ford I. et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin. Res. Cardiol*. 2012; DOI 10.1007/s00392-012-0467-8
- National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (third review). *Serdechnaya nedostatochnost* 2010; 11, 1 (57): 3–62. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике

- и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность 2010; 11, 1 (57): 3–62).
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
 11. Sarraf M., Francis G.S. It Is All About Heart Rate. Or Is It? JACC 2012; 59: 1946–47.
 12. Teerlink J.R. Ivabradine in heart failure – no paradigm SHIFT... yet. Lancet 2010; 376: 847–49.
 13. Ageev F.T. The SHIFT Study: a Shift in a Correct Direction? Cardiology 2012; 1, 83–85. Russian (Агеев Ф.Т. Исследование SHIFT: сдвиг в правильном направлении? Кардиология 2012; 1: 83–85).
 14. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9–13.
 15. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001–7.
 16. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 1651–58.
 17. Komajda M., Follath F., Swedberg K. et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur. Heart J. 2003; 24: 464–74.
 18. de Groote P., Isnard R., Assayag P. et al. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey. Eur. J. Heart Fail. 2007; 9: 1205–11.
 19. Dahlstrom U., Hakansson J., Swedberg K. et al. Adequacy of diagnosis and treatment of chronic heart failure in primary health care in Sweden. Eur. J. Heart Fail. 2009; 11: 92–98.
 20. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur. J. Heart. Fail. 2010; 12:1076–84.
 21. Swedberg K., Cleland J., Dargie H., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2005; 26: 1115–40.

If channel inhibitor ivabradine and chronic heart failure management: from discussion to action

Lopatin Yu. M.

The paper is focused on the results of a randomised clinical trial SHIFT, which started the discussion about the choice of optimal heart rate-lowering therapy in patients with chronic heart failure (CHF). The author summarizes the benefits of adding an If channel inhibitor ivabradine to the standard CHF therapy and presents the place of this medication in the modern clinical guidelines on CHF management.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 6-11

Key words: chronic heart failure, beta-blockers, If channel inhibitor ivabradine.

Volgograd State Medical University, Volgograd Region Cardiology Centre, Volgograd, Russia.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Взаимосвязь потребления кофе и развития сердечной недостаточности проанализирована Mostofsky et al. (США). Ретроспективный анализ данных 140220 человек на протяжении 45 лет, с учтёнными 6522 сердечно-сосудистыми событиями. Установлено, что умеренное потребление кофе отрицательно коррелирует с риском развития сердечной недостаточности. Пик кривой корреляции приходился на 4 чашки в день с ослаблением отрицательной связи при увеличении количества потребляемого кофе. Взаимосвязь не имела различий при сравнении по полу и анамнезом предшествующего сахарного диабета и инфаркта миокарда.

(По данным: *Heart Failure*, 2012)

Вывод о том, что кальцифицированные бляшки реже становятся причиной атеротромбоза, сделан Xu et al. (США). Проанализировано 697 пациентов, успешно стентированных по поводу острого коронарного синдрома. Кальций выявлялся методом ультразвукового виртуального гистологического исследования. Несмотря на то, что количество участков кальциноза было значительнее, чем предполагалось ранее, они не являлись непосредственной точкой развития атеротромбоза у пациентов при дальнейшем наблюдении в течение 3 лет.

(По данным: *Circulation*, июль 2012)

Группой de Jong et al. (Нидерланды) проанализировано 327 случаев ревматической полимиалгии и 1635 других побочных реакций у пациентов, принимающих статины. Показано, что взаимосвязь полимиалгии и применения статинов значительно более сильная, нежели у приёма статинов — с другими побочными эффектами (29,4% и 2,9%, соответственно). Авторы заключают, что данное патологическое состояние требует большего внимания и должно отслеживаться при назначении холестеринснижающих средств этой группы.

(По данным: *PLOS One*, июль 2012)

Проведён мета-анализ геморрагических осложнений при внедрении искусственного водителя ритма сердца или ресинхронизатора. На основании оценки 5978 случаев Verdard et al. (США) делают вывод, что наибольший риск кровотечения связан с двойной антитромбоцитарной терапией и временным переходом на гепаринотерапию. Авторы рекомендуют не менять текущей антикоагулянтной терапии при имплантации пейсмекера или ресинхронизатора, а также избегать двойной антитромбоцитарной терапии.

(По данным: *Circulation: A&E*, август 2012)

Высокий уровень циркулирующего в крови фактора роста-дифференцировки 15 (GDF-15) обнаруживается и коррелирует с тяжестью неишемической дилатационной кардиомиопатии, особенно в терминальной стадии, сообщается Lok et al. (Нидерланды). При имплантации вспомогательных устройств кровообращения выявлено быстрое снижение уровня данного фактора. Показано также, что источником его продукции является не миокард.

(По данным: *Eur J heart Failure*, июль 2012)

Связь между степенью поражения миокарда и уровнем метаболизма коллагена у лиц старше 65 лет выявлена Кор et al. (Нидерланды). В исследовании 353 пациентов с трёхлетним наблюдением показано, что концентрация тропонина Т, выделяемого при повреждении миокарда, сильно коррелирует с концентрацией карбокси- и аминотерминальными пептидами коллагена I и проколлагена III. Эта связь сильнее у больных сердечной недостаточностью, чем без таковой. Подобная связь проливает свет на один из механизмов прогрессирования сердечной недостаточности и миокардиофиброза.

(По данным: *Heart Failure*, 2012)

Генетический анализ, проведённый Lahtinen et al. (Финляндия) показал, что изменение гена натриевых каналов SCN5A на 4q25, ранее связывавшееся с развитием мерцательной аритмии, является возможной причиной внезапной сердечной смерти.

(По данным: *PLOS One*, 2012)

Неожиданная связь терапии ингибиторами АПФ с уровнем гемоглобина выявлена Laudisio et al. (Италия). После анализа 10354 случаев госпитализации пожилых и пациентов старческого возраста с сердечной недостаточностью, было выявлено, что первое назначение данной группы препаратов независимо связано с падением у них уровня гемоглобина как минимум на 5 г/л. Авторы рекомендуют более внимательно контролировать уровень гемоглобина при инициации терапии сердечной недостаточности.

(По данным: *Aging Clin Exp Res*, 2012)

Проведён анализ-сравнение феморального и радиального доступов при коронароангиографии. Mitchell et al. (США) показано, что в целом, после учёта времени процедуры, времени гемостаза, частоты осложнений, финансовых затрат на процедуру и других параметров, радиальный доступ является более выгодным, чем феморальный.

(По данным: *Circulation: CQ&O*, 2012)

ОЦЕНКА СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИССИНХРОНИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Ярошук Н.А.¹, Кочмашева В.В.², Дитятев В.П.³

Цель. Изучить показатели систолической функции у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q, полученных в двухмерном режиме (2D ЭхоКГ), в сравнении с результатами, полученными при трехмерной визуализации в режиме реального времени (3D ЭхоКГ) и с помощью верифицирующих методик (компьютерной томографии). Исследовать показатели диссинхронии, возникающей при остром инфаркте из-за механической неоднородности миокарда.

Материал и методы. Обследовано 82 больных (61 мужчина и 21 женщина) в первые 6 дней ОИМ. Возраст пациентов составил 52 ± 21 лет. Группа сравнения состояла из 65 человек, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии. Всем пациентам проводились стандартные исследования, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, ангиография, компьютерная томография (КТ). Механическая диссинхрония оценивалась по степени дисперсии во времени достижения минимального объема 16 сегментов, данный показатель определяли как индекс диссинхронии (SDI).

Результаты. Различия данных конечно-диастолического объема (КДО) в режиме 2D в сравнении с 3D), КДО в режиме 2D с КДО КТ было достоверным ($p=0,014$, $p<0,005$). Показатели ФВ и ИЛС были достоверно различны для режимов 2D и 3D ($p=0,0002$ и $p<0,005$). Значения ФВ при 3D и КТ достоверно не различались ($p=0,3$). SDI в группе больных ОИМ составил $6,8 \pm 2,7\%$, в группе сравнения – $2,9 \pm 1,6\%$. Различия показателей достоверно ($p<0,001$).

При переднем ИМ различия были определены между 1-сосудистым и 2-сосудистым, между 1-сосудистым и 3-сосудистым поражениями ($p<0,05$ и $p<0,005$). Различий SDI при 2-сосудистом и 3-сосудистом поражениях не получено.

Для больных с нижним инфарктом различия в значениях SDI были незначимы. У больных со значением SDI свыше 5,1 клинические осложнения (отек легких, ФЖ, атриовентрикулярная блокада высокой степени) наблюдались на 55% чаще ($p<0,05$, $r=0,35$). Отмечена связь между SDI и желудочковыми аритмиями высоких градаций ($p<0,005$, $r=0,48$).

Адекватная оценка систолической функции у больных инфарктом миокарда (ИМ) остается одной из важных проблем кардиологии. Высокая смертность, высокий риск развития фатальных осложнений в ранний период и сердечной недостаточности впоследствии повышают значимость точной и полной диагностики состояния миокарда у больных данной категории.

Показателей систолической функции довольно много. Сложно представить, что существовал бы один универсальный показатель способный отразить всё многообразие аспектов структуры и функции миокарда, которые и составляют его систолическую функцию [1]. До сих пор не существует единого мнения о степени значимости каждого из них.

Технический прогресс последних лет в разработке медицинского оборудования позволил использовать для оценки состояния миокарда сложные диагностические технологии — такие, как магниторезонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография, рентгенконтрастная вентрикулография [2, 3]. Использование перечисленного диагностического оборудования, с одной стороны, повышает точность

Заключение. Трехмерная визуализация обеспечивает более точную оценку показателей систолической функции. Выявлена зависимость SDI от количества пораженных сосудов. Достоверность различий зависела от локализации инфаркта. SDI может характеризовать степень механической неоднородности при ОИМ, возможные клинические и аритмические осложнения.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 13-17

Ключевые слова: инфаркт миокарда, систолическая функция, эхокардиография, индекс систолической диссинхронии.

¹ ГБУЗ СО Городская больница № 3, Каменск-Уральский; ² ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург; ³ ФПК и ПП ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Россия.

Ярошук Н.А.* – заведующая отделением функциональной диагностики, Кочмашева В.В. – д.м.н. заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Дитятев В.П. – д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом кардиологии.

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

ОИМ – острый инфаркт миокарда, ИМ – инфаркт миокарда, КДО – конечно-диастолический объем, ФВ – фракция выброса, КТ – компьютерная томография, ЭхоКГ – эхокардиография, 2D ЭхоКГ – эхокардиография в двухмерном режиме, 3D ЭхоКГ – эхокардиография в трехмерном режиме в реальном времени, SDI – индекс систолической диссинхронии, ИЛС – индекс локальной сократимости, Me – медиана, me – стандартное отклонение.

Рукопись получена 20.04.2012

Принята к публикации 16.07.2012

получаемых результатов, но, с другой, исключает широкое использование данных технологий по целому ряду причин (высокая стоимость, инвазивность, необходимость применения радионуклидных средств).

Эхокардиографическая оценка систолической функции является одной из наиболее известных и доступных в рутинной клинической практике. Ряд показателей систолической функции широко используется в клинической практике для определения тактики ведения больного, построения прогноза, осуществления контроля проводимого лечения [4]. В последнее время арсенал эхокардиографических методик существенно расширился. Помимо привычных одно- и двухмерных режимов визуализации появилась возможность исследовать систолическую функцию в трехмерном режиме в реальном времени (3D ЭхоКГ) [5–7].

В течение нескольких последних лет были проведены многочисленные исследования по сопоставлению данных, получаемых при оценке показателей с помощью 3D ЭхоКГ и показателей лучевых методов исследования (КТ, МРТ). Эти работы продемонстрировали достаточно высокую точность и воспроизво-

Таблица 1

Показатели глобальной
и локальной систолической функции

	КДО мл (Me, 25–75)	ФВ% (Me, min-max)	ИЛС (Me, min-max)
2D ЭхоКГ (n=82)	97,34±17** (79–154)	48,6±7** (30–61)	1,21±0,11 (1,06–1,47)
3D ЭхоКГ (n=82)	104,8±16* (84–159)	51,3±8* (33–61)	1,27±0,14* (1,06–1,53)
Компьютерная томография (n=82)	106,7±16,2 (86–160)	52,5±8 (28–72)	

Примечания: * – достоверные различия для 2D и 3D ЭхоКГ ($p < 0,05$);
** – достоверные различия для 2D ЭхоКГ и КТ.

димостъ полученных результатов исследования [8, 9]. Но в проведенных исследованиях не была широко представлена группа больных с нарушенной систолической функцией.

Ряд показателей глобальной и локальной систолической функции продолжает носить полуколичественный, соответственно, субъективный характер, не все из показателей в полной мере отражают механическую неоднородность миокарда, возникающую вследствие инфаркта. Расчет некоторых новых показателей является достаточно трудоемким и затратным по времени, невелик опыт их использования в рутинной клинической практике [10].

Все вышеперечисленное делает актуальной задачу исследования показателей глобальной и локальной систолической функции у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) в условиях обычного лечебного учреждения с использованием новых методик. Важным представляется сравнение результатов, получаемых с помощью новых и традиционных мето-

дик, а также изучение появившихся возможностей, в частности — исследовать показатели механической неоднородности миокарда.

Цель исследования — провести сравнительный анализ показателей глобальной и локальной систолической функции у больных ОИМ с зубцом Q, полученных с использованием общепринятых эхокардиографических методик в двухмерном режиме (2D ЭхоКГ) с результатами, полученными при 3D ЭхоКГ; данные сравнить с результатами КТ, проведенной этим больным; оценить степень диссинхронии, возникающей из-за механической неоднородности миокарда у больных с ИМ; выявить связь степени диссинхронии с осложнениями ОИМ и развитием аритмий.

Материал и методы

Обследовано 82 больных (61 мужчина и 21 женщина) в первые 6 дней ОИМ. Возраст пациентов составил 52 ± 21 лет.

Всем пациентам проводились стандартные исследования: общеклинические лабораторные исследования включающие определение ферментов (КФК МВ, ЛДГ, АСТ, АЛТ), количественный и качественный анализ тропонина, липидограмма; электрокардиография в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ (по Холтеру).

ЭхоКГ была выполнена на аппарате IE 33 (Philips) с использованием матричного датчика X-3.1 по стандартной методике, рекомендованной Американской Ассоциацией кардиологов. Использовались следующие проекции: по длинной и короткой осям на различных уровнях — митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки. Из апикального доступа измерения проводились в позиции двух- и четырехкамерных изображений с определением линейных размеров, объемов полостей сердца в систолу и диастолу. Фракцию выброса определяли по методу Simpson. Допплерография осуществлялась в импульсном и постоянно-волновом режимах с оценкой клапанной регургитации. Оценка объемов при трехмерной визуализации проводилась с помощью режима «Full Volume» с последующей обработкой данных по программе Qlab 3DQ Advanced (Philips).

Механическая диссинхрония оценивалась по степени дисперсии во времени достижения минимального объема 16 сегментов. Для оценки степени диссинхронии использовался показатель Tmsv 16-SD — величина, характеризующая стандартное отклонение времени систолического сокращения между сегментами левого желудочка (16 сегментов за исключением апикального). Данный показатель определялся как индекс систолической диссинхронии (SDI).

Многопроекционная селективная коронарография выполнялась на ангиографическом комплексе Simens с использованием программного обеспечения

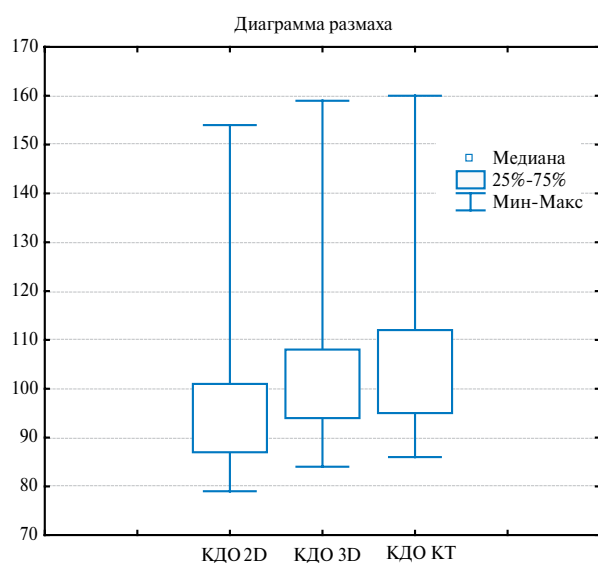


Рис. 1. Сравнение значений конечно-диастолического объема, рассчитанного различными методами.

Таблица 2

Поражение коронарных артерий и локализация ОИМ

1-сосудистое (n=31)		2-сосудистое (n=36)		3-сосудистое (n=11)	
передний	нижний	передний	нижний	передний	нижний
12 (38,7%)	19 (61,3%)	25 (69,4%)	11 (30,6%)	8 (72,7%)	3 (27,3)

АСОМ.РС Lite 2.0. Оценивали локализацию, протяженность и степень стеноза венечных артерий. На вентрикулограммах анализировали регионарную сократительную функцию, линейные и объемные размеры полостей левого желудочка, рассчитывался ударный объем и фракция выброса.

Компьютерная томография была проведена на мультиспиральном 16-срезовом компьютерном томографе Brilliance СТ фирмы Philips с использованием рентгенконтрастного вещества (Omnipak). Полученное изображение обрабатывалось с помощью пакета просмотра кардиологических исследований. Была изучена общая и региональная функция левого желудочка, определены объемы левого желудочка в систолу и диастолу, фракция выброса (ФВ), произведена оценка сокращения различных сегментов миокарда.

Группа сравнения состояла из 65 человек, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических проявлений сердечно – сосудистой патологии.

В исследование не включены больные с неудовлетворительной визуализацией сердца, с ХСН II ФК и выше, по классификации NYHA, с клапанными пороками сердца, нарушением проводимости, фибрилляцией предсердий и имплантированными ЭКС.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «Statistica 6.1» (StatSoft, USA). Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде $Me \pm me$, где Me – медиана, me – стандартное отклонение. Количественные показатели с негаусовским распределением представлены в виде медианы (Me) и процентилей (25-й и 75-й). Для оценки различий между двумя выборками по уровню количественного признака использован U-критерий Манна-Уитни. Для выявления связей между сопоставляемыми показателями применялся метод рангового корреляционного анализа Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Значение показателей систолической функции, полученных с помощью различных методов, представлены в таблице 1.

Различие данных конечно-диастолического объема (КДО) при использовании визуализации в режиме 2D в сравнении с 3D в режиме реального времени

было достоверным ($p=0,014$). Достоверное и более значимое различие было получено при сравнении показателей КДО в режиме 2D с результатом компьютерной томографии ($p < 0,005$) (рис. 1).

Показатели ФВ и ИЛС были достоверно различны для эхокардиографических режимов 2D и 3D ($p=0,0002$ и $p < 0,005$). Значения ФВ, полученные с использованием 3D и компьютерной томографии достоверно не различались ($p=0,3$) (рис. 2). Значения ИЛС в режиме 2D: $1,21 \pm 0,11$; в режиме 3D, соответственно: $1,27 \pm 0,14$. Различие величин КДО при использовании визуализации в режиме 2D в сравнении с 3D в режиме реального времени было достоверным ($p=0,014$). ФВ и ИЛС были достоверно различны для режимов 2D и 3D ($p=0,0002$ и $p < 0,005$). SDI в группе больных ОИМ составил $6,8 \pm 2,7\%$, в группе сравнения – $2,9 \pm 1,6\%$. Получено достоверное различие показателей ($p < 0,001$).

Отмечена высокая корреляция между SDI и КДО ($r=0,75$, $p < 0,05$) и SDI и ФВ ($r=0,67$; $p < 0,05$). При увеличении значений КДО и КСО пропорционально увеличивались значения SDI. Значения SDI также пропорционально повышались при снижении ФВ.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что, оценивая в 3D режиме объемные показатели и рассчитывая с их помощью ФВ, возможно получить данные, наиболее приближенные к показателям

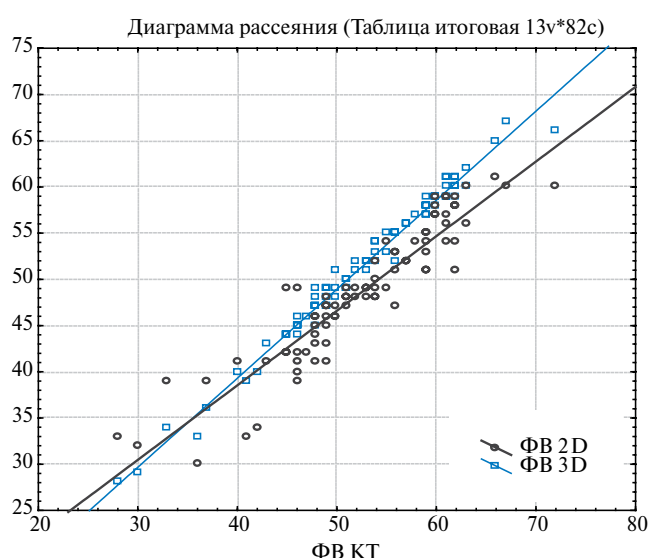


Рис. 2. Сравнение значений фракции выброса, рассчитанной различными методами.

Таблица 3

Величина SDI в зависимости от локализации ОИМ и количества пораженных артерий

1-сосудистое n=31 М, ме		2-сосудистое n=36 М, ме		3-сосудистое n=11 М, ме	
передний	нижний	передний	нижний	передний	нижний
2,9±1,4	4,9±1,5	5,3±1,3	5,6±1,4	5,9±1,7	5,8±1,6

более точных инвазивных методик. Это согласуется с результатами многочисленных зарубежных, в том числе мультицентровых, исследований [11–13]. Применение данных методик для исследования больных ОИМ позволит увеличить объективность оценки как исходных показателей систолической функции, так и динамики их изменений, ответа на лечебные мероприятия.

Все известные на сегодняшний день методы определения нарушений локальной систолической функции основаны на визуальном восприятии оператором сегментов с нормальной или со сниженной сократимостью, что затрудняет воспроизводимость и безусловно снижает объективность оценки [14, 15]. Показатель SDI определяется автоматически и не требует длительного дополнительного времени для расчетов после определения КДО и КСО в программе постпроцессинговой обработки. По нашему предположению, он может выступать дополнительным независимым показателем механической неоднородности миокарда, в возникновении которой у больных ОИМ ведущую роль играет нарушение локальной систолической функции. На сегодняшний день этот показатель наиболее часто используется для отбора больных на ресинхронизирующую терапию, оценки ее эффективности и практически не изучено изменение SDI у больных ОИМ. В связи с вышеизложенным нам показалось важным оценить возможность применения данного показателя у больных ОИМ, а также оценить его взаимосвязь с различными клиническими осложнениями течения ОИМ.

По локализации ИМ все больные распределились следующим образом: передний – 49 (60%), нижний – 33 (40%).

У четырех больных поражения коронарного русла при ангиографии не выявлено. В таблице 2 приведены распределение больных по количеству пораженных артерий и варианты поражения коронарных артерий при различных локализациях инфаркта.

Значения SDI для больных с ИМ различной локализации представлены в таблице 3.

Для больных с передней локализацией ИМ значимые различия были определены между одно-сосудистым и двух-сосудистым ($p<0,05$), а также между одно-сосудистым и трех-сосудистым поражениями ($p<0,005$). Различий между значениями SDI при двух-сосудистом и трех-сосудистом поражениях получено не было.

Для больных с нижним ИМ различия в значениях SDI при различных вариантах поражения коронарного русла были незначимы.

Данный факт можно объяснить тем, что при нижней локализации ИМ единственным пораженным сосудом была доминирующая правая коронарная артерия, окклюзия или субтотальное поражение которой приводили к формированию большой зоны поражения и более выраженным нарушениям региональной сократимости.

При сопоставлении различных клинических осложнений ОИМ (отек легких, ФЖ, атриовентрикулярная блокада высокой степени), имевших место в группе наблюдаемых больных, отмечена связь со значением SDI. Из числа больных со значением SDI свыше 5,1 (51 пациент), клинические осложнения наблюдались у 30 пациентов, что на 55% чаще, чем среди пациентов с более низкими значениями SDI ($p<0,05$, $r=0,35$).

Более сильная связь отмечена между SDI и желудочковыми аритмиями (ЖА) высоких градаций (по классификации Lown: частые – более 30 в час, парные полиморфные желудочковые экстрасистолы, пароксизмы желудочковой тахикардии), относящиеся к потенциально опасным формам желудочковых аритмий. Из 66 пациентов со значением SDI свыше 4,5 желудочковые аритмии высоких градаций регистрировались у 58 пациентов, что на 70% чаще, чем у пациентов со значением SDI от 3,1 до 4,5 ($p<0,005$, $r=0,48$).

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о том, что трехмерная визуализация обеспечивает более точную оценку региональной и глобальной систолической функции в группе больных ОИМ.

1. Значения КДО, ФВ, ИЛС достоверно различались в зависимости от способа визуализации (2D и 3D ЭхоКГ).

2. Получены достоверные различия SDI у больных ОИМ и в группе сравнения.

3. Выявлена зависимость SDI от количества пораженных сосудов. Достоверность различий зависела от локализации инфаркта (при передней локализации ОИМ).

4. SDI может выступать как дополнительный показатель, характеризующий степень механической неоднородности при ОИМ, а также позволять прогнозировать возможные клинические и аритмические осложнения.

Литература

1. Alekhin M. N., Sidorenko B. A. Modern approaches to an echocardiographic assessment of systolic function of heart. *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).
2. Belenkov Yu. N., Thornvov S. K. The function diagnostics of cardiovascular diseases. M.: GEOTAR-media; 2007, pp.355–412. Russian (Беленков Ю. Н. Терновой С. К. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007, с. 355–412).
3. Jenkins C., Bricknell K., Chan Comparison of two- and three-dimensional echocardiography with segmental magnetic resonance imaging for evaluating left ventricular volume and ejection fraction over time in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.*, 2007; Feb.1: 99–101.
4. Larose E., Rod s-Cabau J., MD, Pibarot P. Predicting Late Myocardial Recovery and Outcomes in the Early Hours of ST- Segment Elevation Myocardial Infarction. Traditional Measures Compared with Microvascular Obstruction, Salvaged Myocardium, and Necrosis Characteristics by Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am J Cardiol.* 2010; 55:2459–69.
5. Jenkins C., Chan J., Hanekom L. et al. Accuracy and feasibility of online 3-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular parameters. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006; 19 (9):1119–28.
6. Corsi C., Lang R. M., Veronesi F. et al. Volumetric Quantification of Global and Regional Left Ventricular Function from Real-Time Three-Dimensional Echocardiographic Images, *Circulation*, 2005; 112:1161–70.
7. Sugeng L., Mor-Avi V., Lang R. M. Three-dimensional echocardiography: coming of age. *Heart*, 2008; 94:1123–25.
8. Nesser H. J., Sugeng L., Corsi C. et al. Volumetric analysis of regional left ventricular function with real-time three-dimensional echocardiography: validation by magnetic resonance and clinical utility testing. *Heart*, 2007; 93:572–8.
9. Hare J. L., Jenkins C., Nakatani S. et al. Feasibility and clinical decision-making with 3D echocardiography in routine practice. *Heart*, 2008; 94:440–5.
10. Lang R. M., Dent J. M. Three-Dimensional Echocardiography: Is it ready for Everyday Clinical Use? *J Am Coll Cardiol Img*, 2009; 2:114–7.
11. Leung K., Bosch J. G. Automated border detection in three-dimensional echocardiography: principles and promises. *Eur. J. Echocardiography*, 2010; 11 (2):97–1084.
12. Soliman O. I. I., Van Dalen B. M., Geleijnse M. Semi-automated left ventricular function assessment by real-time three-dimensional echocardiography is ready for prime time. *European Heart Journal*, 2009; 30 (Abstract Supplement):342.
13. Muraru D., Badano L. P., Piccoli G. Validation of a novel automated border-detection algorithm for rapid and accurate quantitation of left ventricular volumes based on three-dimensional echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 2010; 11 (4):359–68.
14. Alonso L., Hari P., Pidloan P. Acute myocarditis: can novel echocardiographic techniques assist with diagnosis? *Eur. J. Echocardiography*, 2010; 11 (3):125–30.
15. DeCastro S., Faletra F. MD; DiAngelantonio E. et al. Tomographic Left Ventricular Volumetric Emptying Analysis by Real-Time 3-Dimensional Echocardiography Influence of Left Ventricular dysfunction With and Without Electrical Dyssynchrony. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2008; 1:41–8.

Assessment of systolic function and dyssynchrony parameters in patients with myocardial infarction

Yaroshchuk N. A.¹, Kochmasheva V. V.², Dityatev V. P.³

Aim. To investigate the parameters of systolic function in patients with acute Q-wave myocardial infarction (AMI), comparing the results of two-dimensional echocardiography (2D EchoCG), three-dimensional real-time EchoCG (3D EchoCG), and computed tomography (CT) as a verification method. To study the parameters of dyssynchrony, which develops due to mechanic myocardial heterogeneity in AMI patients.

Material and methods. In total, 82 patients (61 men and 21 women; mean age 52±21 years) were examined within the first 6 days of AMI. The comparison group, comparable by age and sex, included 65 individuals without clinically manifested cardiovascular pathology. All participants underwent standard examinations, electrocardiography (ECG), 24-hour ECG monitoring, EchoCG, angiography, and CT. Mechanic dyssynchrony was assessed by dispersion of the time to the minimal volume of 16 segments (strain dyssynchrony index, SDI).

Results. The difference for end-diastolic volume (EDV; 2D vs. 3D EchoCG and 2D EchoCG vs. CT) was statistically significant (respective *p*-values 0,014 and <0,005). Ejection fraction (EF) and local contractility index (LCI) were significantly different for 2D vs. 3D EchoCG (*p*=0,0002 and <0,005, respectively). EF values were similar for 3D EchoCG and CT (*p*=0,3). SDI values in AMI patients were significantly higher than in the comparison group participants (6,8±2,7% vs. 2,9±1,6%; *p*<0,001).

In patients with anterior AMI, the SDI differences were observed for one vs. two-

vessel (*p*<0,05) and one vs. three-vessel pathology (*p*<0,005), but not for two vs. three-vessel pathology.

Patients with inferior AMI did not demonstrate any marked differences in SDI values. Among patients with SDI >5,1, the incidence of clinical complications (pulmonary edema, ventricular fibrillation, high-grade atrioventricular block) was higher by 55% (*p*<0,05; *r*=0,35). SDI was also associated with high-grade ventricular arrhythmias (*p*<0,005; *r*=0,48).

Conclusion. Three-dimensional visualization provides an opportunity to assess systolic function parameters more accurately. SDI values were linked to the number of affected coronary vessels. The significance of the observed differences was related to AMI localization. SDI could be regarded as a determinant of both mechanical myocardial heterogeneity and the risk of clinical and arrhythmic complications in AMI.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 13-17

Key words: myocardial infarction, systolic function, echocardiography, index of systolic dyssynchrony.

¹City Clinical Hospital No. 3, Kamensk-Uralsky; ²Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg; ³Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia.

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ПОВЫШЕНИЕМ Д-ДИМЕРА У БОЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Воробьева Н.М.¹, Панченко Е.П.¹, Добровольский А.Б.¹, Титаева Е.В.¹, Ермолина О.В.¹, Балахонова Т.В.¹, Хасанова З.Б.¹, Постнов А.Ю.², Кириенко А.И.²

Цель. Изучить факторы, ассоциирующиеся с повышенным уровнем Д-димера у больных с острым эпизодом ВТЭО.

Материал и методы. В исследование включили 111 больных (76 мужчин, 35 женщин) в возрасте 18–76 лет с первым или повторным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА (давность возникновения симптомов не более 2 месяцев на момент госпитализации). Большинство пациентов (n=80) получили НФГ не менее 5 дней с последующим переходом на приём варфарина под контролем МНО не реже 1 раза в месяц (целевые значения МНО 2,0–3,0). У части больных (n=31) вместо НФГ использовали лечебные дозы эноксапарина (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) не менее 30 дней с дальнейшим переходом на приём варфарина. Содержание Д-димера (норма < 0,5 мкг/мл) определяли методом латексной агглютинации с использованием реактивов «STA LIATEST® D-DI» (Diagnostica Stago).

Результаты. Уровень Д-димера варьировал от 0,02 до 9,96 (медиана – 1,05; интерквартильный размах – 0,49–1,99 мкг/мл) и превышал верхнюю границу нормы у 74% больных. Обнаружена прямая зависимость между содержанием Д-димера и «размером» тромба ($r=0,304$; $p=0,001$) и обратная – между уровнем Д-димера и «возрастом» тромба ($r=-0,418$; $p<0,001$). Поиск предикторов повышения Д-димера выполнили среди 150 различных демографических, антропометрических, анамнестических, клинических, лабораторных, генетических, ультразвуковых данных и факторов риска ВТЭО. Результаты многофакторного пошагового регрессионного анализа показали, что женский пол, наличие ХСН, давность симптомов ВТЭО < 28 дней и «размер» тромба > 6 баллов являются независимыми предикторами повышения уровня Д-димера в остром периоде ТГВ/ТЭЛА.

Заключение. Уровень Д-димера, измеренный через 32 (23; 44) дня от момента возникновения симптомов ТГВ/ТЭЛА, превышает норму у 74% больных. Факторами, ассоциированными с повышенным содержанием Д-димера в остром периоде эпизода ВТЭО, являются женский пол, наличие ХСН, «возраст» и «размер» тромба.

Ключевые слова: венозные тромбозэмболические осложнения, Д-димер, предиктор.

¹ ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ, Москва; ² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Воробьева Н.М.* – к.м.н., заведующая кабинетом медицинской генетики, Панченко Е.П. – д.м.н., профессор, лаборатория клинических проблем атеротромбоза, руководитель лаборатории; Добровольский А.Б. – д.б.н., профессор, отделение ангиологии, ведущий научный сотрудник, Титаева Е.В. – к.б.н., отдел ангиологии, лаборатория клинических проблем атеротромбоза, ст. науч. сотр., Ермолина О.В. – отдел новых методов диагностики, врач ультразвуковой диагностики, Балахонова Т.В. – д.м.н., отдел новых методов диагностики, ведущий научный сотрудник, Хасанова З.Б. – лаборатория медицинской генетики м.н.с., Постнов А.Ю. – д.м.н., лаборатория медицинской генетики, руководитель лаборатории, Кириенко А.И. – д.м.н., профессор, акад. РАМН, кафедра факультетской хирургии.

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

АТИФ – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза; ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения; МНО – международное нормализованное отношение; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; НПВ – нижняя полая вена; НФГ – нефракционированный гепарин; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз эмболия лёгочной артерии; УЗДАС – ультразвуковое дуплексное ангиосканирование; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦДК – цветное доплеровское картирование.

Рукопись получена 26.04.2012
Принята к публикации 16.07.2012

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 18–24

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболию лёгочной артерии (ТЭЛА), являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения индустриально развитых стран. Известно, что около 50% больных с проксимальным ТГВ переносят бессимптомную ТЭЛА, а у 80% больных с ТЭЛА обнаруживают бессимптомный ТГВ. Склонность к бессимптомному либо малосимптомному течению считается характерной особенностью ВТЭО, наличием которой обусловлены трудности диагностики данной патологии.

В настоящее время основным методом диагностики венозных тромбозов является ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (УЗДАС), обладающее при ТГВ средней чувствительностью, особенно при отсутствии клинических симптомов. «Золотым» стандартом в диагностике ТГВ считается мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) конечностей, однако этот метод является дорогостоящим, требует специального оборудования, что делает его неприемлемым для массовых исследований.

Д-димер – лабораторный маркер фибринообразования – используется для диагностики ВТЭО наряду с инструментальными методами. Повышенный уровень Д-димера в крови свидетельствует об активно протекающих процессах тромбообразования, но не позволяет судить о локализации тромба. При высокой чувствительности (95–97%) данного теста его специфичность не превышает 50%. Даже при отсутствии ВТЭО образование фибрина и, соответственно, высокий уровень Д-димера возможны при многих состояниях, в том числе при злокачественных новообразованиях, инфекционно-воспалительных процессах, во время беременности, у пожилых и больных, уже находящихся в стационаре. Определение факторов, ассоциированных с повышенным уровнем Д-димера у больных ВТЭО, позволило бы уточнить показания для его измерения и, возможно, улучшить качество диагностики ВТЭО.

Цель исследования состояла в изучении факторов, ассоциирующихся с повышенным уровнем Д-димера у больных с острым эпизодом ТГВ/ТЭЛА.

Материал и методы

В исследование включили 111 больных (76 мужчин, 35 женщин) в возрасте 18–76 лет, госпитализированных с первым или повторным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА и соответствовавших следующим критериям: 1) давность возникновения симптомов ТГВ/ТЭЛА на момент госпитализации менее 2 месяцев; 2) отсутствие противопоказаний для антикоагулянтной терапии. Для подтверждения диагноза ТГВ всем больным выполнили УЗДАС нижних или верхних конечностей. Диагноз ТЭЛА верифицировали при помощи вентилационно-перфузионной сцинтиграфии лёгких, ангиопульмонографии или МСКТ органов грудной полости с контрастированием лёгочных артерий.

Большинство пациентов ($n = 80$) получили стандартную антикоагулянтную терапию – нефракционированный гепарин (НФГ) подкожно в дозе 30–45 тыс. ЕД/сут не менее 5 дней с последующим переходом на приём варфарина под контролем МНО не реже 1 раза в месяц (целевые значения МНО – 2,0–3,0). У части больных ($n=31$) вместо НФГ использовали лечебные дозы эноксапарина (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) не менее 30 дней с дальнейшим переходом на приём варфарина.

Восемь больных с массивной ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой получили тромболитическую терапию: в 7 случаях использовали стрептокиназу (болюс 250 тыс. ЕД, затем внутривенная инфузия 100 тыс. ЕД/ч в течение 72 ч) и в одном – проурокиназу (болюс 2 млн. ЕД, затем инфузия 6 млн. ЕД в течение 3 ч). Тридцать пять больных были подвергнуты оперативным вмешательствам: имплантации кава-фильтра в нижнюю полую вену (НПВ) – 23 человека, пликации НПВ – 3, тромбэктомии – 5, перевязке глубокой вены – 5, удалению съёмного кава-фильтра – 2 пациента.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем больным выполнили УЗДАС конечностей методом компрессионной ультрасонографии на аппарате PHILIPS EnVisor HD (США). При этом оценивали характер тромбоза (окклюзивный, окклюзивный с начальной реканализацией, реканализованный, флотирующий), количество тромбированных вен и «размер» тромба, выраженный в баллах.

Признаками окклюзивного тромбоза считали расширение просвета вены, наличие в её просвете дополнительных эхоструктур, отсутствие кровотока в вене и окрашивания вены в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), а также невозможность сжатия вены при компрессии датчиком. Тромбоз определяли как окклюзивный с начальной реканализацией при наличии фрагментарного кровотока в вене диаметром до 2 мм. Тромбоз считали реканализованным при обнаружении в просвете вены дополнительных эхоструктур, частичном фрагментарном

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ВТЭО ($n=111$)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	76 (69%)
Возраст, лет [медиана (размах)]	54 (18–76)
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$ [медиана (квартили)]	28,4 (25,7; 32,9)
Длительность симптомов ТГВ/ТЭЛА на момент госпитализации, дни [медиана (квартили)]	9 (3; 20)
Диагноз	
Изолированный ТГВ, n (%)	78 (70%)
Изолированная ТЭЛА, n (%)	2 (2%)
ТГВ + ТЭЛА, n (%)	31 (28%)
ТГВ нижних конечностей, n (%)	102 (92%)
ТГВ верхних конечностей, n (%)	7 (6%)
Нет признаков ТГВ, n (%)	2 (2%)
Изолированный ТГВ голени, n (%)	14 (13%)
Двусторонний ТГВ, n (%)	12 (13%)
Ультразвуковые параметры:	
Общее количество ТГВ [медиана (квартили)]	4 (2; 5)
Окклюзивный ТГВ (% от общего кол-ва ТГВ)	47%
Окклюзивный ТГВ с начальной реканализацией (% от общего кол-ва ТГВ)	15%
Реканализованный ТГВ (% от общего кол-ва ТГВ)	35%
Флотирующий ТГВ (% от общего кол-ва ТГВ)	3%
«Размер» тромба, баллы [медиана (квартили)]	5 (3; 9)

Сокращения: ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбозмболия лёгочной артерии.

окрашивании вены в режиме ЦДК, диаметре кровотока в вене более 2 мм, а также при наличии небольшой реакции вены на компрессию датчиком. Флотирующий тромб диагностировали при визуализации в просвете вены дополнительной эхоструктуры с единственной точкой фиксации в дистальном отделе, проксимальный конец которой свободно располагался в просвете вены, и наличии кровотока между тромбом и стенками вены.

Для вычисления «размера» тромба каждому венозному сегменту присваивали определённое количество баллов в зависимости от характера тромбоза: 2 балла соответствовали окклюзивному тромбозу; 1,5 балла – окклюзивному с начальной реканализацией; 1 балл – реканализованному или флотирующему. Количество баллов суммировали в соответствии с общим количеством тромбированных вен у конкретного пациента.

У всех больных выясняли наличие или отсутствие факторов риска ВТЭО, среди которых выделяли предрасполагающие и провоцирующие. Предрасполагающими факторами риска считали длительно существующие хронические заболевания и состояния, наличие которых значительно повышает риск или является «фоном» для развития ВТЭО. Предрасполагающие факторы риска ВТЭО у обследованных нами больных представлены в таблице 2.

Фактор риска ВТЭО определяли как провоцирующий, если его воздействие в течение 3 последних

Таблица 2

Предрасполагающие факторы риска ВТЭО (n=111)

Факторы риска	Количество больных (%)
Возраст > 40 лет	93 (84%)
Артериальная гипертония	52 (47%)
Варикозные вены	47 (42%)
Ожирение	46 (41%)
Повторный эпизод ВТЭО	37 (33%)
Курение в настоящий момент	36 (32%)
Метаболический синдром	24 (22%)
Мутации генов FV Leiden и/или протромбина 20210G/A	17 (15%)
Хроническая сердечная недостаточность	17 (15%)
Стабильная стенокардия	16 (14%)
Операции на поверхностных венах в анамнезе	14 (13%)
Семейный анамнез ТГВ/ТЭЛА	13 (12%)
Мерцательная аритмия	13 (12%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	13 (12%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	12 (11%)
Сахарный диабет	12 (11%)
Артриты/артрозы нижних конечностей	8 (7,2%)
Аномалии развития сосудов	7 (6,3%)
Злокачественные новообразования в анамнезе	5 (4,5%)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	4 (3,6%)
Гипергомоцистеинемия	4 (3,6%)
Ишемический инсульт в анамнезе	3 (2,7%)
Гормональная контрацепция (n=35)	2 (5,7%)
Постоянный ИВР	2 (1,8%)
Механический протез клапана сердца	1 (0,9%)
Антифосфолипидный синдром	1 (0,9%)

Сокращения: ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз лёгочной артерии.



Рис. 1. Провоцирующие факторы риска ВТЭО (n=111).

Сокращения: ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства, ЭКС – электрокардиостимулятор, РЧА – радиочастотная абляция, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ТГВ – тромбоз глубоких вен.

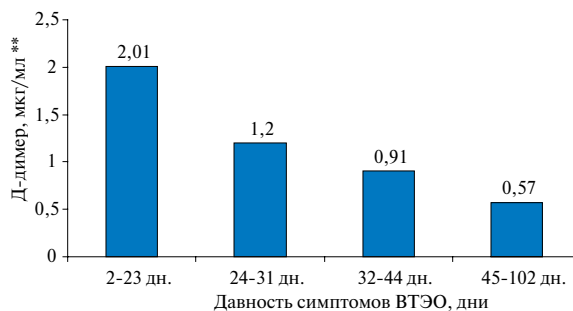


Рис. 2. Содержание Д-димера в зависимости от «возраста» тромба.

Примечания: * при сравнении групп при помощи критерия Крускала-Уоллиса, ** результаты представлены в виде медианы.

Сокращение: ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения.

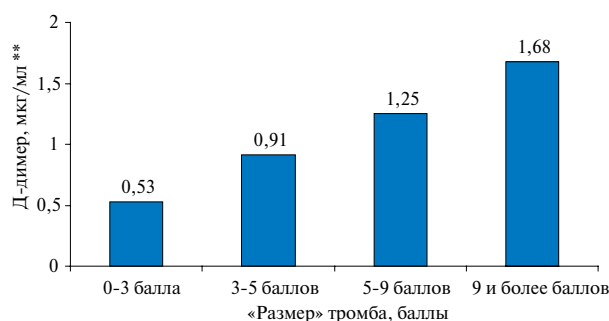


Рис. 3. Содержание Д-димера в зависимости от «размера» тромба.

Примечания: * при сравнении групп при помощи критерия Крускала-Уоллиса, ** результаты представлены в виде медианы.

месяцев предшествовало развитию эпизода ВТЭО и послужило его непосредственной причиной. Провоцирующие факторы риска ВТЭО у включённых в исследование больных показаны на рисунке 1. При отсутствии у больного провоцирующих факторов риска эпизод ТГВ/ТЭЛА рассматривали как идиопатический (неспровоцированный, спонтанный).

Содержание в крови Д-димера измеряли методом латексной агглютинации с использованием наборов реактивов «STA LIATEST® D-DI» (Diagnostica Stago). Верхняя граница нормального распределения Д-димера составляла 0,5 мкг/мл. Следует отметить, что у больных, получивших стандартную антикоагулянтную терапию, забор крови для определения Д-димера проводили сразу после выписки из стационара. Пациентам, леченным эноксапаринном, содержание Д-димера измеряли в период стационарного лечения. Таким образом, время от начала симптомов ВТЭО до определения уровня Д-димера у больных из группы эноксапарина было значительно короче – 23 (6; 35) против 36 (25; 48) дней ($p=0,001$).

Кроме того, определяли содержание ряда компонентов системы гемостаза: антитромбин, протеин С,

фактор II, фибриноген и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ).

Всем больным выполнили генетическое тестирование. Исследовали 11 полиморфизмов в 8 генах, кодирующих синтез белков системы гемостаза (фактор V Leiden 1691G/A, протромбин 20210G/A, метилентетрагидрофолатредуктаза 677C/T, метилентетрагидрофолатредуктаза 1298A/C, ингибитор активаторов плазминогена 1 типа промоторный регион –6755G/4G, фактор свёртываемости XIII V34L, тромбоцитарный гликопротеин IIIa L33P, гемохроматоз C282Y, β -фибриноген –854G/A, β -фибриноген –455G/A и β -фибриноген –249C/T), а также полиморфизмы генов, контролирующих чувствительность больных к варфарину (CYP2C9 и VKORC1), и 3 полиморфизма гена АТИФ (–438G/A, 505G/A и 1040C/T).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc., США). Результаты представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Применяли методы непараметрической статистики. Для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни, для множественных сравнений – критерий Крускала-Уоллиса. Для выявления взаимосвязи между переменными применяли корреляционный анализ по Спирмену и однофакторный линейный регрессионный анализ. Для поиска независимых предикторов повышения Д-димера использовали прямой пошаговый алгоритм (Forward Wald) бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

Уровень Д-димера у всех обследованных варьировал от 0,02 до 9,96 (медиана 1,05; интерквартильный размах 0,49–1,99) мкг/мл и превышал верхнюю границу нормы у 81 (74%) больного.

Время появления симптомов ВТЭО было установлено у 104 (94%) больных. Медиана длительности заболевания на момент госпитализации составила 9 (3; 20) дней, на момент измерения Д-димера – 32 (23; 44) дня.

Корреляционный анализ обнаружил прямые взаимосвязи между содержанием Д-димера и женским полом ($r=0,21$; $p=0,029$), фибриногеном ($r=0,208$; $p=0,037$), общим количеством тромбированных вен ($r=0,257$; $p=0,007$), количеством вен с окклюзивным тромбозом ($r=0,324$; $p=0,001$), «размером» тромба ($r=0,304$; $p=0,001$) и обратную взаимосвязь – между уровнем Д-димера и давностью симптомов ВТЭО («возрастом» тромба) ($r=-0,418$; $p<0,001$). Мы не выявили корреляций между уровнем Д-димера и возрастом, индексом массы тела, содержанием в крови антитромбина и АТИФ.

Поскольку по результатам корреляционного анализа «возраст» и «размер» тромба оказались наиболее

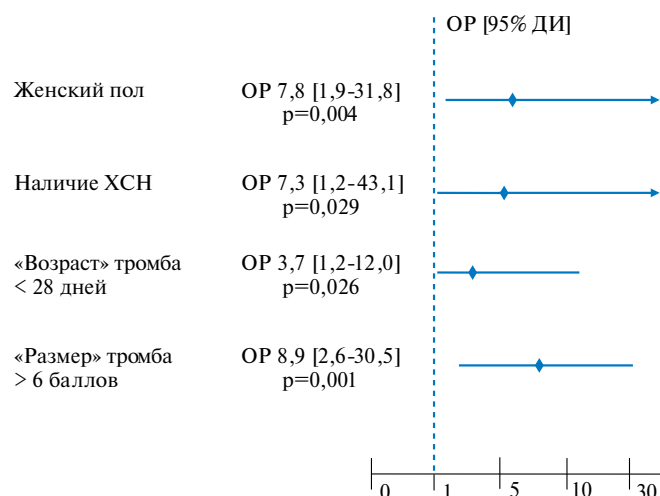


Рис. 4. Независимые предикторы повышения Д-димера у больных ВТЭО.

Сокращения: ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

значимыми факторами, ассоциированными с уровнем Д-димера, данные показатели проанализировали подробно. Для этого значения давности симптомов ВТЭО и «размера» тромба распределили по квартилям. Для каждого квартиля определили уровень Д-димера. При сравнении подгрупп по содержанию Д-димера в зависимости от «возраста» (рис. 2) и «размера» тромба (рис. 3) обнаружили статистически значимые различия. Таким образом, содержание Д-димера у больных ВТЭО прямо пропорционально «размеру» тромба и обратно пропорционально его «возрасту».

Поиск предикторов повышения уровня Д-димера у больных ВТЭО выполнили среди 150 демографических, антропометрических, анамнестических, клинических, лабораторных, генетических, ультразвуковых данных и факторов риска ВТЭО. По результатам однофакторного регрессионного анализа выбрали показатели с уровнем значимости $p < 0,05$, которые ассоциировались с повышенным уровнем Д-димера. Такими показателями были: женский пол ($p=0,025$), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) ($p=0,042$), оперативное лечение эпизода ВТЭО ($p=0,033$), давность симптомов ВТЭО на момент измерения Д-димера ($p=0,001$), общее количество тромбированных вен ($p=0,015$), число окклюзивно тромбированных вен ($p=0,005$) и «размер» тромба ($p=0,005$). Перечисленные 7 показателей включили в многофакторный пошаговый регрессионный анализ, по результатам которого установили, что женский пол, наличие ХСН, давность симптомов ВТЭО < 28 дней и «размер» тромба > 6 баллов являются независимыми предикторами повышения уровня Д-димера у больных ВТЭО (рис. 4). После внесения в модель поправки на возраст результаты многофакторного анализа не изменились.

Обсуждение

Поскольку Д-димер является маркёром фибринообразования, повышение его уровня при возникновении венозного тромбоза закономерно. Известно также, что чувствительность данного теста во многом зависит от способа определения Д-димера. Наибольшей чувствительностью (более 90%) обладают количественные методы, основанные на иммуноферментном (ELISA) или иммунофлюоресцентном (ELFA) анализе. Высокую чувствительность обеспечивают также количественные экспресс-методы, основанные на фотометрическом определении агглютинации частиц латекса. Качественные и полуколичественные методы, основанные на визуальном определении агглютинации частиц латекса или эритроцитов, обладают меньшей чувствительностью (85–90%). В нашей работе использовали количественный способ определения Д-димера методом латексной агглютинации, чувствительность которого как маркёра венозных тромбозов составляет, по данным литературы [1], 93–95%.

Таким образом, используя современный высокочувствительный метод измерения Д-димера, в нашем исследовании определили факторы, ассоциирующиеся с повышением его уровня в остром периоде эпизода ВТЭО. Для выявления возможных ассоциаций мы проанализировали большое количество различных показателей, характеризующих больных ВТЭО, включая предрасполагающие и провоцирующие факторы риска ВТЭО, генетические факторы, ультразвуковые характеристики тромбоза, некоторые показатели системы гемостаза, а также традиционные демографические, антропометрические и клинико-анамнестические показатели и проводимую терапию.

Прежде всего, мы обнаружили, что уровень Д-димера, измеренный в среднем через 32 дня от момента появления симптомов ВТЭО, превышает норму у подавляющего большинства (74%) пациентов. Необходимо заметить, что на содержание Д-димера, безусловно, оказали влияние сроки взятия крови для его измерения. Как было отмечено выше, у больных, получивших стандартную терапию НФГ и варфарином, уровень Д-димера определяли несколько позже, чем у пациентов, леченных эноксапарином. На содержание Д-димера также могла повлиять и проводимая терапия. Так, у большинства (77%) пациентов взятие крови для измерения Д-димера проводили на фоне приёма варфарина после курса НФГ. В 18% случаев кровь забирали у больных, получавших эноксапарин, и лишь у 5% больных — на чистом фоне, до начала антикоагулянтной терапии. Имеются данные, что антикоагулянтная терапия приводит к снижению уровня Д-димера.

Кроме того, на содержание Д-димера влияет и оперативное лечение эпизода ВТЭО. В нашем исследовании каждому третьему пациенту было

выполнено какое-либо хирургическое вмешательство: имплантация кава-фильтра, тромбэктомия, перевязка глубокой вены, пликация НПВ. Уровень Д-димера у этих больных оказался выше, чем у пациентов, леченных консервативно. Более того, по данным однофакторного анализа, оперативное лечение эпизода ВТЭО оказалось одним из факторов, значимо ассоциированных с повышенным Д-димером, но утратившим свою значимость в многофакторном анализе. Причиной повышения Д-димера у больных, подвергнутых хирургическому лечению эпизода ВТЭО, является образование фибрина в операционной ране.

В нашем исследовании определены независимые предикторы повышения Д-димера у больных с острым эпизодом ТГВ/ТЭЛА. Среди 150 изученных нами показателей только 4 подтвердили свою значимость в многофакторной регрессионной модели. Такими показателями оказались женский пол, наличие ХСН, «возраст» и «размер» тромба.

Наша работа также показала, что исследованные нами генетические факторы и возраст не ассоциируются с повышением уровня Д-димера у больных ВТЭО. По данным литературы [2], пожилой возраст ассоциируется с повышением Д-димера даже при отсутствии ВТЭО. Отсутствие в нашем исследовании взаимосвязи между уровнем Д-димера и возрастом, возможно, связано с тем, что обследованные нами пациенты были относительно молоды. Например, по данным Американского многоцентрового проспективного исследования [3], средний возраст больных с эпизодом ВТЭО составил 64 года. В нашей работе медиана возраста была 54 года, 16% больных были моложе 40 лет и только 14% — старше 70 лет.

В целом результаты нашей работы согласуются с данными других исследований, продемонстрировавших значимость двух факторов, в наибольшей степени определяющих уровень Д-димера у больных ВТЭО, — «возраста» [4] и «размера» [5, 6] тромба. Наша работа также подтвердила прямую взаимосвязь между уровнем Д-димера и «размером» тромба и обратную — между Д-димером и «возрастом» тромба. Кроме того, в многофакторной модели наибольшая значимость оказалась у «размера» тромба, а наименьшая — у «возраста». Причём вклад «возраста» тромба в многофакторную модель был наименьшим среди всех 4 предикторов как по величине относительного риска, так и по уровню статистической значимости. Таким образом, при учёте всех возможных факторов, влияющих на содержание Д-димера, в многофакторной модели при взаимодействии с другими факторами значимость «возраста» тромба снижается.

Интересно также, что, по данным однофакторного анализа, среди ультразвуковых характеристик

тромбоза с уровнем Д-димера ассоциировались 3 показателя — общее количество тромбированных вен, число окклюзивно тромбированных вен и «размер» тромба в баллах. При этом наибольшая значимость была выявлена у окклюзивного тромбоза, что неудивительно. Во-первых, данный тип тромбоза был наиболее распространённым у больных ВТЭО (47% от общего числа тромбированных вен). Во-вторых, при окклюзивном тромбозе просвет вены полностью заполнен тромботическими массами, в то время как реканализованный и флотирующий тромбозы, наряду с тромботическими массами, отличаются наличием кровотока в вене, т.е. по сравнению с окклюзивным ТГВ «объём» тромба уменьшается на «объём» кровотока. Поскольку «объём» окклюзивного тромбоза наибольший, именно он в большей степени и ассоциировался с уровнем Д-димера.

Несмотря на то, что все 3 показателя в той или иной степени характеризуют «размер» тромба, они всё-таки не дублируют друг друга, поэтому все они были включены в многофакторный анализ. По результатам многофакторного анализа независимым предиктором повышения Д-димера оказался «размер» тромба, выраженный в баллах. На наш взгляд, это справедливо, поскольку «размер» тромба — это расчётный показатель, учитывающий как характер тромбоза, так и его «объём», а потому более точно отражающий истинный «размер» тромба, который очень трудно оценить количественно существующими инструментальными методами.

Причины повышения Д-димера у женщин (как с наличием, так и отсутствием ВТЭО), до конца не известны. Мы не обнаружили в доступной литературе каких-либо объяснений данного факта, но не исключаем, что выявленная нами взаимосвязь между уровнем Д-димера и женским полом может быть случайной.

Напротив, ассоциации между наличием ХСН и повышением Д-димера хорошо известны. ХСН является не только прокоагулянтным состоянием, но и одним из predisposing факторов риска ВТЭО. Несколько исследований продемонстрировали взаимосвязь между ХСН и повышением Д-димера в отсутствие ВТЭО. Так, при компенсированной ХСН со сниженной фракцией выброса левого

желудочка (<50%) уровень Д-димера выше, чем у пациентов с сохранной фракцией выброса [7]. По одним данным [8], Д-димер является независимым предиктором смертности больных ХСН в течение 1 года. В то же время, по данным Jug B. et al. [9], повышенный уровень Д-димера хотя и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (смерть или госпитализация вследствие ХСН) у больных компенсированной ХСН II–III функциональных классов, но при этом не является независимым предиктором. Кроме того, в нашей, ранее опубликованной статье [10], показано, что повышенный уровень Д-димера может быть маркёром декомпенсации ХСН при отсутствии тромбоэмболических осложнений. Настоящая работа показала, что у больных ВТЭО наличие ХСН также независимо ассоциировано с повышением Д-димера.

В заключение отметим, что основное ограничение нашего исследования связано с тем, что определение Д-димера было выполнено в разные сроки, а также на фоне антикоагулянтной терапии у большинства больных. Лишь у 5% больных уровень Д-димера был измерен на чистом фоне — до начала лечения антикоагулянтами. Это обусловлено как техническими возможностями, так и тем, что, в соответствии с современными рекомендациями [11, 12], при обоснованном подозрении на венозный тромбоз антикоагулянтная терапия должна быть начата немедленно, не дожидаясь инструментальной верификации диагноза. Именно поэтому лечение антикоагулянтами у 95% больных начинали до определения уровня Д-димера. Однако, поскольку при проведении анализа учитывались сроки определения Д-димера и характер антикоагулянтной терапии, мы полагаем, что данные ограничения незначимо повлияли на результаты исследования.

Заключение

1. Содержание Д-димера, измеренное через 32 (23; 44) дня от момента возникновения симптомов ТГВ/ТЭЛА, превышает норму у 74% больных.

2. Независимыми предикторами повышения Д-димера в остром периоде эпизода ВТЭО являются женский пол, наличие ХСН, «возраст» и «размер» тромба.

Литература

- Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296–304.
- Tita-Nwa F., Bos A., Adjei A. et al. Correlates of D-dimer in older persons. *Aging Clin Exp Res* 2010; 22: 20–23.
- Goldhaber S.Z., Tapson V.F. A prospective registry of 5451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259–262.
- de Bastos M., de Bastos M.R.D., Bogutchi T. et al. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2079–2080.
- de Monye W., Sanson B.J., Buller H.R. et al.; ANTELOPE Study Group. The performance of two rapid quantitative D-dimer assays in 287 patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2002; 107: 283–286.
- Wells P.S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 41–50.
- Jug B., Vene N., Salobir B.G. et al. Procoagulant state in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Int Heart J* 2009; 50: 591–600.
- Marcucci R., Gori A.M., Giannotti F. et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1017–1022.
- Jug B., Vene N., Salobir B.G. et al. Prognostic impact of haemostatic derangements in chronic heart failure. *Thromb Haemost* 2009; 102: 185–187.
- Vorobjeva N.M., Dobrovolskiy A.B., Titaeva E.V. et al. D-dimer as marker of chronic heart failure decompensation. *Heart Failure* 2011; 12: 36–41. Russian (Н.М. Воробьева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева и др. Значимость Д-димера как маркера декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2011; 12: 36–41).

11. Russian clinical recommendations about diagnostics, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Phlebology 2010; 4: 4–37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология 2010; 4: 4–37).
12. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (Suppl): e419S–e494S.

Factors associated with d-dimer elevation in patients with venous thromboembolic events

Vorobyeva N. M.¹, Panchenko E. P.¹, Dobrovolskiy A. B.¹, Titaeva E. V.¹, Ermolina O. V.¹, Balakhonova T. V.¹, Khasanova Z. B.¹, Postnov A. Yu.¹, Kirienko A. I.²

Aim. To study the factors associated with elevated D-dimer levels in patients with acute venous thromboembolic events (VTEE).

Material and methods. The study included 111 patients (76 men and 35 women aged 18–76 years) with a first or repeat episode of deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE) in the last 2 months. The majority of the patients (n=80) received unfractionated heparin (UFH) for at least 5 days, followed by warfarin (international normalized ratio (INR) control at least once a month; target INR 2,0–3,0). Some patients (n=31) received therapeutic doses of enoxaparin (1 mg/kg subcutaneously, every 12 hours) for at least 30 days, followed by warfarin treatment. D-dimer levels (norm <0,5 mkg/ml) were measured by the latex agglutination method, with the use of “STA LIATEST® D-DI” reagents (Diagnostica Stago).

Results. D-dimer levels varied from 0,02 to 9,96 mkg/ml (median 1,05 mkg/ml, interquartile range 0,49–1,99 mkg/ml) and exceeded the upper norm limit in 74% of the patients. There was a positive association between D-dimer levels and thrombus “size” ($r=0,304$; $p<0,001$), and a negative association between D-dimer levels and

thrombus “age” ($r=-0,418$; $p<0,001$). Predictors of D-dimer elevation were identified among 150 demographic, anthropometric, anamnestic, clinical, laboratory, genetic, or ultrasound parameters and VTEE risk factors. The results of the multivariate stepwise regression analysis demonstrated that female gender, chronic heart failure (CHF), VTEE symptom duration <28 days, and thrombus “size” >6 points were independent predictors of D-dimer elevation in the acute period of DVT/PE.

Conclusion. D-dimer levels, measured 32 (23–44) days after the development of DVT/PE symptoms, were elevated in 74% of the patients. D-dimer elevation in the acute period of VTEE was associated with female gender, CHF, “age” and “size” of the thrombus.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 18-24

Key words: venous thromboembolic events, D-dimer, predictor.

¹Russian Cardiology Clinical and Scientific Complex, Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Medical University, Moscow, Russia.

ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЯМУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА

Трубникова О. А., Тарасова И. В., Сырова И. Д., Мамонтова А. С., Малева О. В., Барбараш О. Л.

Цель. Изучение влияния уровня личностной тревожности (ЛТ) на послеоперационную динамику когнитивных функций у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное шунтирование (КШ).

Материал и методы. Обследовано 52 пациента в возрасте от 45 до 70 лет, которые были разделены по уровню ЛТ на две группы: с умеренной (n=24) и высокой (n=28) тревожностью.

Результаты. Установлено, что в группе высоко тревожных пациентов наблюдаются худшие показатели когнитивного статуса в течение 6 месяцев после КШ, по сравнению с пациентами с умеренным уровнем ЛТ.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что высокий уровень ЛТ является одним из факторов, отрицательно влияющих на когнитивный статус пациента с ИБС, что позволяет считать таких пациентов группой повышенного риска развития послеоперационных цереброваскулярных осложнений.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 25-29

Ключевые слова: тревожность, когнитивные функции, ЭЭГ, коронарное шунтирование.

УРАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
СО РАМН, Кемерово, Россия.

Трубникова О. А. – к. м. н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии, Тарасова И. В.* – к. м. н., в. н. с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований, Сырова И. Д. – м. н. с. лаборатории нейрососудистой патологии, Мамонтова А. С. – лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии, Малева О. В. – лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии, Барбараш О. Л. – профессор, д. м. н., заведующая отделом мультифокального атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): iriz78@mail.ru, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

ИБС – ишемическая болезнь сердца, КШ – коронарное шунтирование, ЛТ – уровень личностной тревожности, РТ – уровень реактивной тревожности, СЗМР – зрительно-моторная реакция, УФП – уровень функциональной подвижности нервных процессов, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭЭГ – электроэнцефалографическое исследование, FAB – Frontal Assessment Battery, MMSE – Mini-Mental State Examination.

Рукопись получена 09.03.2012

Принята к публикации 16.07.2012

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости населения. Хирургическая реваскуляризация миокарда относится к наиболее эффективным методам хирургического лечения ИБС, улучшающее качество жизни пациента, а для определенной категории больных – повышающее их продолжительность жизни [1, 2]. Однако у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ), может наблюдаться снижение психофизиологических показателей [3, 4]. Одной из причин послеоперационного ухудшения когнитивного статуса могут быть особенности психоэмоциональной сферы пациента. Наиболее часто встречающимися психоэмоциональными нарушениями у больных ИБС является тревога [5]. Так, результаты исследования, проведенные Володиной О. В., показали, что тревожная симптоматика выявляется у 77,58% мужчин, страдающих ИБС [6]. Многочисленные исследования последних десятилетий доказали, что психосоматические расстройства являются независимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с сердечнососудистой патологией [5]. Также показано, что психические нарушения в предоперационном периоде – независимый предиктор неблагоприятного клинического прогноза течения послеоперационного периода КШ [2]. Однако влияние уровня тревожности на послеоперационную динамику показателей когнитивного статуса изучено недостаточно.

Целью данного исследования явилось изучение влияния уровня личностной тревожности на послеопера-

ционную динамику когнитивных функций у пациентов с ИБС, перенесших коронарное шунтирование.

Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом института. Критериями включения были: наличие информированного добровольного согласия на участие, возраст пациентов от 45 до 69 лет, проведение КШ в условиях искусственного кровообращения, мужской пол и праворукость пациентов. Включались только те больные, у которых при осмотрах невролога и по результатам многосрезовой спиральной компьютерной томографии головного мозга в дооперационном периоде не выявлялись какие-либо значительные патологические изменения со стороны центральной нервной системы и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) не превышала II степени. Пациенты с исходной депрессивной симптоматикой, выявленной по шкале Бека (более 16 баллов), деменцией (сумма баллов по шкале MMSE) менее 24 баллов, FAB – менее 11 баллов, со злокачественными нарушениями ритма и проводимости, с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) II Б стадии и выше, сопутствующими заболеваниями (хронические обструктивные болезни легких, онкопатология), с заболеваниями центральной нервной системы, любыми эпизодами нарушения мозгового кровообращения и травмами головного мозга в анамнезе, получавшие анксиолитическую терапию, были исключены из исследования.

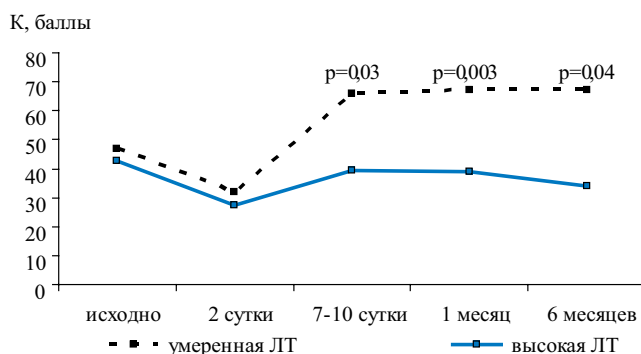


Рис. 1. Динамика коэффициента внимания (К) при выполнении теста «корректурная проба» у пациентов, перенесших КШ с различным уровнем ЛТ.

В исследование включены 52 пациента, разделенные на две группы в зависимости от уровня ЛТ по шкале Спилберга-Ханина. В первую группу — с умеренной ЛТ — вошли 24 пациента (средний возраст — $55,1 \pm 5,3$ года), во вторую группу — с высокой ЛТ — 28 пациентов (средний возраст — $56,8 \pm 5,51$ года), (здесь и далее $M \pm \sigma$). Необходимо отметить, что низкий уровень ЛТ не выявлен ни у одного из обследованных больных. В первой группе низкий уровень РТ наблюдался у 79%, умеренный — у 21% пациентов. Во второй группе низкий уровень РТ выявлен у 68%, умеренный — у 21%, высокий — у 11% пациентов. Средние значения РТ до операции достоверно отличались у высоко и умеренно тревожных пациентов ($28,3 \pm 11,79$ и $21,8 \pm 8,87$, $p=0,03$). Группы пациентов до операции были сопоставимы по длительности анамнеза ИБС, тяжести сердечной недостаточности (ФК по NYHA), наличию и степени выраженности стенозов сонных артерий, ФВ ЛЖ,

неврологическому (ХИГМ) и психоэмоциональному статусу (табл. 1).

Пациенты получали до и после операции базисную и симптоматическую терапию, соответствующую общим принципам лечения больных ИБС, ХСН и артериальной гипертензией. Национальные рекомендации (2009, 2008): ограничение поваренной соли (<1 г/сутки), соблюдение гипохолестериновой диеты, бета-адреноблокаторы (бисопролол фумарат), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла малеат), статины (розувастатин). По показаниям использовались непрямые антикоагулянты, петлевые диуретики (фуросемид), антагонисты Ca^{++} (амлодипин), нитраты (изосорбида динитрат). Осуществлялся контроль водного баланса, массы тела, артериального давления и диуреза. Анестезия и перфузия проводились по стандартной схеме: использовалась комбинированная эндотрахеальная анестезия (диприван, фентанил, севофлюран). Операция КШ у всех пациентов выполнена планово в условиях нормотермии. Шунтирование трех коронарных артерий выполнялось у 42% пациентов, двух — у 48%, одной — у 10%. В среднем количество наложенных шунтов составило $2,8 \pm 0,2$. У восьми пациентов выполнена резекция аневризмы левого желудочка. Время искусственного кровообращения ($94,6 \pm 20,87$ и $96,3 \pm 15,8$ мин) и пережатия аорты ($50,3 \pm 21,85$ и $56,9 \pm 23,22$ мин) не отличались у пациентов 1 и 2 групп. Во время операции осуществлялся инвазивный контроль гемодинамики, эпизоды гипотонии не регистрировались. Кроме того проводился мониторинг оксигенации коры головного мозга (rSO₂) в режиме реального времени («INVOS-3100», SOMANETICS, США) на всех этапах хирургического вмешательства. По показателям rSO₂ гипоксия мозговой ткани не наблюдалась.

Оценку когнитивного статуса проводили по стандартизованным нейропсихологическим шкалам: MMSE, FAB, тестам рисования часов и цифровой последовательности, а также тестам программного психофизиологического комплекса «Status PF». Исследовались сложная зрительно-моторная реакция (СЗМР), уровень функциональной подвижности нервных процессов (УФП) в режиме «обратная связь». Функция внимания оценивалась при помощи теста корректурной пробы Бурдона. Исследование памяти включало оценку объема кратковременной памяти (тест «запоминание 10 чисел») в зрительной модальности. Нейрофизиологические показатели у всех пациентов оценивались за 3–5 дней до, на 2, 7–10 сутки, через 1 и 6 месяцев после операции.

Нейропсихологическое тестирование проводили в изолированном, хорошо проветриваемом и освещенном помещении, в первой половине дня. Продолжительность тестирования составляла не более 30 минут, чтобы свести к минимуму воздействие утомления

Таблица 1

Дооперационные клиничко-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от степени личностной тревожности

Показатель	Группа 1 n=24 (46%)	Группа 2 n=28 (54%)	p
Возраст, лет	$55,1 \pm 5,3$	$56,8 \pm 5,51$	$>0,05$
Анамнез ИБС, лет	$4,6 \pm 1,6$	$4,7 \pm 1,3$	$>0,05$
Стенокардия ФК			
II	70%	63%	$>0,05$
III	30%	37%	
ХСН ФК II	75%	68%	$>0,05$
III	25%	32%	
ФВ, %	$53,17 \pm 9,6$	$54,6 \pm 5,2$	$>0,05$
ХИГМ I	57%	46%	$>0,05$
II	43%	54%	
Время искусственного кровообращения, мин	$94,6 \pm 20,87$	$96,3 \pm 15,8$	$>0,05$
Шкала MMSE, баллы	$25,8 \pm 1,74$	$25,6 \pm 1,66$	$>0,05$
Шкала FAB, баллы	$16,2 \pm 1,62$	$16,6 \pm 0,9$	$>0,05$
Шкала Бека, баллы	$2,1 \pm 2$	$2,7 \pm 1,1$	$>0,05$
Шкала Спилберга-Ханина (ЛТ), баллы	$36,7 \pm 3,13$	$48,3 \pm 3,09$	$<0,05$

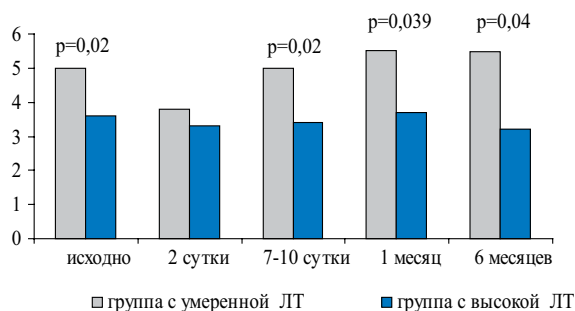


Рис. 2. Динамика показателей памяти («тест запоминания 10 чисел») у пациентов, перенесших КШ, с различным уровнем ЛТ. По оси X – количество слов, которое запомнилось.

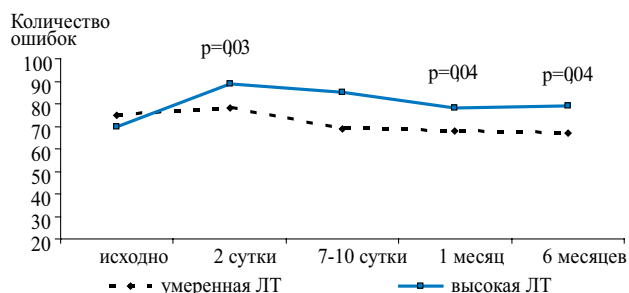


Рис. 3. Динамика количества ошибочных реакций в тесте функциональной подвижности нервных процессов у пациентов, перенесших КШ, с различным уровнем ЛТ.

на когнитивные функции. На 2 сутки исследование проводилось в условиях послеоперационной палаты.

Кроме того 28 пациентам из обследованных групп (высоко тревожные – 11; умеренно тревожные – 17) за 3–5 дней до и на 7–10 сутки после операции КШ было проведено электроэнцефалографическое исследование. Регистрацию ЭЭГ покоя с закрытыми и открытыми глазами осуществляли в 62 стандартных отведениях системы 10–20 с помощью энцефалографа «NEUVO», Compumedics, USA. Методом быстрого преобразования Фурье были получены суммарные значения спектральной мощности ЭЭГ в следующих частотных диапазонах: дельта (0–4 Гц), тета 1 (4–6 Гц), тета 2 (6–8 Гц), альфа 1 (8–10 Гц), альфа 2 (10–13 Гц), бета 1 (13–20 Гц) и бета 2 (20–30 Гц).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли при помощи программы «Statistica 6.0». Для установления различий между показателями в исследуемых группах использовали непараметрические методы (критерии Манна-Уитни и Вилкоксона). Анализ корреляций между показателями когнитивного статуса, ЭЭГ и уровнем ЛТ выполняли с использованием коэффициента Спирмена.

Результаты

При обследовании пациентов обеих групп в послеоперационном периоде не выявлено развития очаговой неврологической симптоматики и аффективных расстройств. Однако на 2 сутки после КШ астенический синдром и синдром вегетативной дисфункции наблюдались у всех пациентов и имели обратное развитие к 7–10 суткам после операции.

В послеоперационном периоде РТ снижалась в обеих группах через 6 месяцев с большей выраженностью у высоко тревожных пациентов. Средние значения РТ в группе 1–28,3±11,79 и 22,6±7,65 ($p=0,01$); в группе 2–21,8±8,87 и 17,3±4,65 ($p>0,05$).

При оценке когнитивного статуса по стандартизованным нейропсихологическим шкалам (MMSE, FAB), тестам рисования часов и цифровой последовательности достоверных различий в динамике у пациентов

Таблица 2

Показатели суммарной мощности ЭЭГ до и после операции КШ у пациентов в зависимости от выраженности личностной тревожности

Log10P (мкВ ² /Гц), М	Группа 1 n=11	Группа 2 n=17	p
Альфа-1 ритм (8–10 Гц), до КШ	0,3±0,09	-0,05±0,08	0,002
Альфа1-ритм (8–10 Гц), после КШ	0,5±0,11	0,02±0,06	0,002
Альфа-2 ритм (10–13 Гц), до КШ	0,2±0,08	-0,04±0,10	0,006
Альфа-2 ритм (10–13 Гц), после КШ	0,35±0,07	-0,01±0,07	0,002
Бета-1 ритм (13–20 Гц), до КШ	-0,16±0,02	-0,25±0,06	0,01
Бета-1 ритм (13–20 Гц), после КШ	-0,06±0,04	-0,2±0,05	0,05

с разным уровнем ЛТ не выявлено. Кроме того, до проведения КШ не выявлено различий между пациентами 1 и 2 группы по нейрофизиологическим показателям. На 2 сутки после вмешательства в обеих группах наблюдалось ухудшение нейрофизиологического статуса.

Различия нейрофизиологических показателей в группах с разным уровнем ЛТ выявлены на 7–10 сутки после КШ. Так, у пациентов с высоким уровнем ЛТ наблюдались худшие показатели внимания по сравнению с пациентами с умеренным уровнем ЛТ. Подобные различия сохранялись и через 6 месяцев после КШ (рис. 1).

При оценке показателей кратковременной памяти у высоко тревожных пациентов до проведения КШ наблюдалось худшее запоминание чисел по сравнению с умеренно тревожными пациентами. В послеоперационном периоде у высоко тревожных пациентов также отмечено худшее запоминание чисел по сравнению с умеренно тревожными в течение 6 месяцев. Помимо этого, у умеренно тревожных пациентов восстановление показателей памяти наблюдалось уже на 7–10 сутки после КШ с последующим улучшением через 1 и 6 месяцев, тогда как у высоко тревожных пациентов показатели кратковременной памяти возвращались к исходному уровню лишь через 1 месяц (рис. 2).

Анализ количества совершенных ошибок при выполнении теста на сенсомоторную реакцию в груп-

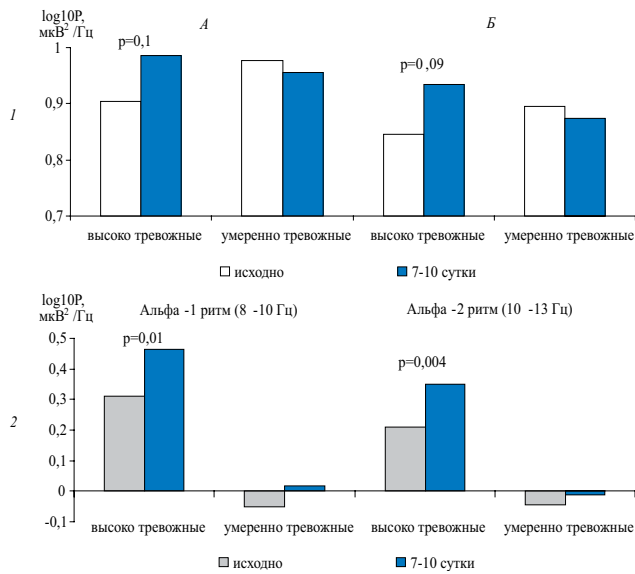


Рис. 4. Динамика ЭЭГ показателей у пациентов, перенесших КШ, с различным уровнем ЛТ. 1 – изменения мощности дельта ритма при закрытых (А) и открытых (Б) глазах; 2 – изменения альфа-ритмов при открытых глазах.

пах с разным уровнем ЛТ показал отрицательную динамику показателя через 6 месяцев после КШ как в группе с умеренной, так и в группе с высокой ЛТ, однако у высоко тревожных пациентов увеличение числа ошибок было более выражено (рис. 3).

Анализ корреляций между показателями ЛТ и нейрофизиологическими показателями до и после КШ позволил выявить следующие взаимосвязи. Большее количество совершенных ошибок и снижение скорости реакции в тесте СЗМР до операции ассоциировалось с высоким уровнем ЛТ ($r=+0,32$, $p=0,019$ и $r=+0,31$, $p=0,0012$, соответственно). На 2-е сутки после КШ аналогичные взаимосвязи были обнаружены для времени реакции в тесте УФП ($r=+0,36$; $p=0,005$). На 10 сутки после операции уровень ЛТ отрицательно коррелировал с количеством переработанных символов в тесте корректурной пробы ($r=-0,4$; $p=0,04$) и положительно с количеством ошибок в тесте СЗМР ($r=+0,31$; $p=0,04$). Обнаружены обратные корреляционные связи между показателями памяти и внимания и уровнем ЛТ через 1 месяц ($r=-0,47$; $p=0,015$) и 6 месяцев ($r=+0,49$, $p=0,016$ и $r=-0,46$, $p=0,03$, соответственно).

Таким образом, высокий уровень ЛТ у пациентов с ИБС сопровождался худшими результатами нейрофизиологических тестов.

При оценке динамики показателей мощности ЭЭГ в группах с разным уровнем тревожности установлено, что у высоко тревожных пациентов после операции КШ наблюдалась тенденция к возрастанию мощности дельта ритма при открытых и закрытых глазах при отсутствии подобных изменений в группе умеренно тревожных (рис. 4 (1)). Кроме того, у пациентов с высоким уровнем ЛТ увеличивалась мощность альфа -1 и альфа -2 ритмов при открытых глазах (рис. 4 (2)).

У умеренно тревожных пациентов таких изменений не наблюдалось. Как до, так и после операции, пациенты с высокой ЛТ отличались от умеренно тревожных большими показателями мощности альфа-1, -2 и бета-1 ритмов при открытых глазах (табл. 2).

До проведения операции КШ у обследованных пациентов обнаружены прямые корреляционные связи между уровнем ЛТ и суммарной мощностью биоэлектрических ритмов бета-1 ритма ($r=0,44$; $p=0,002$) и бета-2 ритма ($r=0,3$; $p=0,05$) при открытых глазах. В послеоперационном периоде КШ высокий уровень ЛТ ассоциировался с большей мощностью альфа-1 и 2-ритмов при открытых глазах ($r=0,56$; $p=0,003$ и $r=0,46$; $p=0,001$, соответственно). Кроме того, чем выше был уровень ЛТ после КШ, тем большая мощность бета-1 ($r=0,4$; $p=0,04$) и бета-2 ритма ($r=0,3$; $p=0,06$) имела место при открытых глазах.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с высоким уровнем ЛТ наблюдаются более выраженные изменения показателей мощности ЭЭГ как до, так и после операции КШ.

Обсуждение

По данным различных исследований, частота послеоперационной когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций составляет на момент выписки из стационара от 50 до 80% и сохраняется у 20–50% пациентов спустя 5 лет после операции [7]. Наличие послеоперационной когнитивной дисфункции снижает эффективность операции, ухудшает течение послеоперационного периода и является надежным маркером неблагоприятного отдаленного прогноза (деменция, смерть) [3].

Согласно полученным в нашей работе данным, как до, так и после КШ, в группе высоко тревожных пациентов по сравнению с умеренно тревожными наблюдались худшие нейрофизиологические показатели. Нельзя отрицать тот факт, что оценка когнитивного статуса является ощутимым стрессом для человека. Тревога, связанная с данным обследованием, может стать причиной недооценки состояния исходного когнитивного статуса [8]. В связи с этим, оценка когнитивного статуса проводилась с учетом деления пациентов по уровню ЛТ, а не РТ, так как известно, что ЛТ, в отличие от РТ, является устойчивой индивидуальной характеристикой. Кроме того, в послеоперационном периоде КШ отмечалось снижение РТ в обеих группах ($p<0,05$). Эти данные согласуются с результатами исследования [2], где также было выявлено снижение РТ в послеоперационном периоде КШ.

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что одной из причин угнетения когнитивных функций пациентов в послеоперационном периоде КШ может являться высокий уровень ЛТ. Ранее было показано, что изменения эмоционального уровня и системы адаптации у больных с тревожными расстройствами могут

приводить к ухудшению свойств направленного внимания и кратковременной памяти [8]. В других исследованиях на центральном корковом уровне было обнаружено, что высоко тревожные и низко тревожные люди различаются по особенностям направленного внимания [9]. Нами обнаружено, что еще на дооперационном этапе пациенты с высокой ЛТ демонстрировали большую мощность высокочастотных ритмов. Исходя из их функционального значения как корреляторов направленного внимания и семантической обработки информации, можно предположить, что высоко тревожные пациенты с ИБС, даже находясь в состоянии покоя, постоянно «сканируют» окружающее пространство в поисках угрожающих сигналов.

Установлено, что для лиц с высоким уровнем тревожности характерен более высокий уровень активации коры больших полушарий головного мозга [10, 11]. Наши данные, показавшие большую мощность высокочастотных ритмов у пациентов с высокой ЛТ до и после КШ, согласуются с результатами этих исследований. Ранее была продемонстрирована зависимость возникновения тревожных и вегетативных расстройств

от функциональной активности структур, входящих в лимбико-ретикулярную систему [12]. Можно предположить, что у высоко тревожных пациентов с ИБС в сочетании с ХИГМ не обеспечивается оптимальный уровень активации коры, необходимый для нормального процесса обработки поступающей информации, что приводит к нарушению когнитивного статуса. Ухудшение когнитивного статуса в послеоперационном периоде КШ у пациентов с высокой ЛТ может быть связано с меньшей устойчивостью к ишемии головного мозга в результате нарушения центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса, что подтверждается большей мощностью дельта-ритма в ЭЭГ покоя у этих пациентов после операции КШ [13].

Заключение

Пациенты с ИБС и высоким уровнем ЛТ имеют худшие показатели нейрофизиологического статуса по сравнению с больными с умеренными проявлениями ЛТ. Наличие высокого уровня ЛТ является фактором риска усугубления послеоперационного когнитивного дефицита.

Литература

1. Akchurin R.S., Shirjaev A.A. Actual issues of coronary artery surgery. M.: GEOTAR-MED; 2004; 88 s. Russian (Акчури Р.С., Ширяев А.А. Актуальные проблемы коронарной хирургии. М.: ГЕОТАР-МЕД; 2004; 88 с).
2. Stroobant N., Vingerhoets G. Depression, anxiety, and neuropsychological performance in coronary artery bypass graft patients: a follow-up study. *Psychosomatics*. 2008; 49: 326–31.
3. Bokerija L.A., Kamchatnov P.R., Kluchnikov I.V. et al. Cerebrovascular disorders in patients with coronary artery bypass grafting. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2008; 108 (3): 90–4. Russian (Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В. и др. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 108 (3): 90–4).
4. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Artamonova A.I. et al. Neurodynamic parameters in patients with coronary artery disease before and after coronary bypass surgery. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*. 2011; 4 (1): 10–3. Russian (Трубникова О.А., Тарасова И.В., Артамонова А.И. и др. Нейродинамические показатели у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после операции коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011; 4 (1): 10–3).
5. Gafarov V.V., Pak V.A., Gagulin I.V. et al. Trait anxiety and ischemic heart disease. *Ter. arhiv*. 2005; 77 (12): 25–9. Russian (Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В. и др. Личностная тревожность и ишемическая болезнь сердца. Тер. архив. 2005; 77 (12): 25–9).
6. Volodina O.V. The frequency of anxiety symptoms in men with coronary heart disease (according to the cardiology department). *Rossiiskij psichiatricheskij zhurnal*. 2004; 6: 4–7. Russian (Володина О.В. Частота встречаемости тревожных симптомов у мужчин с ишемической болезнью сердца (по данным кардиологического отделения). Российский психиатрический журнал. 2004; 6: 4–7).
7. Stroobant N., van Nooten G., De Bacquer D. et al./Neuropsychological functioning 3–5 years after coronary artery bypass grafting: does the pump make a difference? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34 (2):396–401.
8. Sdorow L.M., Rickabaugh C. *Psychology*: 6th ed. McGraw-Hill; 2005; 773 p.
9. Savost'janov A.N., Savost'janova D.A. The changes of the electrical brain activity during habituation to verbal stimulus in subjects with high and low trait anxiety levels. *Zhurn. vyssh. nerv. dejat.* 2003; 53 (3): 351–60. Russian (Савостьянов А.Н., Савостьянова Д.А. Изменения электрической активности мозга во время привыкания к вербальному стимулу у людей с высоким и низким уровнем индивидуальной тревожности. Ж. ВВД. 2003; 53 (3): 351–60).
10. Aftanas L.I., Pavlov S.V. Characteristics of interhemispheric EEG band power distribution in high anxiety individuals under emotionally neutral and aversive arousal conditions. *Zhurn. vyssh. nerv. dejat.* 2005; 55 (3): 322–8. Russian (Афтанас Л.И., Павлов С.В. Характеристики межполушарного распределения мощности ЭЭГ у высокотреховых личностей в эмоционально нейтральных и аверсивных условиях. Ж. ВВД, 2005; 55 (3): 322–8).
11. Putman P. Resting state EEG delta-beta coherence in relation to anxiety, behavioral inhibition, and selective attentional processing of threatening stimuli. *Int J Psychophysiol.* 2011; 80 (1): 63–8.
12. Vejn A.M. *Autonomic disorders: clinical picture, diagnosis, treatment*. M.: Med. inform. agentstvo; 2003; 752 s. Russian (Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение М.: Мед. информ. агентство; 2003; 752 с).
13. Ogurcova A.A. *Electrophysiological monitoring during operations on the brain vessels*. Avtoref. kand. diss. M.: 2005; 25 s. Russian (Огурцова А.А. Электрофизиологический мониторинг при операциях на сосудах головного мозга. Автореф. канд. дисс. М.: 2005; 25 с).

Trait anxiety as a risk factor of cognitive dysfunction in patients after myocardial revascularization

Trubnikova O. A., Tarasova I. V., Syrova I. D., Mamontova A. S., Maleva O. V., Barbarash O. L.

Aim. To study the effects of trait anxiety (TA) on the post-CABG (coronary artery bypass graft surgery) dynamics of cognitive function in patients with coronary heart disease (CHD).

Material and methods. In total, 52 patients, aged 45–70 years, were divided into two groups: with moderate (n=24) and high (n=28) levels of TA.

Results. The patients with high TA demonstrated worse cognitive function parameters 6 months after CABG, compared to the patients with moderate TA levels.

Conclusion. High TA levels are one of the factors which negatively affect cognitive

function parameters in CHD patients. These patients could be regarded at increased risk of post-CABG cerebrovascular complications.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 25–29

Key words: anxiety, cognitive function, electroencephalogram, coronary artery bypass graft surgery.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ДИСПЕПСИИ

Романова М. М., Бабкин А. П.

Цель. Изучение психоэмоционального и вегетативного статуса, суточного профиля АД и качества жизни больных с метаболическим синдромом в сочетании с синдромом диспепсии.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 110 больных (66 женщин и 52 мужчины) в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст – 47,5±2,1). Для оценки симптомов тревоги и депрессии использовались тестовые опросники: шкала Гамильтона для определения тревоги (HARS), шкала Гамильтона для определения депрессии (HDRS). Для оценки личностных особенностей – личностный опросник FPI, для оценки пищевого поведения использовался голландский опросник DQEB, для оценки качества жизни – опросник SF-36 (версия 1). Для оценки суточных биоритмов вегетативного баланса, АД и ЭКГ применялось суточное мониторирование вариабельности сердечного ритма, ЭКГ и АД с помощью прибора «Cardio-Tens-01» («Meditech», Венгрия) с дальнейшим анализом результатов по программе «Medibase». Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программ «Microsoft Excel» 5.0 и «Statistica» 6.0 for Windows.

Результаты. Аффективные расстройства, нарушения личностных характеристик и качества жизни были более выражены среди всех обследованных пациентов в 4-й группе – у больных с синдромом диспепсии в сочетании с метаболическим синдромом. При анализе межгрупповых параметров средних величин суточного мониторирования АД можно отметить, что среднегрупповое диастолическое и систолическое давление (ДАД д., н. ср. и САД н., д. ср.) у больных 2-й группы (СД+АГ) было выше, чем у пациентов 4-й группы (СД+Ож+АГ), а среднегрупповые показатели СОД и СОС (вариабельности АД) в 4-й группе превышали таковые во 2-й группе, однако различия статистически недостоверны. У больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией (4-я группа) практически отсутствовала циркадная динамика (день/ночь) вариабельности сердечного ритма, что может свидетельствовать о сниженных возможностях адаптации организма.

Заключение. Полученные результаты показывают, что большинство обследованных пациентов имеют значимые изменения в состоянии психоэмоциональной сферы, свидетельствуют о наличии дисбаланса вегетативной нервной системы с преобладанием симпатических влияний, явлениями десинхронизации и их тесной взаимосвязи с другими показателями, что более выражено у больных с метаболическим синдромом в сочетании с синдромом диспепсии и что следует учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 30-36

Ключевые слова: синдром диспепсии, метаболический синдром, вариабельность сердечного ритма.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия.

Романова М. М.* – к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко МЗ и СР РФ, Бабкин А. П. – д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко МЗ и СР РФ.

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

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ВСР – вариабельность ритма сердца, ИМТ – индекс массы тела, МС – метаболический синдром, Ож – ожирение, ОТ – объем талии, СД – синдром диспепсии, СМАД – суточное мониторирование артериального давления.

Рукопись получена 22.02.2012

Принята к публикации 16.07.2012

По статистическим данным, заболевания сердечно-сосудистой системы занимают 1-е, место, органов пищеварения – 4-е место в мире по эпидемиологии, влиянию на нетрудоспособность и смертность [1, 2]. Одним из наиболее распространенных синдромов в настоящее время является синдром диспепсии, который включает такие органические заболевания как хронический гастрит и язвенная болезнь, хронический панкреатит и хронический холецистит [3] и метаболический синдром, включающий избыточную массу тела или ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и инсулинорезистентность [4].

У ряда пациентов с синдромом диспепсии в качестве сопутствующей патологии выявляют метаболический синдром, а также тревожно-депрессивные расстройства [5]. Последние в 90% случаев протекают скрыто и могут усугублять течение заболеваний гастродуоденальной зоны и метаболического синдрома. Актуальность проблемы пограничных нервно-

психических расстройств у больных с соматической патологией в последнее десятилетие резко возросла. Аффективные расстройства выявляются у 50% – 53,6% пациентов с соматической патологией [6].

Однако особенности возникновения, клинического течения нервно-психических расстройств, качества жизни и вегетативного баланса у больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением изучены недостаточно. В лечении и синдрома диспепсии, и метаболического синдрома остаются нерешенные проблемы: обеспечение стабильной и стойкой ремиссии, снижение сроков временной нетрудоспособности, выходов на инвалидность, неудовлетворительное качество жизни пациентов. Поэтому запросы практического здравоохранения диктуют необходимость анализа особенностей характера изменений состояния биорегуляторных систем – психоэмоционального и вегетативного статуса у больных с синдромом диспепсии (органической и функциональной) и в сочетании с метабо-

лическим синдромом с целью уточнения патогенетических механизмов развития и последующего воздействия на них для первичной и вторичной профилактики и лечения, что представляется актуальным и с научной точки зрения.

Цель работы — изучение психоэмоционального и вегетативного статуса, суточного профиля АД и качества жизни больных с метаболическим синдромом в сочетании с синдромом диспепсии.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 110 больных с синдромом диспепсии (66 женщин и 52 мужчины) в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст — $47,5 \pm 2,1$). Контрольную (1-ю) группу составили 20 практически здоровых пациентов. Критериями включения в исследование являлись: возраст (20–60 лет); наличие синдрома диспепсии; отсутствие психических, инфекционных заболеваний и хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации. Все пациенты были разделены на группы: 1-я — с синдромом диспепсии (СД) — 32 больных, 2-я — с синдромом диспепсии и артериальной гипертензией (СД+АГ) — 30 больных, 3-я — с синдромом диспепсии и ожирением (СД+Ож) — 32 пациента, 4-я — с синдромом диспепсии, ожирением и артериальной гипертензией (СД+Ож+АГ) — 26 больных. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести синдрома диспепсии.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее клинические, биохимические и инструментальные методы исследования для верификации диагнозов синдрома диспепсии и метаболического синдрома. Для оценки симптомов тревоги и депрессии использовались тестовые опросники: шкала Гамильтона для определения тревоги (HARS), шкала Гамильтона для определения депрессии (HDRS) [7]. Для оценки личностных особен-

Таблица 1
Структурный анализ аффективных расстройств
(по данным HDRS)

HADS, баллы	1 гр., % n=32	2 гр., % n=30	3 гр., % n=32	4 гр., % n=26
>11	46,4	48,8	52	54,6
8–10	37,7	41	40	38,7
0–7	17,9	10,2	8	6,7

стей — личностный опросник FPI [8], для оценки пищевого поведения использовался голландский опросник DQEB [9], для оценки качества жизни — опросник SF-36 (версия 1). Для оценки суточных биоритмов, вегетативного баланса, АД и ЭКГ применялось суточное мониторирование variability сердечного ритма, ЭКГ и АД с помощью прибора «Cardio-Tens-01» («Meditech», Венгрия) с дальнейшим анализом результатов с использованием программы «Medibase».

Исследования проводились в соответствии с принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования были ознакомлены с целями и основными положениями исследования и подписали письменно оформленное согласие на участие в нем. Этический комитет одобрил протокол исследования. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программ «Microsoft Excel» 5.0 и «Statistica» 6.0 for Windows с применением пара- и непараметрических критериев. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05: * — $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, средний балл оценки депрессивных расстройств по шкале HDRS среди обследованных пациентов 4-х групп составил:

Таблица 2

Результаты изучения качества жизни (по данным SF-36)

Шкалы SF-36	1 гр. M±m	2 гр. M±m	3 гр. M±m	4 гр. M±m
Физическое функционирование (PF)	88,8±3,4	71,2±6,4	58,5±7,9"	50±10,86* #
Физически-ролевое функционирование (RP)	79±5,2	62,2±11,75	47,76±9,8"	35±10,96* #
Физическая боль (BP)	79,6±9,1	69±12,78	57,5±10,6"	34,85±8,7#
Общее состояние здоровья (GH)б	52±8	44,6±4,1	48,67±7,03	47,5±7,4
Жизненная сила (VT)б	62,4±12,4	61±8,26	55,83±6,27	55,13±4,98
Социальное функционирование (SF)	79±4,4	58±9,64	54,67±8,54"	51,63±11,87
Эмоционально-ролевое функционирование (RE)	77,4±8,7	62,8±8,62	52,33±8,7"	47,75±10,52* #
Ментальное здоровье (MH)б	67±4,1	49,6±10,03	48,8±1,45"	56,5±4,12

Примечание: * - достоверность различий между 4 и 1 группами, # - достоверность различий между 4 и 2 группами, " - достоверность различий между 4 и 1 группами ($p=0,05$).

в 1 группе – $14,8 \pm 0,6$, во 2 группе – $15,5 \pm 1,01$, в 3 группе – $21,3 \pm 0,8$, в 4 группе – $21,75 \pm 0,6$.

Достоверные отличия имелись у больных 3 и 4 групп в сравнении с пациентами 1 и 2 групп ($p < 0,05$). В каждой из исследуемых групп тревожно-депрессивные расстройства или различной степени выраженности (табл. 1): в группе 1 – у 46,4% больных, а во 2-й – у 48%, в 3-й – у 52% и в 4-й – у 54,3% пациентов выявлены клинически выраженные тревога и депрессия; 17,9%, 10,2%, 8% и 6,7% опрошенных (соответственно) не имели признаков тревоги и депрессии. Установлено, что с увеличением ИМТ нарастает степень выраженности аффективных расстройств и различия достоверны ($p = 0,05$).

При анализе результатов анкетирования по опроснику FPI установлено (рис. 1), что и в 1-й и во 2-й группах больных выраженность большинства личностных характеристик – спонтанной и реактивной агрессивности, раздражительности, уравновешенности, экстраверсии – интроверсии не выходила за пределы средних стандартных оценок. Однако выраженность некоторых показателей отличалась от средних значений: выявлен высокий уровень эмоциональной лабильности (шкала 11), личностной невротизации (шкала 1), наличие признаков, характерных для психопатологического депрессивного реагирования (шкала 3), раздражительности (шкала 4), снижение потребности в общении (шкала 5), а также предрасположенность к стрессовому реагированию на обычные жизненные ситуации, протекающему по пассивно-оборонительному типу (шкала 8) (рис. 1).

У пациентов 3-й и 4 групп выявлены отклонения практически по всем шкалам, причем наиболее выражены они были у пациентов 4 группы, особенно по шкалам невротичности (1), депрессивности (2),

раздражительности (4), спонтанной и реактивной агрессии (2 и 7), общительности (5) (рис. 2).

Таким образом, аффективные расстройства и нарушения личностных характеристик в 4-й группе больных с синдромом диспепсии в сочетании с метаболическим синдромом были более выражены среди всех обследованных групп пациентов.

При анализе исследования качества жизни по опроснику SF-36 можно отметить, что пациенты с синдромом диспепсии (1-я группа) имели лучшее качество жизни практически по всем шкалам при сравнении с больными других групп, что вполне закономерно. Степень негативных изменений нарастает от 1-й (с СД) к 4-й группе больных (с СД+Ож+АГ). При этом достоверные различия от 1-й группы отмечены у больных 3-й группы по таким шкалам как физическое функционирование (PF), физически – ролевое функционирование (RP), физическая боль (BP), социальное функционирование (SF), эмоционально-ролевое функционирование (RE) и ментальное здоровье (MN). У больных 4-й группы достоверно значимые отличия от больных 1-й группы отмечены по шкалам физическое функционирование (PF), физически-ролевое функционирование (RP), социальное функционирование (SF) и ментальное здоровье (MN), от больных 2-й группы – по шкалам физическое функционирование (PF), физически – ролевое функционирование (RP), физическая боль (BP), эмоционально – ролевое функционирование (RE) (табл. 2).

Среди «биполярных» шкал наибольшие отклонения наблюдались со стороны показателей VT – показателя жизненной силы и MN – показателя оценки психического здоровья, которая характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий

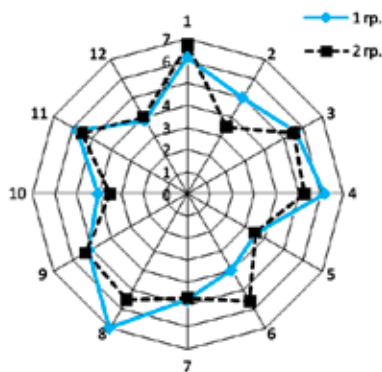


Рис. 1. Анализ исследования личностных особенностей по результатам FPI у больных 1 и 2 групп.

Примечание: 1 – невротичность, 2 – спонтанная агрессивность, 3 – депрессивность, 4 – раздражительность, 5 – общительность, 6 – уравновешенность, 7 – реактивная агрессивность, 8 – застенчивость, 9 – открытость, 10 – экстраверсия – интроверсия, 11 – эмоциональная лабильность, 12 – маскулинизм – феминизм.

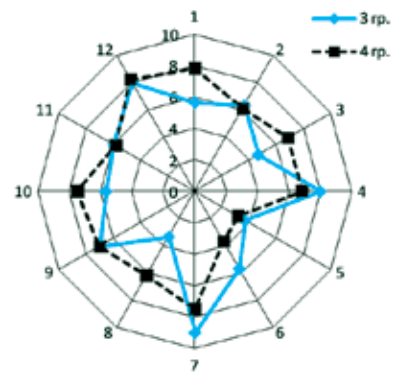


Рис. 2. Анализ исследования личностных особенностей по результатам FPI у больных 3 и 4 групп.

Примечание: 1 – невротичность, 2 – спонтанная агрессивность, 3 – депрессивность, 4 – раздражительность, 5 – общительность, 6 – уравновешенность, 7 – реактивная агрессивность, 8 – застенчивость, 9 – открытость, 10 – экстраверсия – интроверсия, 11 – эмоциональная лабильность, 12 – маскулинизм – феминизм.

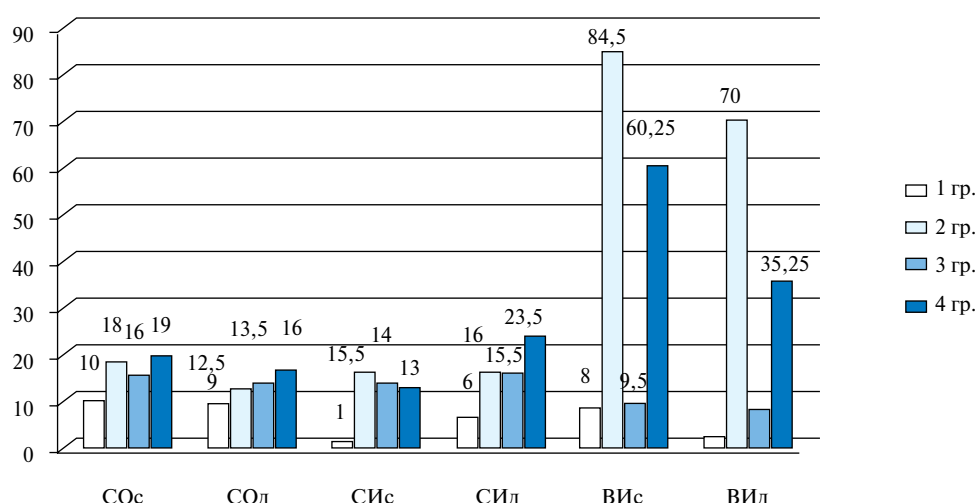


Рис. 3. Результаты суточного мониторирования АД (показатели индексов).

Сокращения: вариабельность систолического АД, СОд- вариабельность диастолического АД, СИс – суточный индекс систолического АД, СИд – суточный индекс диастолического АД, ВИС – временной индекс напряжения систолическим давлением, ВИд – временной индекс напряжения диастолическим давлением.

показатель положительных эмоций), которые однако не имели статистически значимых различий среди 4-х групп обследованных. В то же время по шкале GH – общее состояние здоровья (оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения) – во всех 4 группах отмечались в среднем весьма удовлетворительные результаты, что свидетельствует, с одной стороны, о потенциально высокой приверженности больных к назначаемой терапии, но с другой стороны – о недостаточно адекватной оценке пациентами своего состояния здоровья.

Таким образом, наиболее выражены межгрупповые различия по показателям RP, отражающим неблагоприятное влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности), RF – влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности) и эмоционально-ролевому функционированию (RE), отражающему степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение), отмечались у больных СД с метаболическим синдромом.

При анализе данных СМАД можно отметить, что признаки артериальной гипертензии во 2-й группе наблюдались у 20 (66,6%) пациентов, в 4-й – у 24 (92%), причем преимущественно систолического характера (среднесуточный уровень систолического АД составил более 135 мм рт.ст., индекс нагрузки давлением составил более 50%). Признаки артериальной гипертензии (индекс нагрузки давлением от 25 до 50%) выявлялись также у 5% больных 1-й группы, и у 8% больных 3-й группы. Подъем давления эпизодического характера отмечался у 4 пациен-

тов. Избыточная вариабельность артериального давления отмечалась у 6 пациентов. По суточному профилю артериального давления больные распределились следующим образом: dippers – 50 (45,5%), over-dippers – 21 (19,1%), non-dippers – 34 (30,9%), night-peakers – 5 (4,5%). У трети пациентов не регистрировалось достаточного снижения уровня артериального давления в ночные часы (несмотря на прием антигипертензивных препаратов пациентами 2-й и 4-й групп) (рис. 3).

При анализе межгрупповых параметров средних величин суточного мониторирования АД можно отметить, что среднегрупповое диастолическое и систолическое давление (ДАД д., н. ср. и САД н., д. ср.) у больных 2-й группы (СД+АГ) было выше, чем у пациентов 4-й группы (СД + Ож + АГ), а среднегрупповые показатели СОД и СОС (вариабельности АД) в 4-й группе превышали таковые во 2-й группе, однако различия статистически незначительны (рис. 3).

При анализе результатов суточного мониторирования ЭКГ и анализа интервалов RR оценивали временные и спектральные показатели ВСР. У больных всех 4-х групп имелись изменения вегетативного баланса по данным временного и, особенно, спектрального анализа. Однако, по данным временного анализа, достоверные различия отмечены между 1-й группой (СД) и 3-й группой (СД + Ож) по SDNN (характеризует суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения). По данным же спектрального анализа достоверные отличия от больных 1-й группы имелись у больных с СД+АГ (2-я группа) по показателям LFd, OMn, LF/Hfn, а у больных с СД + Ож (3-я группа) и с СД + Ож + АГ (4-я группа) – по большинству показателей спектрального ана-

Таблица 3

Результаты суточного мониторирования ВСП

	1 группа M±m	2 группа M±m	3 группа M±m	4 группа M±m
RR	786,5±55,58	791,43±48,33	795,8±51,31	804,927,79
SDNN	152±50	158,86±26,4	197,6±43,72"	157,3±7,53
RMSSD	38±9,8	34,71±9,9	48,4±11,91	31,3±4,27
pNN50	9,35±4,29	7,52±3,2	8,4±2,01	6,33±1,7
TP	2249±376	2450±544,06	2164±440	3411±414,4*
LF/HF	2,1±0,7	3,07±0,5	3,52±0,25"	5,54±0,98* #
LF	213±112,1	276,71±43,25	336,2±149,61	759±279* #
HF	111±19,9	131,71±20,65	144,2±39,74	231±86,2*
TPd	1971±56,03	1970±541,5	1706±995	2769,8±727
LF/HFd	2,6±0,6	3,06±0,56	4,26±1,01"	6,85±1,9
LFd	219,2±112	434,29±120,77"	299,2±130,02	608,5±71,43
HFd	108,4±9,9	121,143±13,51	99,75±3,3	164,7±70,7
TPn	399,2±29,7	579,14±359,87"	1371,6±810,31"	2851,3±622,7* #
LF/HFn	1,6±0,3	3,31±0,64"	4,2±1,19"	4,59±1,27* #
LFn	178,8±77	230,85±102,44	441,75±198,6"	794,7±294,8* #
HFn	120,6±19,1	125,28±32,39	240,75±133,83"	333,5±115,3* #

Примечание: * - достоверность различий между 4 и 1 группами, # - достоверность различий между 4 и 2 группами, " - достоверность различий между 3 и 1 группами, 2 и 1 группами (p<0,05).

Сокращения: RR- значение наиболее часто встречающейся длительности RR-интервалов, мс; SDNN – стандартное отклонение длительности выбранных RR-интервалов, мс; RMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних RR-интервалов, мс; pNN50 – доля соседних RR-интервалов, различающихся на 50 мс; HF – (high frequency) суточная мощность высокочастотных колебаний длительности RR-интервалов в диапазоне 0,15–0,4 Гц, мс²; HFd – мощность высокочастотных колебаний длительности RR-интервалов днем в диапазоне 0,15–0,4 Гц, мс²; HFn – мощность высокочастотных колебаний длительности RR-интервалов ночью в диапазоне 0,15–0,4 Гц, мс²; LF – (low frequency) суточная мощность низкочастотных колебаний длительности RR-интервалов в диапазоне 0,04–0,15 Гц, мс²; LFd – мощность низкочастотных колебаний длительности RR-интервалов днем в диапазоне 0,04–0,15 Гц, мс²; LFn – мощность низкочастотных колебаний длительности RR-интервалов ночью в диапазоне 0,04–0,15 Гц, мс²; TP (p<0,05) – (total power) суточная общая мощность спектра колебаний длительности RR-интервалов в диапазоне до 0,4 Гц, мс²; TPd – суточная общая мощность спектра колебаний длительности RR-интервалов днем в диапазоне до 0,4 Гц, мс²; TPn – суточная общая мощность спектра колебаний длительности RR-интервалов ночью в диапазоне до 0,4 Гц, мс²; LF/HF – отношение мощности низкочастотных колебаний длительности RR-интервалов в диапазоне 0,04–0,15 Гц, мс² к мощности высокочастотных колебаний длительности RR-интервалов в диапазоне 0,15–0,4 Гц, мс².

лиза – суточным, дневным и ночным. Обращает на себя внимание, что наибольшие отличия показателей спектрального анализа среди больных двух групп отмечались в ночное время суток (табл. 3).

Следует отметить, что у больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией (4-я группа) практически отсутствовала циркадная динамика (день/ночь) вариабельности сердечного ритма, что может свидетельствовать о сниженных возможностях адаптации организма. По-видимому, у этих больных физиологические механизмы реагирования на стресс мобилизованы и находятся в крайней степени напряжения для поддержания гомеостаза, система не обладает дополнительным резервом к изменчивости [10].

При проведении корреляционного анализа между отдельными изучаемыми показателями среди 4-х различных групп больных выявлены прямые достоверные (p<0,05) корреляционные связи средней и высокой степени выраженности. Так, корреляционные связи были выявлены между ИМТ и общими баллами

по шкале HADS (k=0,9), а также СОС (k=0,9), между ОТ и показателями суточного мониторирования ВСП: RR (k=0,89), ОМ (k=0,88), HRVTu (k=0,9), между общими баллами по HADS и показателями суточного мониторирования АД: САДср (k=0,77), САДд (K=0,77), САДн (k=0,79), ДАДср (k=0,8), ДАДд (k=0,81), ДАДн (k=0,78), СОС (k=0,72), а также показателями суточного мониторирования ВСП: RR (k=0,78), SDNN (k=0,74), SDANN (k=0,81), RMSSD (k=0,85), между некоторыми показателями временного (RMSSD, pNN50) и спектрального (LFC, LF/HF) анализа суточного мониторирования ВСП и характеристиками отдельных шкал качества жизни (PF, FP, RE) (k = от 0,52 до 0,69).

Нами установлено, что с увеличением ИМТ нарастает степень выраженности аффективных расстройств и изменений психологических характеристик личности. Аффективные расстройства, нарушения личностных характеристик и негативные изменения качества жизни были более выражены у больных с метаболическим синдромом в сочета-

нии с синдромом диспепсии среди всех обследованных групп пациентов, что, по-видимому, следует учитывать при разработке тактики ведения этой категории пациентов. Настоящее исследование согласуется с заключением ряда авторов о том, что метод суточного мониторирования АД и ЭКГ имеет преимущество «в установлении корреляций с поражением органов мишеней и стратификацией сердечно-сосудистого риска перед традиционными разовыми измерениями» [11, 12], а также с данными о преобладании симпатических влияний и повышением активности симпатического звена в регуляции ВСР у больных метаболическим синдромом, причем, согласно нашим данным, особенно это выражено у больных при наличии коморбидного синдрома диспепсии. Полученные нами данные свидетельствуют о более торпидном к антигипертензивной терапии течении артериальной гипертензии у больных при сочетании с синдромом диспепсии и ожирением и перекликаются в какой-то мере с другими данными исследования суточного профиля АД о более «тяжелом» течении АГ у больных при сочетании с кислотозависимыми заболеваниями, что потенциально может служить «предиктором больших осложнений» [13].

Полученные данные свидетельствуют также о наличии дисбаланса вегетативной нервной системы с преобладанием симпатических влияний и их тесной взаимосвязи с другими показателями у больных с синдромом диспепсии, особенно имеющим в качестве сочетанной патологии ожирение и артериальную гипертензию. Повышение тонуса симпатической нервной системы у больных с метаболическим синдромом является общепризнанным фактом и в настоящее время для коррекции имеющихся нарушений

у больных с данной патологией, особенно при сочетании с артериальной гипертензией, широко используются агонисты имидазолиновых рецепторов. Частое сочетание синдрома инсулинорезистентности с синдромом диспепсии диктует необходимость включения в лечебные мероприятия препаратов данной группы.

Заключение

Полученные результаты показывают, что большинство обследованных пациентов имеют значимые изменения в состоянии психоэмоциональной сферы, в том числе особенности личности, предрасполагающие к невротизации и стрессовому реагированию, клинически проявляемые аффективные расстройства, сниженное количество положительных эмоций, пессимистический настрой в отношении будущего, которые лимитируют их повседневную работу и будничную деятельность, снижают качество жизни, что наиболее выражено у пациентов 4-й группы, у которых метаболический синдром сочетался с синдромом диспепсии. У больных с метаболическим синдромом с клинически проявленными аффективными расстройствами преобладают симпатические влияния, повышена активность симпатического звена в регуляции ВСР, причем, согласно нашим данным, особенно это выражено у больных при наличии коморбидного синдрома диспепсии.

Существующие в настоящее время подходы к лечению метаболического синдрома не учитывают наличие синдрома диспепсии и аффективных расстройств. Только комплексная терапия имеет перспективы успешного лечения больных с данной коморбидной патологией.

Литература

1. Mortality rate coefficients on the basic classes of causes of death. http://statistika.ru/stat/russia-world/2008/11/13/russia-world_14253.html Russian (Коэффициенты смертности по основным классам причин смерти. http://statistika.ru/stat/russia-world/2008/11/13/russia-world_14253.html).
2. Kuzmina A.JU. Condition of cardiovascular system at a pathology of the top department of a gastroenteric path. The attending physician. 2004; 4: 28–32 Russian (Кузьмина А.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач. 2004; 4: 28–32).
3. Sheptulin A.A. Differential the diagnosis at a syndrome of dyspepsia. Consilium medicum 2002; 04, 9: 22–5. Russian (Шептулин А.А. Дифференциальный диагноз при синдроме диспепсии. Consilium medicum: 2002; 04, 9: 22–5).
4. Tuteljan V.A. Metabolic crisis, which always with you. The Bulletin of association of the deserved doctors 2009; 1 (6): 18–21. Russian (Тутельян В.А. Метаболический кризис, который всегда с тобой. Вестник ассоциации заслуженных врачей 2009; 1 (6): 18–21).
5. Romanova of M.M. Affective frustration and quality of life sick of a syndrome of dyspepsya in a combination to adiposity and an arterial hypertension. Materials of 2nd International congress "Psychosomatic medicine-2007". SPb; 2007; С. 56. Russian (Романова М.М. Аффективные расстройства и качество жизни больных синдромом диспепсии в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией. Материалы 2-го Межд. конгресса "Психосоматическая медицина-2007". СПб; 2007; С. 56).
6. Smulevich A.B. Depression somatic and mental diseases. M: Medical information agency; 2003. Russian (Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство; 2003).
7. Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia: depressive illness. Br. J. Psychiatry; 1989; 154: 201–6.
8. Krylov A.A., Ronginsky T.I. Research of the person by means of the modified form In questionnaire FPI. The Practical work on experimental and applied psychology. SPb: Meditsinskoe izdatel'stvo; 1990; 51–60. Russian (Крылов А.А., Ронгинская Т.И. Исследование личности с помощью модифицированной формы В опросника FPI. Практикум по экспериментальной и прикладной психологии. СПб: Медицинское издательство; 1990; 51–60).
9. Wardle J. Eating stile: a validation study of the Dutch Eating Behaviour Questionnaire in normal subjects and women with eating disorders. J. Psychosom. Res. 1987; 31:161–9.
10. Sudakov K.V. Psychoemotional's pike perches stress: preventive maintenance and rehabilitation. Therapeutic archive 1997; 69 (1): 70–4. Russian (Судаков К.В. Психоэмоциональный стресс: профилактика и реабилитация. Тер. архив 1997; 69 (1): 70–74).
11. Shuguev H.H., Vasilenko V.M., Balaeva T.B. Infringement of a rhythm of heart and электрокардиографические показатели у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал 2011; № 1: 40–5. Russian (Шугуев Х.Х., Василенко В.М., Балаева Т.Б. Нарушения ритма сердца и электрокардиографические показатели у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал 2011; № 1: 40–5).
12. Nevzorov V.A., Abrams E.A., Vlasenko A.N. et al. Feature of variability of arterial pressure and a warm rhythm at metabolic syndrome. Pacific medical journal 2004; 4: 49–52. Russian (Невзоров В.А., Абрамов Е.А., Власенко А.Н. и др. Особенности вариабельности артериального давления и сердечного ритма при метаболическом синдроме. Pacific medical journal 2004; 4: 49–52).

13. Tuev A. V., Kitaeva E. A., Hlynova O. V. Osobennosti of a daily profile the HELL at patients with essential hypertension associated with on acid it is dependent by diseases. Russian journal of cardiology 2010; 6: 4–8. Russian (Тувев А. В., Китаева Е. А.,

Хлынова О. В. Особенности суточного профиля АД у пациентов с эссенциальной гипертензией, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями. Российский кардиологический журнал 2010; 6: 4–8).

Psycho-emotional status, quality of life, and autonomic balance in patients with metabolic syndrome and dyspepsia syndrome

Romanova M. M., Babkin A. P.

Aim. To study psycho-emotional and autonomic status, circadian blood pressure (BP) profile, and quality of life (QoL) in patients with metabolic syndrome (MS) and dyspepsia syndrome.

Material and methods. We followed up 110 patients (66 women and 52 men), aged 20–60 years (mean age 47.5 ± 2.1 years). The levels of anxiety and depression were assessed with Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), respectively. Personality traits were assessed with the Freiburg Personality Inventory (FPI), eating behaviour with the Dutch Questionnaire of Eating Behaviour (DQEB), and QoL with the SF-36 questionnaire (version 1). Circadian rhythms of autonomic balance, BP, and electrocardiography (ECG) parameters were assessed via the 24-hour monitoring of heart rate variability (HRV). The assessment of BP and ECG was performed with the use of "Cardio-Tens-01" device (Meditech, Hungary) and the subsequent data analysis with the "Medibase" software. Statistical analysis was performed using the Windows software Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0.

Results. Affective disorders, personality disorders, and QoL disturbances were more pronounced in the patients from Group 4, who had MS and dyspepsia syndrome. The results of the 24-hour BP monitoring demonstrated that mean daytime and nighttime levels of diastolic and systolic BP for Group 2 (dyspepsia

syndrome plus arterial hypertension, AH) were higher than for Group 4 (dyspepsia syndrome, obesity, and AH). Mean levels of BP variability parameters were higher for Group 4 than for Group 2. However, these differences between the groups were not statistically significant. The patients with obesity, AH, and dyspepsia syndrome (Group 4) demonstrated minimal circadian HRV dynamics, which might be due to a reduced adaptive potential in these individuals.

Conclusion. The majority of the participants had substantial psycho-emotional disturbances, autonomic dysbalance (sympathetic hyperactivation), and desynchronosis, which were closely related to other parameters and more manifested in patients with the combination of MS and dyspepsia syndrome. This should be taken into account when planning and performing preventive and therapeutic interventions.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 30-36

Key words: dyspepsia syndrome, metabolic syndrome, heart rate variability.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh, Russia.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЕЕ АССОЦИИИ С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ (ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Завьялова Л. Г., Денисова Д. В., Рагино Ю. И., Потеряева О. Н., Иванова М. В.

Цель. Изучить базальные уровни инсулина и глюкозы крови, распространенность инсулинорезистентности (ИР) в популяционной выборке подростков 14–17 лет и выявить ассоциации ИР с компонентами МС.

Материал и методы. В г. Новосибирске обследована репрезентативная выборка подростков 14–17 лет (667 человек). Программа исследования включала опрос по стандартной анкете, измерение АД, антропометрию, анализ сыворотки крови на содержание липидов, инсулина, глюкозы. Гиперинсулинемия (ГИ) регистрировалась при уровне базального инсулина ≥ 15 мЕД/л, гипергликемия натощак (ГГН) – при уровне глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л. Наличие ИР констатировалось при уровне индекса НОМА $> 3,7$.

Результаты. Распространенность ИР у подростков 11,8%. У мальчиков ИР встречается чаще (13,4%) чем у девочек (10,5%). Распространенность ГГН наблюдается у 2% мальчиков и 0,8% девочек. ГИ выявлена у 22,5% мальчиков и у 21% девочек. Наличие ИР у подростков ассоциировано с более высокими показателями окружности талии, АД, триглицеридов крови, индекса Кетле и сниженным холестерином липопротеинов высокой плотности; 90-й процентиль распределения показателя индекса НОМА в подростковой популяции равен 4,1 (4,7 у мальчиков и 3,7 у девочек).

Заключение. Полученные данные обосновывают необходимость регулярного мониторинга подростков на выявление маркеров нарушения углеводного обмена.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 37–42

Ключевые слова: подростки, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии» Сибирского отделения Российской акаде-

мии медицинских наук (ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН), Новосибирск, Россия.

Завьялова Л. Г. – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Денисова Д. В. – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Рагино Ю. И. * – д. м. н., проф., заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Потеряева О. Н. – д. м. н., проф., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Иванова М. В. – старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний.

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

SD – выборочное стандартное отклонение, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ГГН – гипергликемия натощак. ГИ – гиперинсулинемия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИК – индекс Кетле, ИР – инсулинорезистентность, М – выборочное среднее, Ме – медиана, МС – метаболический синдром, НОМА – индекс, ОБ – окружность бедер, ОТ – окружность талии, ОХ – общий холестерин, Р – достигнутый уровень значимости, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 19.03.2012

Принята к публикации 16.07.2012

Объединяющая основа всех проявлений метаболического синдрома (МС) – первичная инсулинорезистентность (ИР) и сопутствующая гиперинсулинемия (ГИ). ИР составляет патофизиологическую основу серии последующих метаболических нарушений, которые играют важную и значимую роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, сахарного диабета (СД) 2 типа. Проведенные под эгидой Американской Ассоциации Диабета крупномасштабные исследования свидетельствуют о том, что распространенность МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи. В период 1994–2000 гг. частота МС по различным критериям среди подростков возросла с 4,2% до 6,4% [1, 2].

Существуют разногласия в определении критериев МС, а именно – какие компоненты необходимо включать в этот кластер и каковы уровни адекватных значений дислипидемии, повышенного АД, окружности талии, ИР, ГИ и гипергликемии натощак (ГГН). Золотой стандарт – клэмп – тест для оценки ИР – в подростковой практике сложен в применении, поэтому в эпидемиологических исследованиях исполь-

зуют другие индикаторы, а именно индекс НОМА, удобный тем, что для его вычисления используются показатели базальных инсулина и глюкозы крови. Однако, пороговый уровень значений индекса НОМА, по которому регистрируется наличие ИР у подростков, до сих пор не определен. В ряде исследований ИР регистрировалась при уровнях индекса НОМА $> 3,0$ и выше [3–5]. В подростковой практике большое внимание уделяется ГИ, так как ГГН в подростковом возрасте встречается редко и является уже фазой формирования нарушения толерантности к глюкозе или даже СД 2 типа. В настоящее время, по литературным данным, уровень базального инсулина является надежным и адекватным параметром для оценки ИР у подростков. Пороговые уровни базального инсулина крови, по данным разных авторов, находятся в пределах 3,0–32,0 мЕД/л, чаще указываются уровни 11,0–15,3 мЕД/л. ГИ при нормогликемии, как правило, свидетельствует о наличии ИР и является предвестником развития СД 2-го типа, но этот вопрос требует дальнейшего изучения. В целом, индекс НОМА информативен при использовании в популяционных исследованиях, хотя

Таблица 1

Характеристика популяционной группы

Показатели	Мальчики (n=301)			Девочки (n=366)			p по полу
	M	Me	SD	M	Me	SD	
Рост (см)	170,9	172,0	8,1	163,3	163,0	6,3	=0,000
Масса тела (кг)	57,9	57,5	11,5	52,6	51,5	10,6	=0,000
ИК (кг/м ²)	19,7	19,2	2,9	19,7	19,4	2,8	=0,562
ОТ (см)	69,4	68,4	6,7	65,5	64,6	6,4	=0,000
ОТ/ОБ	0,79	0,78	0,05	0,74	0,73	0,06	=0,000
САД (мм рт.ст.)	117,0	116,4	11,3	113,4	113,4	9,1	=0,000
ДАД (мм рт.ст)	70,3	70,6	9,4	70,8	71,0	7,1	=0,494
	Биохимические показатели						
	n = 298			n = 362			
Инсулин (мЕД/л)	13,46	11,6	7,46	13,15	12,38	5,26	=0,044
Глюкоза (ммоль/л)	4,71	4,71	0,46	4,59	4,58	0,45	=0,001
НОМА (ед.)	2,87	2,41	1,8	2,72	2,52	1,2	=0,367
ОХ (ммоль/л)	4,10	4,07	0,65	4,43	4,40	0,70	=0,000
ХС-ЛНП (ммоль/л)	2,31	2,22	0,57	2,52	2,49	0,61	=0,000
ХС-ЛВП (ммоль/л)	1,35	1,31	0,22	1,48	1,47	0,26	=0,000
ТГ (ммоль/л)	1,03	0,95	0,42	0,98	0,92	0,33	=0,594

Сокращения: М – выборочное среднее, Me – медиана. SD – выборочное стандартное отклонение, p – достигнутый уровень значимости. ИК – индекс Кетле, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление, НОМА – индекс, ОХ – общий холестерин, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, ТГ – триглицериды.

и имеет недостатки из-за вариабельности значений базального инсулина [6–8].

Целью настоящего исследования было изучение базальных уровней инсулина и глюкозы крови, распространенности ИР в репрезентативной выборке подростков 14–17 лет и выявление ассоциации ИР с компонентами МС (по данным эпидемиологического исследования в г. Новосибирске).

Материал и методы

Методологической основой данного исследования явилось использование стандартизованных эпидемиологических методов. В Октябрьском районе г. Новосибирска – типичном индустриальном центре Западной Сибири – проведено одномоментное (кросс-секционное) популяционное исследование школьников 14–17 лет обоего пола. Из проживающих в обследуемом районе 7200 детей подросткового возраста (14–17 лет) к обследованию было намечено 700 учащихся (примерно 10%), что обеспечивало репрезентативность выборки. Из 20 школ Октябрьского района методом случайных чисел отобрано 10 школ, единицей выборки был класс из параллели. В выбранных классах проводилось сплошное обследование школьников. Всего обследовано 667 человек, отклик составил 95%. Проведение скрининга было согласовано с Департаментами здравоохранения и образования г. Новосибирска. На проведение исследования было получено разрешение Комитета по биомедицинской этике.

Программа исследования подростков включала опрос по стандартной анкете, артериальное давление (АД) измерялось дважды с интервалом 15 минут (до и после заполнения анкеты), в положении сидя, на правой руке, ртутным сфигмоманометром. Тоны выслушивались с точностью до 2 мм рт.ст. Систолическое артериальное давление (САД) регистрировалось при появлении I тона Короткова (I фаза), диастолическое (ДАД) – при исчезновении тонов (V фаза Короткова). В анализ включалось среднее из двух измерений. Проводилась антропометрия – рост, масса тела, окружность талии, окружность бедер. Рост измерялся в положении стоя без верхней одежды и обуви на стандартном ростомере с точностью до 0,5 см. Масса тела определялась на рычажных медицинских весах с точностью до 0,1 кг. Масса тела оценивалась по индексу массы тела (индексу Кетле, ИК). Окружность талии (ОТ) измерялась сантиметровой лентой с точностью до ближайшего сантиметра. Измерение проводилось в положении стоя, точка измерения находилась на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребра. Окружность бедер (ОБ) измерялась сантиметровой лентой с точностью до ближайшего сантиметра на уровне наибольшей окружности на уровне ягодич.

Кровь для биохимических исследований забирали утром после 12-часового голодания вакуум-тейнерами. Определение содержания общего холестерина (ОХ),

Таблица 2

Возрастная динамика значений глюкозы, инсулина и индекса HOMA у подростков 14–17 лет г. Новосибирска

Показатели	Лет	n	Мальчики			n	Девочки			p по полу
			M	Me	SD		M	Me	SD	
Глюкоза ммоль/л	14	125	4,67	4,68	0,46	117	4,59	4,49	0,51	=0,58
	15	104	4,74	4,72	0,50	130	4,59	4,59	0,43	=0,02
	16	52	4,76	4,73	0,43	84	4,62	4,64	0,43	=0,02
	17	17	4,61	4,61	0,43	31	4,46	4,49	0,38	=0,25
Инсулин мЕД/л	14	125	13,27	11,54	7,63	117	13,27	13,0	6,23	=0,61
	15	104	13,63	11,86	7,69	130	13,18	12,8	3,58	=0,55
	16	52	13,29	11,70	7,66	84	13,48	12,47	6,41	=0,87
	17	17	12,01	11,60	3,23	31	12,15	11,05	3,56	=0,51
Индекс HOMA	14	125	2,87	2,51	1,76	117	2,77	2,48	1,53	=0,64
	15	104	2,94	2,40	1,97	130	2,70	2,64	0,81	=0,20
	16	52	2,87	2,24	1,90	84	2,79	2,43	1,54	=0,78
	17	17	2,27	2,13	0,73	31	2,33	2,22	0,79	=0,79

Таблица 3

Уровни компонентов MC у подростков в группах с и без инсулинорезистентности

Компоненты MC	Мальчики						
	HOMA <3,7 (n=258)			HOMA ≥3,7 (n=40)			p
	M	Me	SD	M	Me	SD	
ИК (кг/м ²)	19,3	18,9	2,5	21,8	20,6	4,3	=0,00
ОТ (см)	68,5	67,8	5,7	75,0	71,8	9,6	=0,00
ОТ/ОБ	0,79	0,79	0,05	0,82	0,81	0,05	=0,00
САД (мм рт.ст.)	116,7	116,2	11,4	118,8	118,2	11,0	=0,22
ДАД (мм рт.ст.)	70,7	70,7	9,3	67,7	66,7	9,0	=0,04
Глюкоза ммоль/л	4,65	4,67	0,42	5,09	4,9	0,54	=0,00
ОХ (ммоль/л)	4,1	4,1	0,65	4,1	4,0	0,67	=0,83
ХС-ЛНП (ммоль/л)	2,30	2,23	0,57	2,20	2,1	0,59	=0,31
ХС-ЛВП (ммоль/л)	1,36	1,34	0,22	1,28	1,26	0,20	=0,04
ТГ (ммоль/л)	0,98	0,93	0,32	1,38	1,16	0,71	=0,00
	Девочки						
	HOMA < 3,7 (n=324)			HOMA ≥ 3,7 (n=38)			p
	M	Me	SD	M	Me	SD	
ИК (кг/м ²)	19,5	19,3	2,5	20,5	19,8	4,8	=0,45
ОТ (см)	65,3	64,6	5,8	67,2	64,4	10,3	=0,67
ОТ/ОБ	0,74	0,73	0,06	0,74	0,74	0,05	=0,78
САД (мм рт.ст.)	112,8	113,0	9,0	118,5	118,0	8,6	=0,00
ДАД (мм рт.ст.)	70,9	71,1	7,0	70,4	70,0	7,2	=0,57
Глюкоза ммоль/л	4,55	4,54	0,43	4,97	5,04	0,44	=0,00
ОХ (ммоль/л)	4,41	4,40	0,70	4,55	4,47	0,43	=0,24
ХС-ЛНП (ммоль/л)	2,61	2,49	0,60	2,51	2,45	0,62	=0,49
ХС-ЛВП (ммоль/л)	1,49	1,47	0,26	1,43	1,43	0,24	=0,17
ТГ (ммоль/л)	0,96	0,91	0,30	1,19	1,02	0,47	=0,00

Сокращения: М – выборочное среднее, Ме – медиана. SD – выборочное стандартное отклонение, p – достигнутый уровень значимости. ИК – индекс Кетле, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление, HOMA – индекс, ОХ – общий холестерин, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, ТГ – триглицериды.

триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) в сыворотке крови проводили на автоанализаторе Labssysteme-F-901 (Финляндия) энзиматическими методами. Концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) получены

расчетным путем по формуле Фридвалда. Уровень инсулина в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «DRG» (Германия). В качестве стандартов использовали контрольные сыворотки с низ-

Таблица 4

**Процентильное распределений показателей глюкозы,
инсулина и индекса НОМА у подростков 14–17 лет г. Новосибирска**

Показатель	Мальчики (n=298) Девочки (n=362) Популяция (n=660)	Процентиль						
		10	25	50	75	85	90	95
Глюкоза ммоль/л	Мальчики	4,06	4,42	4,71	4,99	5,21	5,27	5,43
	Девочки	4,04	4,29	4,58	4,88	5,07	5,13	5,29
	Популяция	4,05	4,35	4,64	4,95	5,11	5,20	5,36
Инсулин мЕД/л	Мальчики	7,55	9,15	11,60	14,58	16,85	21,56	30,81
	Девочки	8,66	10,07	12,37	14,58	15,99	17,7	21,17
	Популяция	8,03	9,65	12,17	14,58	16,44	18,36	24,72
Индекс НОМА	Мальчики	1,42	1,91	2,41	3,13	3,58	4,72	6,64
	Девочки	1,66	2,00	2,52	3,07	3,40	3,72	4,60
	Популяция	1,54	1,95	2,48	3,09	3,48	4,10	5,25

ким, средним и высоким содержанием инсулина. Окраску степени ферментативного превращения субстрата определяли измерением оптической плотности на ИФА-анализаторе Multiscane (Финляндия-Россия) при длине волны 450 нм. Уровень глюкозы в крови определялся ферментативным методом наборами фирмы «Bioscon» (Германия) на анализаторе Labssysteme-F-901 (Финляндия). ГИ регистрировалась при уровне базального инсулина ≥ 15 мЕД/л, ГГН — при уровнях глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л. ИР оценивалась посредством вычисления индекса НОМА (Homeostasis model assessment) = $(\text{Инс}_0 (\mu\text{U}/\text{мл}) \times \text{Глю}_0 (\text{ммоль}/\text{л})) / 22,5$ [9]. Наличие ИР констатировалось при уровне индекса НОМА $> 3,7$ — 90-й процентиль распределения индекса НОМА у девочек г. Новосибирска. У мальчиков 90-й процентиль распределения индекса НОМА — 4,7, во всей репрезентативной выборке подростков г. Новосибирска — 4,1. Мы использовали показатель 3,7, чтобы повысить чувствительность метода.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета SPSS for Windows. Для исключения влияния переменной возраста на другие изучаемые переменные была проведена стандартизация их по возрасту. Для вычисления стандартизованного изучаемого показателя ($X_{\text{станд.}}$) предварительно вычислялся средний возраст обследуемой популяции ($\text{Возр.}_{\text{ср.}}$), из уравнения линейной регрессии, где зависимая переменная — изучаемый показатель (X). $X = k \times \text{Возр.} + B$ Определялся коэффициент, который в дальнейшем применялся в формуле: $X_{\text{станд.}} = X + (\text{Возр.}_{\text{ср.}} - \text{Возр.}_{\text{исх.}}) \times k$, где X — показатель, который стандартизуется, $\text{Возр.}_{\text{ср.}}$ — средний возраст обследуемой популяции, $\text{Возр.}_{\text{исх.}}$ — возраст обследуемого), k — коэффициент линейной регрессии. В связи с тем, что в нашем исследовании часть переменных подчинялась нормальному распределению, а часть нет, для сравнения средних значений количественных показателей применялся U-тест Манна и Уитни. Для оценки связей между

переменными использовали процедуру ранговой корреляции по Спирману. Проверка гипотез проводилась для уровня вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Нами были оценены средние уровни вышеперечисленных показателей, стандартизованных по возрасту, в популяционной выборке подростков (табл. 1). Средние значения роста и массы тела у мальчиков были достоверно выше по сравнению с девочками, при этом средний уровень индекса Кетле был одинаков. Показатели ОТ и отношения ОТ/ОБ, САД, средние уровни глюкозы крови достоверно отличались по полу и были выше у мальчиков. Показатели липидного обмена (ОХ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП) также имели достоверные гендерные различия, кроме уровней ТГ, которые не имели значимых отличий.

При изучении возрастных изменений уровней глюкозы крови у подростков мы не выявили значимых различий. Обнаружена лишь тенденция уменьшения уровня глюкозы крови с возрастом в обеих группах (табл. 2). Однако отмечено, что во всех возрастных группах значения глюкозы крови были выше у мальчиков. Распространенность гипергликемии натощак у мальчиков составила 2% (6 человек), у девочек — 0,8% (3 человека). Интересно, что распространенность гипергликемии натощак у сибирских подростков оказалась существенно ниже, чем у американских подростков той же возрастной группы, у которых ГГН составила 7% [10].

Известно, что на фоне нормогликемии повышенные уровни базального инсулина крови являются важным индикатором преддиабета, несмотря на широкий диапазон референсных показателей уровней базального инсулина, указывающихся в разных эпидемиологических исследованиях [6–8]. В нашем исследовании распространенность гиперинсулинемии была достаточно высокой. Так, более 20%

сибирских подростков имели этот компонент МС — 22,5% мальчиков и 21% девочек.

Мы обнаружили, что у подростков от младших к старшим возрастным группам уровни базального инсулина в крови снижались и были фактически одинаковы у мальчиков и девочек каждой возрастной группы. Динамика возрастных изменений уровней базального инсулина подтверждает, что пубертатный период сопровождается физиологической инсулинорезистентностью, после же его завершения уровень инсулина прогрессивно снижается, достигая предпубертатных значений.

При анализе показателя индекса НОМА в зависимости от возраста (табл. 2), и у мальчиков, и у девочек была отмечена одинаковая тенденция — более высокие показатели наблюдались в период с 14 до 16 лет, у 17-летних подростков уровни индекса НОМА были ниже, хотя статистически значимых различий эти показатели не проявили.

Распространенность инсулинорезистентности (НОМА > 3,7) была выше у мальчиков при сравнении с девочками (13,4% и 10,5%, соответственно), хотя статистически была незначима. В результате исследования выявлено, что у подростков с инсулинорезистентностью в обеих половых группах достоверно выше средние уровни глюкозы и ТГ крови. У мальчиков с ИР средние значения индекса Кетле, ОТ, отношение ОТ/ОБ, ДАД, ХС-ЛВП крови достигли значимых различий при сравнении с группой без ИР. У девочек выявлена подобная тенденция при сравнении групп по уровням индекса Кетле, ОТ, ХС-ЛВП. Уровни САД у девочек с инсулинорезистентностью были значимо выше (табл. 3).

Нами были определены отрезные точки для показателей базального инсулина, глюкозы крови и индекса НОМА (табл. 4). 90-й перцентиль распределения показателей глюкозы крови у мальчиков достигал критерия ГГН, а именно — 5,27 ммоль/л, у девочек пороговый уровень отмечен в 95% отрезной точке — 5,29 ммоль/л. Уровень базального инсулина превышал 15 мЕД/л в 85% отрезной точке в обеих половых группах. Индекс НОМА у мальчиков в 90% отрезной точке был выше 4,0, то есть превышал самые высокие пороговые значения по данным других исследований у подростков [3–5].

Корреляционный анализ выявил значимые ассоциации между индексом НОМА и компонентами МС в популяции подростков (табл. 5). Выявлены положительные корреляции, достигшие высокой значимости, между индексом НОМА и уровнями ОТ, ОТ/ОБ, ИК, САД, глюкозы, базального инсулина и ТГ.

Наши данные, полученные при оценке ассоциаций инсулинорезистентности с компонентами МС, согласуются с результатами других исследований [3, 11, 12]. Например, в исследовании подростков в Боливии также выявлены ассоциации между ИР

Таблица 5

Корреляции непрерывной переменной индекса НОМА с компонентами МС у подростков (n=660)

Компоненты	К Спирмана	p
ОТ (см)	0,184	0,000
ОТ/ОБ	0,160	0,055
ИК (кг/м ²)	0,199	0,000
САД (мм рт.ст.)	0,225	0,000
ДАД (мм рт.ст.)	0,048	0,216
Глюкоза (ммоль/л)	0,489	0,000
Инсулин (мЕД/л)	0,950	0,000
ОХ (ммоль/л)	0,006	0,885
ХС-ЛНП (ммоль/л)	- 0,050	0,203
ХС-ЛВП (ммоль/л)	- 0,010	0,804
ТГ (ммоль/л)	0,218	0,000

Сокращения: ИК — индекс Кетле, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, САД и ДАД — систолическое и диастолическое артериальное давление, НОМА — индекс, ОХ — общий холестерин, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, ТГ — триглицериды.

и повышенными значениями АД, уровнями ТГ в крови. Особенно сильная корреляция ИР наблюдалась у подростков с избыточной массой тела и ожирением.

В целом, проанализировав и обобщив данные исследования базальных уровней инсулина и глюкозы крови в популяции подростков 14–17 лет г. Новосибирска необходимо отметить следующие, на наш взгляд, важные результаты.

В сибирской популяции подростков наблюдаются более высокие уровни базального инсулина крови по сравнению с некоторыми другими подростковыми популяциями. Гиперинсулинемия выявлена у 22,5% мальчиков и у 21% девочек, однако оценить эту частоту сложно, в связи с влиянием физиологической инсулинорезистентности в пубертатный период и с неустановленными окончательно пороговыми значениями базального инсулина в крови в подростковом возрасте.

Распространенность инсулинорезистентности у сибирских подростков — 11,8%. Наличие фактически у каждого десятого подростка инсулинорезистентности и ее ассоциации с более высокими показателями окружности талии, АД, уровня ТГ крови, индекса Кетле и сниженным уровнем ХС-ЛВП можно расценивать как весьма тревожный фактор риска для развития метаболического синдрома, а, значит, предрасположенности к возникновению и развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), во взрослой жизни.

Проведение перцентильного анализа распределения уровней базального инсулина крови и индекса НОМА выявило, что для сибирской популяции характерны более высокие уровни при сравнении с некоторыми другими популяциями. 90-й процен-

тиль распределения уровня индекса НОМА в подростковой популяции равен 4,1 (4,7 у мальчиков и 3,7 у девочек).

Раннее выявление гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на начальной стадии развития обменных нарушений позволит предотвратить развитие метаболического синдрома, а в последующем — ССЗ и СД 2-го типа. Возможно, что формирование метаболического синдрома в подростковом возрасте имеет свои особенности, которыми, в частности,

является течение пубертатного периода и влияние физиологической инсулинорезистентности. Полученные данные, на наш взгляд, обосновывают необходимость регулярного мониторинга подростков на выявление маркеров нарушения углеводного обмена. Результаты такого обследования позволяют сформировать группы диспансерного наблюдения, направленного на профилактику развития метаболического синдрома, ССЗ, в том числе атеросклероза, и СД 2-го типа.

Литература

- Oganov R.G., Mamedova M.N. School for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. M.: Medical Book, 2007; 64 p. Russian (Оганов Р.Г., Мамедова М.Н. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: Медицинская книга, 2007; 64 с.).
- Cook S., Weitzman M., Avinger P. et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents; Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch. Pediatric. Adolesc. Med., 2003; 157:821–27.
- Caceres M., Teran C.G., Medina R. et al. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. BMC Pediatrics, 2008; 8:31–6.
- Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M. et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. Pediatrics, 2005; 115:500–3.
- McAuley K.A., Mann J.I., Chase J.G. et al. HOMA-Satisfactory for the time being. J. Diabetes Care, 2007; 30 (9):2411–13.
- Roitberg G.E., Ushakova T.I., Dorosh G.V. Role of insulin resistance in the diagnosis of metabolic syndrome. Cardiology, 2004; 1:94–101. Russian (Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорош Ж.В. Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома. Кардиология, 2004; 1:94–101).
- Monzillo L.U., Hamdy O. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research setting. Nutrition, 2003; 61 (12):397–412.
- Valerio G., Licenziati M.R., Iannuzzi A. et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis., 2006; 16:279–84.
- Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. Pediatric Diabetes, 2007; 8 (5):299–306.
- Williams D.E., Cadwell B.L., Cheng Y.J. et al. Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents. Pediatrics, 2005; 116:1122–26.
- Plotnikova I.V., Suslova T.E., Zheltonogova N.M. et al. The markers of the metabolic syndrome in adolescents with hypertension. Padiatria, 2007; 86 (3):39–43. Russian (Плотникова И.В., Суслова Т.Е., Желтоногова Н.М. и др. Маркеры метаболического синдрома у подростков с артериальной гипертензией. Педиатрия, 2007; 86 (3):39–43).
- Hirschler V., Aranda C., Calcagno M.L. et al. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? Arch. Pediatric. Adolesc. Med., 2005; 159:740–4.

Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome components in adolescents: population study results

Zavyalova L.G., Denisova D.V., Ragino Yu.I., Poteryaeva O.N., Ivanova M.V.

Aim. To study the blood levels of insulin and glucose, to assess the prevalence of insulin resistance (IR), and to investigate the association between IR and the components of metabolic syndrome (MS) in a population sample of adolescents aged 14–17 years.

Material and methods. A representative sample of Novosibirsk City adolescents, aged 14–17 years, was examined (n=667). The examination included the standard questionnaire survey, blood pressure (BP) measurement, anthropometry, and the assessment of serum levels of lipids, insulin, and glucose. Hyperinsulinemia (HI) was diagnosed if basal insulin levels were $\geq 15 \mu\text{U/ml}$, while fasting hyperglycaemia (FHG) was registered if fasting glucose levels were $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$. IR was diagnosed if HOMA index was $>3,7$.

Results. In Novosibirsk adolescents, the prevalence of IR reached 11,8% (13,4% in boys and 10,5% in girls). FHG was registered in 2% of boys and 0,8% of girls; the

prevalence of HI was 22,5% and 21%, respectively. The presence of IR was associated with higher values of waist circumference, BP, blood triglycerides, body mass index, and lower levels of high-density lipoprotein cholesterol. The 90% percentile of HOMA distribution in this adolescent population sample was 4,1 (4,7 in boys and 3,7 in girls).

Conclusion. The study results justify the need for a regular monitoring of carbohydrate metabolism markers in adolescents.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 37-42

Key words: adolescents, metabolic syndrome, insulin resistance.

Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia.

ВЛИЯНИЕ ИНДАПАМИДА НА УРОВЕНЬ РАДИКАЛОВ КИСЛОРОДА, ПРОДУЦИРУЕМЫХ ФАГОЦИТАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Асташкин Е. И., Глезер М. Г., Петров Е. А., Соколова И. Н.

Цель. Изучить влияние на уровень свободных радикалов кислорода, генерируемых фагоцитами крови и изолированными нейтрофилами пациентов с сердечной недостаточностью (СН), тиазидоподобного диуретика индапамида (Ind).

Материал и методы. В пробах цельной крови и на изолированных нейтрофилах, полученных от 15 пациентов с СН II–III функционального класса по NYHA, оценивали образование радикалов кислорода на хемилюминиметре «Биотокс-7» в присутствии люминофоров – люцигенина (30 мкМ) и люминола (50 мкМ). В качестве стандартных стимуляторов фагоцитов крови и нейтрофилов применяли бактериальный трипептид (FMLP, 3 мкМ) и форболовый эфир (PMA, 1 мкМ). Образование супероксид-анионов ($O_2^{\cdot -}$) и гидроксил-радикалов регистрировали в непрерывном режиме во времени в количестве импульсов в сек и оценивали по интегральным значениям хемилюминесценции (светосумма за 10 мин). Ингибирующий эффект различных концентраций индапамида оценивали как выраженность снижения (%) от максимального свечения, вызванного стандартными стимуляторами. Изучена антиоксидантная активность индапамида в бесклеточной среде, генерирующей гидроксил-радикалы. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы SigmaPlot.

Результаты. Исходно в крови пациентов с СН были обнаружены преактивированные (праймированные) фагоциты, о чем свидетельствует «спонтанное» образование супероксид-анионов, которое возникает в результате адгезии нейтрофилов на стенках кюветы. PMA вызывал резкое усиление образования радикалов кислорода. В суспензиях нейтрофилов индапамид концентрационно-зависимым образом (0,5–2 мкМ) на максимуме ответа на PMA снижал уровень супероксид-анионов до базальных значений. Аналогичный эффект индапамида наблюдался в образцах цельной крови пациентов с СН. FMLP увеличивал генерацию радикалов кислорода и потенцировал последующий ответ фагоцитов на PMA. Индапамид (2 мкМ), добавленный после FMLP и PMA, снижал уровень супероксид-анионов до исходных значений, наблюдаемых в отсутствие стимуляторов. Первоначальная обработка образцов крови пациентов с СН индапамидом снижала спонтанное образование радикалов кислорода, а также амплитуды последующих ответов на FMLP и PMA. Антиок-

сидантный эффект индапамида (10 мкМ) наблюдался и в бесклеточной системе, что свидетельствует о его прямом взаимодействии с радикалами кислорода.

Заключение. Индапамид в низких концентрациях оказывает выраженный антиоксидантный эффект, что может быть значимым при лечении пациентов с СН.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 43–47

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фагоциты крови, нейтрофилы, индапамид, антиоксидантный эффект.

Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Асташкин Е. И.* – д. б. н., профессор, заведующий лабораторией экстремальных состояний, профессор кафедры патологии, Глезер М. Г. – д. м. н., профессор, зав. лабораторией функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии, Петров Е. А. – к. б. н., ст. науч. сотр. лаборатории экстремальных состояний, Соколова И. Н. – к. м. н., ст. науч. сотр. лаборатории функциональных методов исследования и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 287ast@mail.ru

АТФ – аденозин трифосфат, ИМ – инфаркт миокарда, НАДФН – никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат восстановленный, СН – сердечная недостаточность, FMLP – формил-метионил-лейцил-фенилаланин, Ind – индапамид, PMA – форбол-миристан-ацетат, $O_2^{\cdot -}$ – супероксид-анион.

Рукопись получена 21.06.2012

Принята к публикации: 16.07.2012

В результате хронического воздействия различных видов стресса: перегрузки давлением (при гипертензии) или объемом (например, при регургитации крови вследствие поражения клапанов сердца и в других условиях), а также после инфаркта миокарда, возникает ремоделирование сердца, которое часто заканчивается возникновением сердечной недостаточности (СН) [1]. Одним из важнейших факторов, ответственных за развитие ремоделирования сердца, является оксидативный стресс. Радикалы кислорода играют активную роль в гипертрофии миокарда, развитии фиброза, потере эластичности, повреждении структуры макромолекул и гибели различных типов клеток сердца, что сопровождается развитием дисфункции миокарда, дилатацией желудочков [2] и другими клиническими проявлениями СН. Ведущим источником образования значительных количеств радикалов кислорода являются различные изоформы НАДФН-оксидазного ферментативного комплекса семейства Nox, экспрессированных как на мембра-

нах клеток сердца (кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, и др.) [3], так и на нейтрофилах и моноцитах, поступающих из крови в область повреждения и гибели кардиомиоцитов [4, 5].

Поиск новых подходов для регуляции активности фагоцитов, торможения образования радикалов кислорода и уменьшения их уровня, включая фармакологические воздействия, является актуальной медико-биологической задачей, связанной с предупреждением поражения различных органов и тканей при СН и других патологиях.

Целью работы было изучить влияние тиазидоподобного диуретика индапамида на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с сердечной недостаточностью.

Материал и методы

Исследование проведено у 15 пациентов с СН II–III функционального класса по классифика-

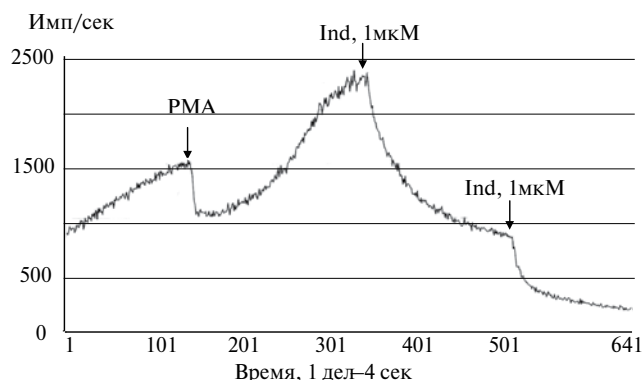


Рис. 1. Влияние индапамида (Ind) на образование супероксид-анионов, индуцированное фторболовым эфиром (PMA) в суспензии нейтрофилов пациента с СН II ФК по NYHA.

Примечание: по оси абсцисс — время (1 деление — 4 сек); по оси ординат — хемилюминесценция в имп/сек.; фторболовый эфир (PMA) — 1 мкМ; индапамид (Ind) — 1 мкМ.

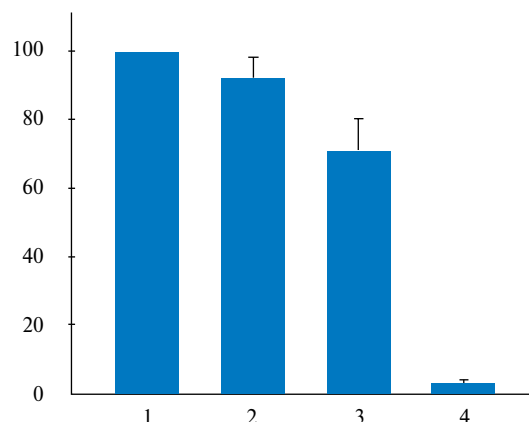


Рис. 2. Ингибиторный эффект различных концентраций индапамида на фоне действия PMA на суспензиях изолированных нейтрофилов.

Примечание: по оси ординат — %, за 100% принят эффект PMA; по оси абсцисс: 1-PMA (1 мкМ), 2 — PMA (1 мкМ) + индапамид (0,1 мкМ); 3 — PMA (1 мкМ) + индапамид (0,5 мкМ); 4 — PMA (1 мкМ) + индапамид (1,0 мкМ); * — наличие достоверного ($p=0,01$) различия по сравнению с действием PMA.

ции Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), проходивших лечение в условиях кардиологического отделения московской ГКБ № 59.

Все пациенты, в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с СН [6], получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, петлевые диуретики, 9 из этих пациентов получали антагонисты альдостерона.

В исследование включали пациентов в стабильном состоянии (отсутствие изменения в состоянии или терапии в течение 7 дней, предшествующих исследованию), подписавших информированное согласие на проведение терапии и взятие крови для производства анализов.

В исследование не включали:

- пациентов, имевших клинические или лабораторные признаки острого воспаления или признаки хронических воспалительных заболеваний — хронический бронхит, пиелонефрит, артрит, системные заболевания соединительной ткани;
- получавших индапамид в качестве антигипертензивной терапии;
- имевших значимые изменения функционального состояния печени и почек;
- имевших повышение уровня лейкоцитов крови более $9 \cdot 10^9$ /л, АСТ или АЛТ, превышающих в два раза уровень верхней границы нормы, повышение уровня креатинина более 30% от верхней границы нормального уровня (для женщин — 97 мкмоль/л, для мужчин — 115 мкмоль/л);
- пациентов с привычными интоксикациями (наркомания, алкоголизм).

В работе использовали реактивы фирмы Sigma: люцигенин, люминол, фторбол-миристан ацетат (PMA), формил пептид (FMLP), индапамид, диметилсульфоксид, гемоглобин, пероксид водорода,

двухступенчатый градиент фиколл-гипака, а также раствор гепарина (Гедеон Рихтер).

Влияние индапамида на уровень радикалов кислорода было изучено на образцах цельной крови, в суспензиях изолированных нейтрофилов и в бесклеточной среде, генерирующей радикалы кислорода. Эффект оценивали по степени снижения (в %) радикалов кислорода по сравнению с максимальным действием стандартных стимуляторов.

Кровь забирали из локтевой вены утром натощак до очередного приема лекарственных препаратов в пластиковые пробирки, содержание гепарина 30 МЕ/мл. К исследуемым образцам добавляли люминофор люцигенин (конечная концентрация 30 мкМ). Измерение хемилюминесценции проводили на пробах цельной крови объемом 50 мкл и пробах суспензий нейтрофилов — 100 мкл.

Нейтрофилы выделяли из периферической крови пациентов на двухступенчатом градиенте плотности фиколл/гипак. Клетки отмывали и затем культивировали в бесцветной среде Хенкса. Жизнеспособность изолированных нейтрофилов определяли в тесте с витальным красителем — трипановым синим. В опытах использовали суспензии нейтрофилов (1 млн клеток на мл) (не менее 95% живых клеток).

Для исследований в бесклеточной системе к раствору Хенкса (100 мкл) последовательно добавляли люминол (30 мкМ), затем раствор гемоглобина и на их фоне — пероксид водорода (100 мкМ).

Спонтанное и индуцированное стандартными стимуляторами (бактериальный трипептид — FMLP, 3 мкМ и фторбол меристат-ацетат-PMA, 1 мкМ), образование радикалов кислорода (супероксид-анионов O_2^- и гидроксил-радикалов) регистрировали при 25°C на хемилюминометре «Биотокс»-7 (Россия) в непрерывном режиме.

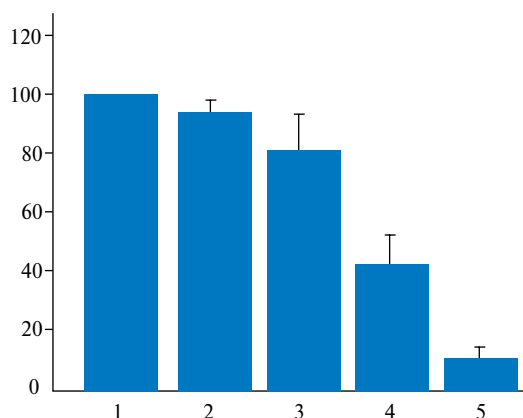


Рис. 3. Ингибиторный эффект различных концентраций индапамида на фоне действия РМА на препаратах цельной крови.

Примечание: по оси ординат –%, за 100% принят эффект РМА; по оси абсцисс: 1-РМА (1 мкМ), 2 – РМА (1 мкМ) + индапамид (0,1 мкМ); 3 – РМА (1 мкМ) + индапамид (0,5 мкМ); 4 – РМА (1 мкМ) + индапамид (1,0 мкМ); 5 – РМА (1 мкМ) + индапамид (2,0 мкМ); * – наличие достоверного ($p=0,01$) различия по сравнению с действием РМА.

Хемилюминесценцию измеряли в количестве импульсов в сек и оценивали по интегральным значениям светосуммы за 10 минут. Каждое воздействие изучалось не менее чем в 4–6 отдельных опытах.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SigmaPlot. Данные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартного отклонения. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты

При изучении хемилюминесценции образцов цельной крови и суспензий нейтрофилов пациентов с СН было отмечено спонтанное монотонное увеличение уровня радикалов кислорода во времени, которое возникает в результате взаимодействия клеток со стенками кюветы. Относительное увеличение этого показателя варьировало от 1,5 до 2,3 раза. Добавление РМА (1 мкМ) к суспензии нейтрофилов сопровождалось выраженным увеличением в среднем в $3,3 \pm 1,2$ раза уровня супероксид-анионов.

Добавление индапамида на максимуме ответа на РМА приводило к выраженному снижению уровня радикалов кислорода. Данный ингибиторный эффект регистрировался при концентрациях индапамида от 0,5 мкМ и выше.

На рисунке 1 в качестве примера приведено изменение хемилюминесценции суспензии нейтрофилов, выделенной из крови пациента Б. с СН II ФК по NYHA.

На рисунке 2 приведена концентрационная зависимость ингибиторных эффектов индапамида. Видно, что индапамид в концентрации 0,1 мкМ снижал уровень радикалов кислорода, однако этот эффект был недостоверен; но в концентрациях 0,5; 1,0 и 2,0 мкМ эффекты были статистически достоверными.

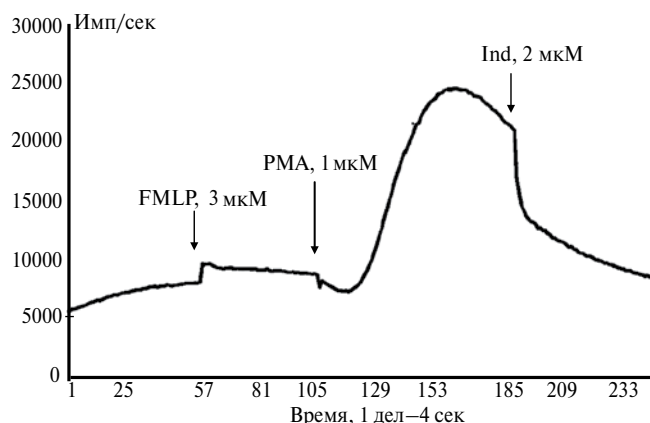


Рис. 4. Влияние индапамида (Ind) на образование супероксид – анионов, индуцированное формил- пептидом (FMLP, 3 мкМ) и форболовым эфиром (РМА, 1 мкМ) в пробе цельной крови пациента с СН II ФК по NYHA.

Примечание: по оси абсцисс – время (1 деление – 4 сек); по оси ординат – хемилюминесценция в имп/сек.

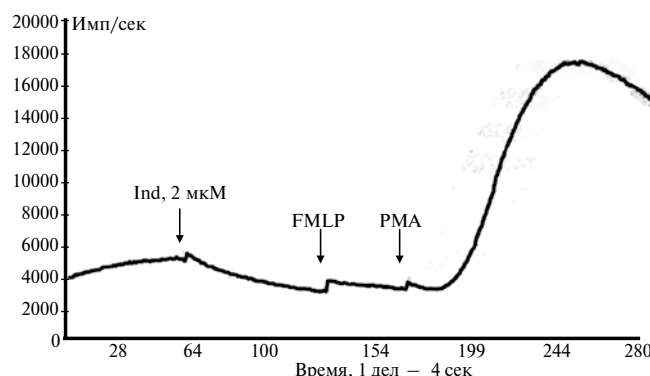


Рис. 5. Влияние индапамида на базальный уровень супероксид-анионов и их образование, индуцированное FMLP и РМА в пробе цельной крови пациента с СН.

Примечание: Ind – 2 мкМ; FMLP – 3 мкМ; РМА – 1 мкМ.

Аналогичные данные по концентрационной зависимости индапамида были получены на пробах цельной крови (рис. 3). Видно, что индапамид оказывал ингибиторные эффекты в более высоких концентрациях, чем в суспензиях нейтрофилов. На рисунке 4 показан типичный ответ на добавление индапамида к пробе цельной крови одного из пациентов. Индапамид в концентрации 2 мкМ снижал уровень радикалов кислорода, индуцированных добавлением FMLP и РМА, до исходных значений.

Индапамид эффективно снижал спонтанную хемилюминесценцию и амплитуду ответа на стандартные стимуляторы (рис. 5).

При проведении серии опытов в бесклеточной системе, в которой радикалы кислорода образуются в результате действия пероксида водорода на ионы железа с переменной валентностью, локализованные в гемоглобине, индапамид (10 мкМ) снижал уровень радикалов кислорода до базального значения (рис. 6).

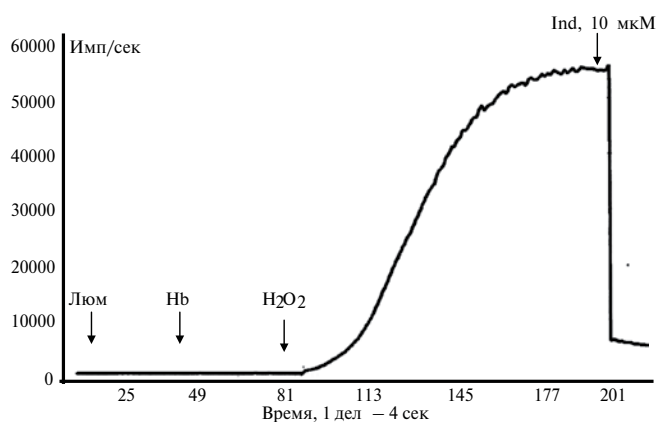


Рис. 6. Влияние индапамида на образование гидроксил-радикалов, индуцированное H_2O_2 в растворе Хенкса, к которому был добавлен люминол (Люм) и гемоглобин (Hb).

Примечание: Люм — люминол (50 мкМ); Hb — гемоглобин (0,1 мг); пероксид водорода H_2O_2 — 100 мкМ; Ind — 10 мкМ.

Обсуждение

Характерной особенностью фагоцитов крови практически всех пациентов с СН является наличие преактивированных (праймированных) фагоцитов, о чем свидетельствует «спонтанное» образование супероксид-анионов, наблюдаемое в первые минуты измерений. В состоянии покоя фагоциты крови не могут в выраженной степени подвергаться стимуляции, сопровождающейся секрецией протеолитических ферментов, больших количеств радикалов кислорода и освобождением других биологически высоко — активных соединений, способных вызывать повреждение клеток крови и сосудов. Физиологический смысл такого запрета, очевидно, обусловлен предупреждением цитотоксического воздействия стимулированных фагоцитов на свое микроокружение в кровеносном сосуде. При развитии воспаления в какой-либо ткани, включая сердце, фагоциты крови получают химические сигналы, которые возникают при гибели клеток. Такие сигналы активируют метаболизм фагоцитов, а также индуцируют экспрессию на их плазматической мембране молекул адгезии, что способствует торможению их перемещения с током крови и заканчивается фиксацией на поверхности эндотелиальных клеток сосудов в пораженной ткани. В это время осуществляется переход фагоцитов из состояния покоя в состояние преактивации (праймирования), что потенцирует последующий ответ фагоцитов на стимулирующие агенты в зоне воспаления. Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что в крови пациентов с СН находятся преактивированные фагоциты, которые морфологически не отличаются от покоящихся клеток. Наличие таких клеток, по-видимому, может выступать в качестве маркера воспаления в сердце при этой патологии.

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о том, что индапамид в низких концентра-

циях оказывает выраженный антиоксидантный эффект на образцы цельной крови и суспензии изолированных нейтрофилов у пациентов с СН. Характерным признаком СН является асептическое воспаление, которое обусловлено повреждением и некрозом клеток сердца вследствие оксидативного стресса, нарушения ионного гомеостаза и перегрузки кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} [2]. Асептическое воспаление находит свое отражение в увеличении в крови уровней провоспалительных цитокинов и возрастании количества провоспалительных клеток, среди которых важное значение имеют фагоциты крови — нейтрофилы и моноциты [5], поступающие в пораженную область миокарда. Фагоциты ответственны за удаление поврежденных и погибших клеток сердца, что создает благоприятные условия для последующей клеточной репарации и восстановления функциональной активности миокарда, а при инфаркте миокарда — за образование соединительно-тканного рубца. Однако неадекватный ответ фагоцитов на активацию вызывает генерацию больших количеств супероксид-анионов НАДФН-оксидазным ферментативным комплексом фагоцитов, что, наряду с секрецией протеолитических ферментов, неблагоприятно действует на высокочувствительные к оксидативному стрессу эндотелиальные клетки микрососудов и способствует нарушению потока крови [4, 5]. Экспериментально показано, что снижение уровня радикалов кислорода или подавление хемотаксиса и активности фагоцитов эффективно уменьшает повреждение клеток сердца [7, 8].

Диуретики являются основным классом препаратов, который используют для лечения пациентов с СН при появлении признаков застоя, причем при минимальных проявлениях рекомендуют начинать терапию с тиазидных или тиазидоподобных диуретиков [6]. Кроме того, показано, что диуретики являются одним из наиболее эффективных классов препаратов для предупреждения развития СН у пациентов с артериальной гипертензией [9]. Индапамид — тиазидоподобный диуретик, который оказывает выраженное антигипертензивное действие. Причем, кроме прямого салуретического эффекта, он обладает дополнительными видами активности, включая вазодилатирующее действие, расслабление гладких мышц артерий, уменьшение периферического сопротивления сосудов, уменьшение гипертрофии левого желудочка, снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией [10]. Показано также, что индапамид оказывает антиоксидантное действие как в модельных системах, так и в гомогенатах клеток: он вызывал элиминацию стабильных свободных радикалов дифенил-пикрилгидразина, снижал образование малонового диальдегида из липидных пероксидов в гомогенате мозга крыс, а также уменьшал окисление линоленовой кислоты в системе ксантин/ксантиноксидаза, генерирующей супероксид-анионы [11, 12]. Необходимо отметить, что антиоксидантной активностью

обладает тиазидоподобный диуретик индапамид и его метаболит 5-ОН индапамид, но не тиазидные диуретики [13]. Очевидно, что это может быть связано со структурными особенностями индапамида. В его молекулу входит остаток индола и одна сульфонамидная группа, но нет тиазидного кольца. Снижение уровня свободных радикалов под влиянием индапамида в эксперименте на гипертензивных крысах линии Dahl оказывало цитопротекторный эффект на клетки почек [14]. Показано, что у спонтанно гипертензивных крыс индапамид предупреждал развитие фиброза миокарда, но не влиял на активность NOS, а также экспрессию двух изоформ этого фермента — eNOS и iNOS в левом желудочке. По-видимому, защитное влияние индапамида в отношении фиброза связано с его антиоксидантными свойствами, но не с системой оксида азота [15].

Важно подчеркнуть, что действие низких концентраций индапамида на уровни радикалов кислорода в нашей работе было получено на провоспалительных

фагоцитах крови пациентов с СН, а не на лабораторных животных. В связи с этим можно предположить, что индапамид может оказывать противовоспалительное и антиоксидантное действие не только при СН, но и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Следует также отметить, что антиоксидантное действие индапамида может быть обусловлено его прямым взаимодействием с радикалами кислорода, о чем свидетельствуют результаты опытов в бесклеточной системе. Эти результаты хорошо согласуются с ранее полученными данными на других модельных системах *in vitro*, генерирующих радикалы кислорода: изолированных клетках и сердцах лабораторных животных, а также в опытах на лабораторных животных *in vivo* [9–15]. Такой эффект индапамида, по крайней мере, отчасти, может быть ответственен за уменьшение уровня супероксид — анионов в суспензиях нейтрофилов и образцах цельной крови пациентов с СН, подвергшихся воздействию стимуляторов.

Литература

- Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999; 79 (1): 215–62.
- Santos C.X.C., Anilkumar N., Zhang M., et al. Redox signaling in cardiac myocytes. *Free Radic Biol Med.* 2011; 50 (7): 777–93.
- Sirker A., Zhang M., Murdoch C. et al. Involvement of NADPH oxidases in cardiac remodeling and heart failure. *Am J Nephrol.* 2007; 27 (6): 649–60.
- Jordan J.E., Zhi-Qing Zhao, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 1999; 43, 860–78.
- Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61 (3): 481–97.
- National guidelines and OASN for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision) Heart failure. 2010; 11 (1): 3–62 Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) Сердечная Недостаточность. 2010; 11 (1): 3–62).
- Viswanathan G. Neutrophils and myocardial injury: Cause or Effect-That is the Question! *South. Med. J.* 2008; 101 (1): 7–8.
- Rashidi F., Rashidi A., Golmohamadi A., et al. Does absolute neutrophilia predict early congestive heart failure after acute myocardial infarction? A cross-sectional study. *South. Med. J.* 2008; 101 (1): 19–23.
- Sciarretta S., Palano F., Tocci G., et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011; 171 (5): 384–94.
- Waeber B., Rotaru C., Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13 (10): 1515–26.
- Uehara Y., Shirahase H., Nagata T., et al. Radical scavengers of indapamide in prostacyclin synthesis in rat smooth muscle cell. *Hypertension.* 1990; 15 (2): 216–24.
- Tamura A., Seto T., Fujii T. Antioxidant activity of indapamide and its metabolites. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1990; 38 (1): 255–7.
- Uehara Y., Kawabata Y., Shirahase H. et al. Oxygen radical scavengers and renal protection by indapamide diuretic in salt-induced hypertension of Dahl strain rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22, Suppl 6: S42–6.
- Vergely C., Walker M.K., Zeller M. et al. Antioxidant properties of indapamide, 5-OH indapamide and hydrochlorothiazide evaluated by oxygen-radical absorbing capacity and electron paramagnetic resonance. *Mol. Cell Biochem.* 1998; 178 (1–2): 151–5.
- Janega P., Kojsova S., Jendekova L. et al. Indapamide-Induced Prevention of Myocardial Fibrosis in Spontaneous Hypertension Rats Is Not Nitric Oxide-Related. *Physiol Res.* 2007; 56 (6): 825–8.

Indapamide effects on free oxygen radicals produced by blood phagocytes in patients with heart failure

Astashkin E. I., Glezer M. G., Petrov E. A., Sokolov I. N.

Aim. To study the effects of a thiazide-like diuretic indapamide (Ind) on the levels of free oxygen radicals generated by blood phagocytes and isolated neutrophils in patients with heart failure (HF).

Material and methods. Using whole blood samples and isolated neutrophils of 16 HF patients (NYHA Functional Class II–III), the generation of free oxygen radicals was examined with a chemiluminometer “Biotox-7”, in the presence of luminophores — lucigenin (30 mкM) and luminol (50 mкM). The standard stimulators of blood phagocytes and neutrophils were bacterial tripeptide (FMLP, 3 mкM) and phorbol ester (PMA, 1 mкM). The generation of superoxide anions (O_2^-) and hydroxyl radicals was continuously assessed by the number of impulses per second and presented as integral chemiluminescence (summary value for 10 minutes). Inhibiting effects of varied Ind concentrations were assessed by the decrease (%) in the peak stimulated luminescence. Antioxidant activity of Ind was studied in the cell-free medium generating hydroxyl radicals. Statistical analysis of the data was performed with the use of SigmaPlot software.

Results. At baseline, the blood of HF patients contained pre-activated (primed) phagocytes, as shown by the “spontaneous” production of superoxide anions due to neutrophil adhesion on cuvette walls. PMA markedly increased the production of oxygen

radicals. In the neutrophil suspension, Ind dose-dependently (0.5–2 mкM) reduced the peak PMA response levels of superoxide anions up to the baseline levels. Moreover, Ind demonstrated a similar effect in whole blood samples of HF patients. FMLP increased the production of oxygen radicals and potentiated the subsequent response of phagocytes to PMA. Ind (2 mкM), when added after FMLP and PMA, reduced the post-stimulation levels of superoxide anions up to baseline values. The initial exposure of blood samples to Ind decreased spontaneous generation of oxygen radicals and the magnitude of subsequent response to FMLP and PMA. Antioxidant effects of Ind were also observed in the cell-free medium, which suggests a direct interaction between Ind and oxygen radicals.

Conclusion. Low Ind concentrations provided a marked antioxidant effect, which could be clinically significant in the management of HF patients.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 43–47

Key words: heart failure, blood phagocytes, neutrophils, indapamide, antioxidant effect.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

СРАВНЕНИЕ ТЕРАПИИ ЗОФЕНОПРИЛОМ И РАМИПРИЛОМ В СОЧЕТАНИИ С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА – РЕЗУЛЬТАТЫ ЕВРОПЕЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ (SMILE-4)

Борджи К.¹, Амбросиони Е.¹, Ново С.², Винереану Д.³, Амбросио Дж.⁴ от имени Рабочей Группы исследования SMILE-4

Цель. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) широко используются для лечения пациентов с дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ). Одновременное назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) способно отрицательно влиять на эффективность ИАПФ. Выраженность этого отрицательного эффекта может варьировать для различных ИАПФ.

Взаимодействие между АСК и двумя различающимися по своим фармакологическим характеристикам ИАПФ (зофеноприлом и рамиприлом) может оказывать различное влияние на выживаемость кардиологических больных.

Методы. В данном европейском многоцентровом рандомизированном, двойном слепом исследовании IIIb фазы, выполненном в параллельных группах, сравнивалась безопасность и эффективность зофеноприла (60 мг/сут) и рамиприла (10 мг/сут) в сочетании с АСК (100 мг/сут) у пациентов с ДЛЖ (клинические признаки сердечной недостаточности либо фракция выброса левого желудочка <45%) после острого инфаркта миокарда (ОИМ). Основной комбинированной конечной точкой являлась частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитализации по сердечно-сосудистым причинам в течение 1 года.

Результаты. По результатам анализа данных в группах рандомизации (intention-to-treat), частота основной конечной точки была достоверно ниже в группе зофеноприла (n=365), чем в группе рамиприла (n=351) (отношение шансов (ОШ) 0,70; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,96; p=0,028), за счет меньшей частоты случаев госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,46–0,88; p=0,006). Показатели смертности в обеих группах терапии достоверно не различались (ОШ 1,51; 95% ДИ 0,70–

3,27; p=0,293). В течение годичного периода наблюдения не было отмечено достоверного снижения уровней артериального давления. На протяжении всего исследования наблюдалось продолжающееся снижение уровней N-терминальной фракции мозгового натрийуретического пропептида, без достоверных различий между группами лечения. Доля пациентов с ухудшением функции почек была сопоставимой в обеих группах терапии в течение всего исследования. Показатели безопасности лечения были сходными в обеих группах.

Заключение. У пациентов с ДЛЖ после ОИМ эффективность зофеноприла в сочетании с АСК превосходила таковую для комбинации рамиприла и АСК. Данные результаты имеют важное клиническое значение для выбора ИАПФ при лечении больных с ДЛЖ либо клинически выраженной сердечной недостаточностью.

Адаптированный перевод из журнала

Clinical Cardiology 2012; in press doi: 10.1002/clc.22017

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 48-55

¹Отделение терапии, поликлиника S. Orsola, Университет Болоньи, Болонья, Италия; ²Отделение кардиологии, Университет Палермо, Палермо, Италия; ³Отделение кардиологии, Университетская и скорпомощная больница, Бухарест, Румыния; ⁴Отделение кардиологии, Университет Перуджи, Перуджа, Италия.

Введение

Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) широко применяется для лечения больных с сочетанием сердечной недостаточности и коронарной болезни сердца [1]. В то же время, безопасность этой лекарственной комбинации вызывает определенные сомнения, поскольку оба ее компонента влияют на простагландин-медируемые патогенетические механизмы [2]. Вплоть до настоящего времени остается открытым вопрос о возможном нежелательном совместном действии АСК и ИАПФ на выживаемость кардиологических больных [1, 3–6]. Результаты ряда мета-анализов позволяют предположить, что взаимодействие двух препаратов носит антагонистический характер и приводит к ослаблению положительного влияния ИАПФ на показатели заболеваемости и смертности [7, 8].

Различия результатов исследований, изучающих эффекты комбинированной терапии ИАПФ и АСК, преимущественно носят ретроспективный (post hoc) характер и обусловлены отличиями в дизайне, выборе параметров эффективности, характеристиках участников исследования, критериях включения, типе и дозировке назначаемых препаратов [2]. Кроме того, степень взаимодействия с АСК может зависеть

от фармакологического профиля того или иного ИАПФ [9–12]. С учетом противоречивости доступных в настоящее время данных, в современных рекомендациях подчеркивается необходимость проведения новых проспективных исследований комбинированной терапии ИАПФ и АСК [13, 14].

Целью данного проспективного, двойного слепого рандомизированного исследования в параллельных группах было изучение эффективности и безопасности раннего назначения ИАПФ – зофеноприла либо рамиприла – в комбинации с АСК у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), осложненным систолической дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ).

Методы

Участники исследования

В исследование включались мужчины и не беременные женщины в возрасте 18–85 лет с подтвержденным диагнозом инфаркта миокарда (с подъемом сегмента ST либо без подъема ST), который развился в течение предшествующих 24 часов. Терапия ОИМ могла включать тромболитический и/или консервативное медикаментозное лечение, но не первичную чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА). Критериями включения также явля-

лись клинические либо эхокардиографические признаки ДЛЖ: класс Killip >1, патологический III тон либо рентгенологические признаки застоя в сосудах малого круга кровообращения, и/или фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <45%. Протокол исследования был впоследствии изменен, допуская включение пациентов после ЧТКА или аортокоронарного шунтирования. Эти пациенты составляли большинство потенциальных участников исследования.

Основными критериями исключения были: тяжелая гипотензия (систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст.), стеноз почечных артерий в анамнезе, выраженная патология сердечных клапанов, ранее начатое лечение ИАПФ, блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА) либо АСК, повышенная чувствительность к этим препаратам, перенесенный в предшествующие 3 месяца мозговой инсульт, почечная недостаточность (креатинин сыворотки >2,5 мг/дл), выраженное нарушение функции печени (сывороточные уровни трансаминаз в 3 раза выше верхней границы нормы), гематологические заболевания и другая клинически значимая сопутствующая патология. Антикоагулянтная терапия допускалась лишь в острой фазе инфаркта.

Дизайн исследования

В данное рандомизированное, двойное слепое исследование IIb фазы, выполненное в параллельных группах, вошли пациенты с ОИМ и ДЛЖ. Исследование было выполнено на базе 79 клинических центров в 8 странах Европы. Координаторами исследования являлись сотрудники кафедры внутренних болезней Университета Болоньи (Италия). Исследование было выполнено в соответствии с Руководством по надлежащей клинической практике и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами каждого участвующего центра. Перед включением в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Протокол исследования

Соответствующие критериям включения пациенты начинали исследование с 4-дневной открытой фазы терапии постепенно увеличивающимися дозами зофеноприла. Необходимость этой фазы была обусловлена этическими и регуляторными требованиями, с учетом ранее полученных данных об эффективности и безопасности зофеноприла у больных с передним ОИМ [15]. В первый и второй дни пациенты получали 7,5 мг зофеноприла два раза в сутки, а также 100 мг АСК однократно вечером. В третий и четвертый дни доза зофеноприла удваивалась (15 мг два раза в сутки), но доза АСК оставалась прежней. В пятый день больные рандомизировались (1:1,

с использованием единого компьютерного листа рандомизации) в отношении 12-месячной двойной слепой терапии зофеноприлом (30 мг два раза в сутки) и АСК (100 мг один раз в сутки), либо рамиприлом (5 мг два раза в сутки) и АСК (100 мг один раз в сутки). Первоначально дизайн исследования предполагал 4 варианта терапии, с использованием 2 различных доз АСК (100 и 325 мг один раз в сутки). Пациентам после первичной ЧТКА, принимавшим клопидогрель, не могли назначаться высокие дозы аспирина, согласно клиническим рекомендациям и результатам недавно выполненных исследований [16, 17]. По этой причине протокол исследования был изменен и более не предусматривал приема АСК в дозе 325 мг. Данная поправка к протоколу была одобрена этическими комитетами участвующих центров в апреле 2005 г. Ни одному из пациентов, включенных до апреля 2005 г., не была назначена АСК в дозе 325 мг.

Первый пациент был включен в исследование в марте 2005 г. Последний пациент завершил исследование в июле 2009 г. Таблетки зофеноприла и рамиприла для перорального приема не отличались по внешнему виду (метод overencapsulation). При развитии тяжелой гипотензии (САД <90 мм рт. ст.) либо иного клинически значимого нежелательного явления, терапия прекращалась, и пациент выбывал из исследования. Изучаемые препараты назначались совместно со стандартной рекомендуемой терапией ОИМ (за исключением иных ИАПФ, БРА, иных антиагрегантов, клопидогреля или тиклопидина). Сопутствующая долгосрочная антикоагулянтная терапия допускалась в острой фазе ИМ, по специальным показаниям, а также у больных, завершивших исследование. Пациенты обследовались при включении в исследование (первый клинический визит), при рандомизации (второй визит, через 5 дней после включения), а также спустя 1, 6 и 12 месяцев (третий, четвертый и пятый клинический визиты, соответственно). Уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений измерялись на каждом визите до утреннего приема препаратов и при подозрении на гипотензию. Физикальное обследование, электрокардиография в 12 стандартных отведениях и лабораторное обследование (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи) выполнялись на первом клиническом визите. Лабораторное обследование повторялось на втором визите и по окончании исследования. Кроме того, на каждом визите выполнялись эхокардиография, анализ крови (централизованное определение уровней N-терминальной фракции мозгового натрийуретического пропептида, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)), оценка тяжести сопутствующей патологии, наличия побочных эффектов, сопутствующей медикаментозной терапии и приверженности приему изучаемых препаратов.

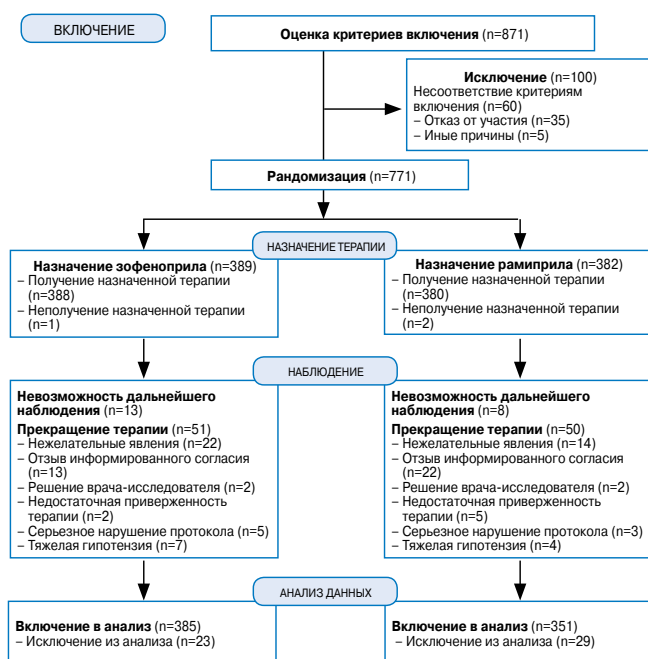


Рис. 1. Схема исследования. В анализ вошли данные больных, которые получили, как минимум, одну дозу изучаемых препаратов, и у которых показатели эффективности определялись, как минимум, однократно, даже в случае последующего нарушения протокола (анализ в группах рандомизации, intention-to-treat).

Статистический анализ

Основной комбинированной конечной точкой была сравнительная годовая частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (застойная сердечная недостаточность, ОИМ, стенокардия, снижение ФВЛЖ на >15%) в группах зофеноприла и рамиприла. Дополнительными конечными точками были: частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, динамика показателей ФВЛЖ, плазменных уровней NT-proBNP и уровней артериального давления, общая частота не сердечно-сосудистых нежелательных явлений, тяжелой гипотензии и нарушения функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Cockcroft-Gault, на >15%). Основная и дополнительные конечные точки верифицировались независимым комитетом по оценке конечных точек и безопасности при непосредственном анализе медицинской документации слепым методом. Статистическая обработка и анализ данных выполнялись под руководством координаторов исследования.

В исследование планировалось включить 896 пациентов (448 в каждой группе терапии). Ожидаемая годовая частота клинических исходов составляла 15% для зофеноприла и 25% — для рамиприла. Размер выборки рассчитывался с помощью двустороннего теста хи-квадрат, для статистической силы

исследования 90% и уровня статистической значимости 5%. При частоте выбывания из исследования 25%, минимальное число участников с пригодными для анализа данными составляло 672 (336 в каждой группе терапии). Для зофеноприла ожидаемая частота клинических исходов основывалась на данных исследования SMILE-1 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation group-1), в котором 6-недельная частота основных сердечно-сосудистых событий у 772 больных составила 10% [15]. Для рамиприла расчет ожидаемой частоты клинических исходов был основан на данных исследования AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), в котором 86% из 1104 участников принимали рамиприл 5 мг два раза в сутки, и частота клинических событий составила 28% [18].

Оценка конечных точек, отражающих эффективность терапии, выполнялась в группах рандомизации (intention-to-treat), т.е. у пациентов, которые получили, как минимум, одну дозу изучаемого препарата и у которых показатели эффективности определялись как минимум однократно, даже в случае последующего нарушения протокола или преждевременного прекращения участия в исследовании.

Исходные характеристики пациентов в группах зофеноприла и рамиприла сравнивались с помощью критерия хи-квадрат для категориальных переменных и *t*-критерия Стьюдента для непрерывных переменных. Различия показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности между группами терапии сравнивались с использованием модели логистической регрессии, путем расчета отношения шансов (ОШ) и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ). С целью учета возможного влияния факторов-конфаундеров, выполнялась стандартизация по возрасту, полу, уровням СКФ, NT-proBNP и частоты сердечных сокращений, классу по Killip, выполнению реваскуляризации, наличию сахарного диабета, метаболического синдрома, гиперхолестеринемии, снижению уровней липопротеидов высокой плотности и подъема сегмента ST. Межгрупповые сравнения выполнялись с использованием критериев хи-квадрат и Мантеля-Гензеля. Сравнение кривых Каплана-Майера, отражающих время до регистрации того или иного клинического исхода, выполнялось с помощью лог-рангового теста.

Все значения *p* рассчитывались для двусторонних сравнений. Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В целом, в исследование был включен 871 пациент. Рандомизация была выполнена у 771 больного (389 в группе зофеноприла и 382 в группе рамиприла) (рис. 1). Среди рандомизированных участников

Таблица 1

**Исходные демографические
и клинические характеристики пациентов в группах
рандомизации (N=716)**

Признаки	Группа зофеноприла (n=365)	Группа рамиприла (n=351)
Средний возраст ± СО, лет	61±11	61±11
Пол, n (%)		
мужчины	268 (73)	276 (79)
женщины	97 (27)	75 (21)
Средний ИМТ ± СО, кг/м ²	28±4	28±4
Сахарный диабет, n (%)	68 (19)	63 (18)
Леченная гиперхолестеринемия, n (%)	68 (19)	72 (21)
Леченная гипертензия, n (%)	237 (65)	200 (57)
Сопутствующая терапия, n (%)		
ингибиторы АПФ	13 (4)	3 (1)
блокаторы рецепторов ангиотензина II	4 (1)	1 (1)
β-блокаторы	199 (55)	177 (50)
α-блокаторы	24 (7)	28 (8)
антагонисты кальция	8 (2)	13 (4)
диуретики	73 (20)	74 (21)
дигоксин	-	3 (1)
нитраты	128 (35)	117 (33)
антиаритмические средства	14 (4)	9 (3)
статины	217 (59)	200 (57)
иные гиполлипидемические средства	15 (4)	17 (5)
иные сердечно-сосудистые средства	47 (13)	32 (9)
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (2)	2 (1)
Окклюзионное поражение периферических артерий, n (%)	17 (5)	18 (5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	72 (20)	61 (18)
Стенокардия, n (%)	140 (39)	123 (35)
ЧТКА в анамнезе, n (%)	26 (7)	13 (4)
АКШ в анамнезе, n (%)	6 (2)	6 (2)
Застойная сердечная недостаточность, n (%)	24 (7)	25 (7)
Класс по Killip при поступлении, n (%)		
I	116 (31)	120 (34)
II–IV	249 (69)	231 (66)
Локализация инфаркта (%)		
передняя	198 (54)	185 (53)
задняя	33 (9)	21 (6)
латеральная	26 (7)	26 (7)
заднее-нижняя	67 (18)	70 (20)
иная	40 (11)	49 (14)
ЧТКА на этапе включения, n (%)	115 (32)	109 (31)
Тромболизис на этапе включения, n (%)	141 (39)	134 (38)
Характер тромболитической терапии, n (%)		
стрептокиназа	56 (15)	60 (17)
альтеплаза	22 (6)	18 (5)
тенектеплаза	42 (12)	36 (10)
ретеплаза	9 (2)	6 (2)
иное	12 (3)	14 (4)
Средняя СКФ ± СО, мл/мин	85±32	89±34
Медианный уровень NT-proBNP (25–95-й процентиля), пг/мл	1118 (448–2514)	1114 (521–2342)
Средняя ФВЛЖ ± СО, %	42±8	43±7
ФВЛЖ ≤40%, n (%)	151 (41)	111 (32)
Среднее САД ± СО, мм рт. ст.	139±24	140±24
Среднее ДАД ± СО, мм рт. ст.	83±14	83±13
Средняя ЧСС ± СО, уд/мин	81±17	79±16

Сокращения: АКШ – аортокоронарное шунтирование; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault); СО – стандартное отклонение; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide – N-терминальная фракция мозгового натрийуретического пропептида.

64 больных из группы зофеноприла (17%) и 58 пациентов из группы рамиприла (15%) досрочно прекратили участие в исследовании. Таким образом, доля выбывших участников была менее ожидаемой (25%). Число пациентов, которые могли быть включены в анализ данных в группах рандомизации (intention-to-treat), составило 716: 365 больных получали зофеноприл (60 мг/сут), и 351 больной принимал рамиприл (10 мг/сут). Приверженность терапии (прием ≥75% назначаемой дозы препарата) была высокой и сопоставимой в группах лечения (96% для зофеноприла, 96% для рамиприла, 97% для зофеноприла и АСК, 96% для рамиприла и АСК).

Группы рандомизации не различались по исходным демографическим и клиническим характеристикам за исключением доли пациентов с гипертензией ($p=0,033$), ЧТКА в анамнезе ($p=0,044$) и ФВЛЖ <40% ($p=0,009$) (табл. 1).

Основная конечная точка

В течение 12 месяцев двойной слепой рандомизированной терапии число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитализации по сердечно-сосудистым причинам составило 128 в группе рамиприла ($n=351$; 37%) и 105 в группе зофеноприла ($n=365$; 29%) (рис. 2 А). Лечение зофеноприлом ассоциировалось со статистически значимым ($p=0,028$) снижением частоты комбинированной конечной точки на 30% (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,51–0,96). Этот показатель существенно не изменился после стандартизации (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,49–0,95; $p=0,024$). Распределение частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий по группам рандомизации представлено в таблице 2.

Дополнительные конечные точки

Частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам у больных, принимавших зофеноприл (88/365, 24%), была на 35% ниже, чем у пациентов из группы рамиприла (117/351, 33%). Это различие было статистически значимым (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,46–0,88; $p=0,006$) (рис. 2 В). Стандартизованное ОШ составило 0,65 (95% ДИ 0,46–0,91; $p=0,012$).

Кумулятивная частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин в течение одного года наблюдения достоверно не различалась для групп рамиприла (11 случаев, 3%) и зофеноприла (17 случаев, 5%) (ОШ 1,51; 95% ДИ 0,70–3,27; $p=0,293$). Стандартизованный риск сердечно-сосудистой смерти был несколько ниже, чем не стандартизованный (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,51–2,70; $p=0,704$).

Исходные уровни САД и диастолического артериального давления (ДАД) снизились в обеих группах терапии, составив к концу исследования $126,1\pm16,5/75,4\pm9,9$ мм рт. ст. в группе зофеноприла и $125,6\pm14,0/75,0\pm9,0$ мм рт. ст. в группе рамиприла

Таблица 2

Абсолютная и относительная (%) частота причин сердечно-сосудистой смерти и потребовавших госпитализации основных сердечно-сосудистых событий в группах рандомизации (N=716)

	Группа зофеноприла (n=365), N (%)	Группа рамиприла (n=351), N (%)
Сердечно-сосудистая смерть		
Застойная сердечная недостаточность	4 (1,1)	2 (0,6)
Острый инфаркт миокарда	6 (1,6)	1 (0,3)
Внезапная смерть	6 (1,6)	6 (1,7)
Разрыв миокарда	1 (0,3)	1 (0,3)
Инсульт	-	1 (0,3)
Все причины	17 (4,7)	11 (3,1)
Основные сердечно-сосудистые события, потребовавшие госпитализации		
Застойная сердечная недостаточность	4 (1,1)	7 (2,0)
Острый инфаркт миокарда	13 (3,6)	16 (4,6)
Стенокардия	20 (5,5)	22 (6,3)
Снижение фракции выброса левого желудочка на >15%	15 (4,1)	28 (8,0)
Реваскуляризация	25 (6,8)	32 (9,1)
Иные причины	11 (3,0)	12 (3,4)
Все причины	88 (24,1)	117 (33,3)

($p=0,685$ и $0,604$, соответственно). Уровни NT-proBNP снижались на протяжении всего периода наблюдения, и по окончании исследования достоверно не различались ($p=0,465$) между группами зофеноприла (медиана и 25–95-й процентиля 264 и 98,5–677,0 пг/мл, соответственно) и рамиприла (189,0 и 77,5–459,8 пг/мл, соответственно). Улучшение показателей ФВЛЖ (увеличение на $\geq 5\%$) к концу исследования наблюдалось у 65% больных, принимавших зофеноприл и у 65% получавших рамиприл ($p=0,862$). Доля участников с ухудшением функции почек была сопоставимой в группах зофеноприла и рамиприла (20% и 23%, соответственно; $p=0,452$).

На протяжении периода наблюдения 96% больных из группы зофеноприла и 94% пациентов из группы рамиприла принимали дополнительные сердечно-сосудистые лекарственные средства. Наиболее часто принимаемыми препаратами были гиплипидемические средства (88% и 90%, соответственно), за которыми следовали β -блокаторы (76% и 72%), нитраты (55% и 54%), диуретики (44% и 40%), антагонисты кальция (13% и 11%), антиаритмические средства (7% и 8%), БРА (4% и 3%), сердечные гликозиды (3% и 2%), а также иные сердечно-сосудистые лекарственные средства (28% и 26%, соответственно).

Безопасность

Оценка частоты не сердечно-сосудистых нежелательных явлений была выполнена у 768 пациентов (388 из группы зофеноприла и 380 из группы рамиприла).

В целом, 352 больных (46%) сообщили о развитии 784 нежелательных явлений (180 пациентов и 395 нежелательных явлений в группе зофеноприла, 172 пациента и 389 нежелательных явлений в группе рамиприла). Большинство нежелательных явлений были слабо или умеренно выраженными (83%); 44% были расценены как серьезные. Сто двадцать восемь больных (17%) досрочно прекратили участие в исследовании вследствие развития нежелательных явлений (66 в группе зофеноприла и 62 в группе рамиприла).

У 43 больных развились нежелательные явления ($n=48$), расцененные как связанные с приемом изучаемых препаратов. Наиболее частыми из этих нежелательных явлений были кашель, гипотензия, астения и головокружение. Случаи желудочно-кишечного кровотечения либо язвенного поражения желудочно-кишечного тракта вследствие сопутствующего приема АСК, были зарегистрированы у 6 пациентов.

Группы лечения достоверно не различались по частоте и характеру не сердечно-сосудистых нежелательных явлений.

Обсуждение

Согласно результатам данного исследования, зофеноприл достоверно более эффективен, чем рамиприл, в отношении снижения годичного риска смерти либо госпитализации. Этот положительный эффект преимущественно обусловлен снижением частоты госпитализации по сердечно-сосудистым причинам; риск смерти от сердечно-сосудистых причин был сходным в обеих группах терапии.

Следует отметить, что снижение риска основных сердечно-сосудистых событий в исследовании SMILE-4, в котором ИАПФ назначались совместно с АСК, было сопоставимым со снижением риска, отмеченным в ранее выполненных исследованиях SMILE. В частности, по сравнению с 1956 участниками из группы контроля, среди 1942 получавших зофеноприл пациентов снижение риска основных сердечно-сосудистых событий при раннем назначении зофеноприла достигало 29% (30% в исследовании SMILE-4) [15, 19, 20].

Эффективность рамиприла была ранее изучена в проспективном исследовании AIRE [18], включавшем 2006 пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного ОИМ. На 2–9-й день от развития ОИМ больным назначались рамиприл либо плацебо; средняя продолжительность терапии составила 15 месяцев. По окончании периода наблюдения приблизительно 86% больных принимали рамиприл в дозе 5 мг два раза в сутки. Среди пациентов, рандомизированных в группу рамиприла, показатели общей смертности и частоты основных сердечно-сосудистых событий были на 27% и 19%, соответственно, ниже, чем

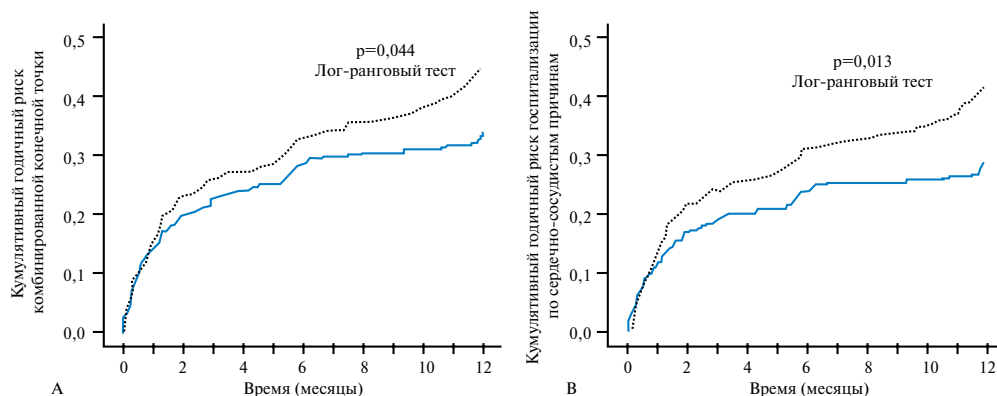


Рис. 2. Частота основной комбинированной конечной точки (случаи смерти от сердечно-сосудистых причин либо госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, включая застойную сердечную недостаточность, острый инфаркт миокарда, стенокардию либо снижение фракции выброса левого желудочка на >15%) (А) и случаев госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (В) на фоне годичной терапии зофеноприлом и ацетилсалициловой кислотой (АСК) (непрерывные линии; n=365), либо рамиприлом и АСК (пунктирные линии; n=351). Представлены результаты анализа данных в группах рандомизации (intention-to-treat). Значения p представлены для лог-рангового теста.

в группе плацебо. По окончании исследования относительный риск смерти у получавших рамиприл больных был на 37% ниже, чем в группе плацебо. Среди пациентов, принимавших рамиприл и аспирин на этапе рандомизации, этот риск был ниже на 22%. К сожалению, различия между двумя подгруппами терапии не достигали статистической значимости. Это было обусловлено относительно небольшой долей участников, не принимавших аспирин на этапе рандомизации (22%), а также допустимой, но не учитывавшейся при анализе данных возможностью приема аспирина после рандомизации.

Вплоть до настоящего времени остается открытым вопрос о возможном отрицательном влиянии аспирина на эффективность ИАПФ у пациентов с коронарной болезнью сердца или сердечной недостаточностью [2, 5]. Большинство ранее выполненных исследований представляли собой ретроспективный анализ данных либо использовали «мягкие» (гемодинамические) конечные точки. За исключением одного тщательно спланированного и выполненного мета-анализа [7] и обобщенного анализа данных 3 крупных рандомизированных клинических испытаний [8], ранее выполненные исследования не предоставили убедительных доказательств клинически значимого взаимодействия ИАПФ и аспирина, либо оснований для противопоказания совместного назначения этих препаратов [1, 3, 6, 7, 21]. По-видимому, различия в клинической эффективности тех или иных ИАПФ в сочетании с АСК обусловлены различиями фармакологических свойств отдельных представителей класса ИАПФ. Согласно экспериментальным данным, полученным на лабораторных животных, сульфгидрильные ИАПФ (например, каптоприл и зофеноприл) сохраняют кардио- и вазопроективный эффект даже в присутствии ингибиторов циклооксигеназы [9, 12]. В то же время, для эналаприла [9], рамиприла [10, 11] и лизиноприла [22]

не было отмечено аналогичного сохранения протективного эффекта. Кроме того, непосредственное сравнение зофеноприла и рамиприла продемонстрировало, что у получавших зофеноприлат животных было в меньшей степени выражено накопление брадикинина и простагландинов в легочной ткани [23, 24]. Таким образом, кардиопротективное действие сульфгидрильных ИАПФ может быть лишь частично связано с простагландин-медируемым механизмом, на который влияют индометацин и АСК. Это предположение подтверждают результаты исследования VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) [19, 25], в котором годовая частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин в группе каптоприла (25%) была сопоставимой с частотой основной конечной точки в нашем исследовании (29%). В исследовании VALIANT 92% участников принимали аспирин либо иные антиагреганты [26].

В нашем исследовании частота нежелательных явлений была сопоставимой в группах зофеноприла и рамиприла. Профиль переносимости обоих препаратов был сходным с таковым в ранее выполненных клинических исследованиях у пациентов после ОИМ [15, 18].

Следует отметить, что наше исследование имело целый ряд ограничений. Прежде всего, доза АСК (100 мг один раз в сутки) могла быть недостаточной для обнаружения явного положительного эффекта либо для подтверждения лекарственного взаимодействия между АСК и ИАПФ. В то же время известно, что минимальная эффективная и безопасная суточная доза аспирина, используемая для долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, составляет 75–100 мг [16, 26]. Назначение более высокой дозы АСК не представлялось возможным, поскольку пациенты после ЧТКА могли дополнительно получать клопидогрель или тиклопидин. С учетом имеющейся дока-

зательной базы и в согласии с современными клиническими рекомендациями, при одновременном приеме этих препаратов нежелательно назначение аспирина в дозе более 100 мг/сут [16, 17]. Во-вторых, нельзя исключить возможность того, что при использовании более низких или более высоких доз АСК (например, 75 мг или 300 мг) могли быть получены иные результаты в отношении влияния изучаемых препаратов на частоту развития конечных точек. В-третьих, на этапе включения в исследование ЧТКА или тромболизис были выполнены у приблизительно одной трети пациентов. Тем не менее, одинаковое распределение этих больных по группам рандомизации сводило к минимуму вероятность систематической ошибки. В-четвертых, преимущества терапии зофеноприлом, по сравнению с рамиприлом, могли быть частично обусловлены тем фактом, что на этапе включения все пациенты получали зофеноприл. Следует подчеркнуть, что исходное назначение зофеноприла всем участникам было этически обоснованным, поскольку ранее полученные результаты исследований SMILE убедительно продемонстрировали улучшение прогноза при назначении зофеноприла в ранней фазе ОИМ; для рамиприла аналогичных результатов получено не было [15, 18]. В-пятых, снижение частоты основной комбинированной конечной точки хотя и было статистически значимым, но преимущественно объяснялось снижением частоты случаев госпитализации на 35% в группе зофеноприла. Показатели смертности в обеих группах лечения достоверно не различались, по-видимому, вследствие относительно короткого периода наблюдения. В-шестых, исходное распределение ряда прогностически важных факторов различалось в группах зофеноприла и рамиприла. Тем не менее, стандартизация по этим признакам существенно не повлияла на результаты логистического регрессионного анализа. В-седьмых, мы не оценивали показатели функции тромбоцитов и не изучали возможные фармакологические механизмы, лежащие в основе взаимодействия АСК и ИАПФ. Изучение этих вопро-

сов, не входившее в наши задачи, должно стать предметом будущих исследований. Наконец, важно отметить, что в нашем исследовании отсутствовала группа контроля, получавшая ИАПФ без АСК, а также группа контроля, не получавшая активного лечения.

Заключение

Согласно результатам исследования SMILE-4, АСК может в различной степени влиять на клиническую эффективность отдельных представителей класса ИАПФ. В частности, зофеноприл более эффективно, чем рамиприл, снижал риск основных сердечно-сосудистых событий в течение годичного периода наблюдения.

Благодарность

Авторы выражают благодарность д-ру Stefano Omboni за неоценимый вклад в подготовку данной рукописи.

Регистрационные данные исследования: код EudraCT 2004–001150–88 (www.clinicaltrialsregister.eu); код Итальянского Министерства здравоохранения: GUID OTT_III_2004_001 (<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>).

Данная научная работа была выполнена при поддержке Menarini International Operations Luxembourg S.A., Laboratori Guidotti S.p.A. и Istituto Lusofarmaco d'Italia S.p.A., в виде неограниченного исследовательского гранта. Спонсоры не комментировали и не оказывали влияния на методы исследования, протокол, анализ данных и отчет о проведении исследования.

Д-р Claudio Borghi является акционером компаний Abbott USA и BMS USA. Он также предоставлял консультационные услуги компаниям Boehringer Ingelheim и Menarini International.

Авторы заявляют об отсутствии иных источников финансирования, финансовых отношений либо конфликта интересов.

Приложение: Рабочая Группа исследования SMILE-4

Координаторы

E. Ambrosioni (Bologna), C. Borghi (Bologna)

Клинические центры, принимавшие участие в исследовании

Греция: Dimitrios Alexopolulus, Ioannis Nanis; Италия: Marco Agrusta, Antonio Barsotti, Serena Bergerone, Luigi Caliendo, Pio Caso, Antonio Castello, Domenico Cianflone, Tommaso Cipolla, Gaetano De Ferrari, Giuseppe De Nittis, Livio Dei Cas, Paolo Di Pasquale, Rosario Evola, Luciano Fattore, Raffaele Ferrante, Antonio Fiscella, Achille Gaspardone,

Giuseppe Ielasi, Niccolò Marchionni, Giancarlo Marenzi, Filippo Marte, Federico Miccoli, Patrizia Noussan, Salvatore Novo, Mario Orlandi, Giancarlo Piovaccari, Maurizio Porcu, Patrizia Presbitero, Antonio Raviele, Emiliano Renaldini, Jorge Uriarte Salerno, Giovanni Storti, Corrado Tamburino, Pierfranco Terrosu, Roberto Testa, Rita Trincherio, Bernardino Tuccillo, Ludovico Vasquez, Giovanni Quinto Villani; Португалия: Mario Garcia Alvés, Aurora Andrade, Silva Cardoso, José Ilidio Moreira; Румыния: Georgescu Catalina Arsenescu, Mircea Cinteza, Maria Dorobantu, Dominic Ionescu, Ioan

Manitiu, Florin Ortan, Calin Pop, Mariana Radoi, Dragos Vinereanu; Россия: Yuriy Alexandrovich Vasyuk, Victor Avenirovitch Kostenko, Yuriy Borisovich Karpov, Vira Iosifovna Tseluiko, Abram Lvovich Syrkin, Boris Mikhailovich Goloschekin, Evgeniy Mikhaylovich Nifontov, Sergey Nikolaevich Tereschenko, Natalia Nikolaevna Burova, Konstantin Nikolayevich Zrazhevsky, Grigory Pavlovich Arutuynov, Valentin Sergeevich Moiseev, Leonid Victorovich Rudenko, Alexander Yurievich Vishnevsky; Испания: Diaz De La Yera, Fernández Romero; Турция: Cevat Kirma, Kayikcioglu Meral, Abdurrahman Oğuzhan, Dilek Ural

Komsuoglu; Украина: Olena Ankindinovna Koval, Alexan Nikolaevich Parkhomenko, Igor Petrovich Vakalyuk, Mykola Tihonovich Vatutin, Valerii Vladimirovich Batushkin.

Независимый комитет по оценке конечных точек и безопасности

G. Ambrosio (Perugia), A. Mugelli (Florence), F. Mascagni (Florence)

Статистик

G. Boissard (Milan)

Литература

- Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al.; ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*. 2002; 360:1037–1043.
- Mahe I, Meune C, Diemer M, et al. Interaction between aspirin and ACE inhibitors in patients with heart failure. *Drug Saf*. 2001; 24:167–182.
- Olson KL. Combined aspirin/ACE inhibitor treatment for CHF. *Ann Pharmacother*. 2001; 35:1653–1658.
- Cleland JG. Is aspirin "the weakest link" in cardiovascular prophylaxis? The surprising lack of evidence supporting the use of aspirin for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002; 44:275–292.
- Stys T, Lawson WE, Smaldone GC, et al. Does aspirin attenuate the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure? *Arch Intern Med*. 2000; 160:1409–1413.
- Harjai KJ, Solis S, Prasad A, et al. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. *Int J Cardiol*. 2003; 88:207–214.
- Takkouche B, Etminan M, Caamano F, et al. Interaction between aspirin and ACE Inhibitors: resolving discrepancies using a metaanalysis. *Drug Saf*. 2002; 25:373–378.
- Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006; 368:581–588.
- Przyklenk K, Kloner RA. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J*. 1991; 121:1319–1330.
- Ehring T, Baumgart D, Krajcar M, et al. Attenuation of myocardial stunning by the ACE inhibitor ramiprilat through a signal cascade of bradykinin and prostaglandins but not nitric oxide. *Circulation*. 1994; 90:1368–1385.
- Jin ZQ, Chen X. Pretreatment with ramiprilat induces cardioprotection against free radical injury in guinea-pig isolated heart: involvement of bradykinin, protein kinase C and prostaglandins. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27:257–262.
- Zhu BQ, Sievers RE, Browne AE, et al. Comparative effects of aspirin with ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker on myocardial infarction and vascular function. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003; 4:31–37.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008; 29:2388–2442.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: e1–e90.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995; 332:80–85.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25:166–181.
- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003; 108:1682–1687.
- Patrono C. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993; 342:821–828.
- Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Longterm Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Longterm Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J*. 2003; 145:80–87.
- Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Longterm Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J*. 2007; 153:445.e7–e14.
- Guazzi M, Brambilla R, Reina G, et al. Aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor coadministration and mortality in patients with heart failure: a dose-related adverse effect of aspirin. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1574–1579.
- Dubey K, Balani DK, Tripathi CB, et al. Adverse interactions of rofecoxib with lisinopril in spontaneously hypertensive rats. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005; 43:361–373.
- Cialdai C, Giuliani S, Valenti C, et al. Differences between zofenopril and ramipril, two ACE inhibitors, on cough induced by citric acid in guinea pigs: role of bradykinin and PGE2. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2010; 382:455–461.
- Mutolo D, Bongianini F, Evangelista S, et al. Effects of zofenopril and ramipril on cough reflex responses in anesthetized and awake rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010; 15:384–392.
- White HD, Aylward PE, Huang Z, et al.; VALIANT Investigators. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation*. 2005; 112:3391–3399.
- Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005; 353:2373–2383.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ОЛМЕСАРТАНА ПРИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Горохова С. Г., Ряженев В. В.

Проведен фармакоэкономический анализ стратегий лечения артериальной гипертензии различными блокаторами рецепторов ангиотензина-1. Используя метод моделирования, на 1-м этапе работы оценивали соотношение «затраты-эффективность» у пациентов с умеренной АГ, получающих олмесартан, лозартан или валсартан, на 2-м этапе – то же у пациентов с умеренной АГ и с сопутствующими сахарным диабетом и почечной недостаточностью. Выявлены клинико-экономические преимущества олмесартана по сравнению с лозартаном и валсартаном. Показатель «затраты-эффективность» был наименьшим при лечении олмесартаном как умеренной АГ, так и при АГ с диабетом и почечной недостаточностью. Это обосновывает доминирующее положение олмесартана при выборе стратегии фармакотерапии артериальной гипертензии блокаторами рецепторов ангиотензина-1 с клинической и фармакоэкономической точек зрения.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 56-61

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, артериальная гипертензия, «затраты-эффективность», олмесартан, лозартан, валсартан.

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Горохова С. Г. – д. м. н., кафедра семейной медицины, Ряженев В. В. * – к. ф. н., кафедра фармакологии и фармацевтической технологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 5052568@mail.ru

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АТ – ангиотензин, БРА – блокатор рецепторов АТ1, СД – сахарный диабет, СМАД – суточное мониторирование АД, ХПН – хроническая почечная недостаточность, CER – коэффициент «затраты – эффективность».

Рукопись получена 28.06.2012

Принята к публикации 16.07.2012

Индивидуальная лекарственная терапия при артериальной гипертензии (АГ) подразумевает, как минимум, выбор лекарственных средств, назначаемых в точных, максимально эффективных дозах, и определение продолжительности их приема. При этом у каждого пациента пытаются достичь как нормализацию артериального давления (АД), так и замедление темпа прогрессирования поражения органов-мишеней с целью максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт [1, 2]. Для этого выбирают гипотензивные препараты, оптимальные с точки зрения не краткосрочного, а длительного применения. Условиями такого оптимального выбора являются правильная оценка устойчивости клинического результата, переносимости при отсутствии существенных негативных побочных эффектов. Выполнение этих условий обеспечивает высокую приверженность дозам и режимам лечения, назначенным врачом (комплаинс).

Мировой опыт последних десятилетий показал, что в ряду рекомендуемых современных гипотензивных лекарственных средств наилучший комплаинс отмечается в отношении антагонистов рецепторов ангиотензина II или, по-другому, непептидных блокаторов рецепторов АТ1 (БРА). Этот же класс лекарственных средств характеризует высокий уровень персистенции, то есть продолжительности терапии, измеряемой как время от первого приема назначенного лекарства до отказа от него. Кроме того, при приеме БРА смена лекарства наблюдается значительно реже по сравнению с другими гипотензивными средствами (в частности, с ингибиторами АПФ). И, наоборот, их всё чаще выбирают при неэффективности или непереносимости принимаемых

препаратов как в режиме моно-, так и в комбинированной терапии. Так, по данным S. Vegter et al., 75% пациентов, которым назначают ингибиторы АПФ, в течение 3 лет терапии переходят на прием БРА [3]. Подобные наблюдения вместе с очень большим числом серьезных клинических исследований обосновали рекомендацию о возможности применения БРА при АГ в качестве препарата первого выбора наряду с ингибиторами АПФ, диуретиками, бета-блокаторами и антагонистами кальция [1, 2]. В первую очередь, эта рекомендация относится к пациентам с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, так как БРА отличаются метаболической нейтральностью и надежным органопротективным действием.

Следует сказать, что непептидные блокаторы рецепторов АТ1 были введены в клиническую практику почти два десятилетия назад. Первым из них стал лозартан, который по праву можно считать наиболее хорошо изученным представителем этого класса лекарственных средств. Вслед за ним в течение непродолжительного времени разные фармацевтические разработчики предложили около двух десятков оригинальных БРА. В Российской Федерации применяют меньше десяти из них: валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан. Выделим среди них олмесартан как недавно зарегистрированный в нашей стране и поэтому требующий всестороннего рассмотрения.

Олмесартан – высокоселективный БРА, обладающий наибольшей аффинностью к АТ1-рецепторам в сравнении с другими представителями этого класса. Содержащийся в таблетке олмесартана медоксомил является пролекарством, при приеме внутрь гидролизует в олмесартан в клетках слизистой кишечника. Большая часть (60%) выводится

Таблица 1

Стоимость анализируемых лекарственных препаратов в условиях построенной модели

Лекарственное средство	Лекарственный препарат	Цена за уп., руб.	Цена за 1 таб., руб.
Олмесартан	Кардосал, 20 мг, 28 табл. *	775,76	27,7
	Кардосал 40, 28 табл. *	886,88	31,7
	Кардосал, 20 мг, 28 табл. **	900,00	32,1
	Кардосал 40, 28 табл. **	1050,00	37,5
Лозартан	Козаар, 50 мг, 14 табл. *	390,04	27,9
	Козаар 100, 28 табл. *	664,95	23,8
Валсартан	Диован, 80 мг, 28 табл. **	1100,00	39,3
	Диован, 160 мг, 28 табл. **	1400,00	50,0

Примечание: * – предельная отпускная цена производителя, ** – средняя розничная цена.

Таблица 2

Повременные затраты на рассматриваемые препараты в условиях модели

Лекарственный препарат	1 - 2 нед	3 - 4 нед	5 - 8 нед	9 - 12 нед	Общие затраты
Кардосал*	77172,20	73682,00	163318,40	150892,00	465064,60
Кардосал**	89542,04	85492,40	193200,00	178500,00	546734,40
Козаар*	78008,00	75667,76	124355,00	276148,30	554179,10
Диован**	108361,80	105061,50	256200,00	504000,00	973 623,30

Примечание: * – предельная отпускная цена производителя, ** – средняя розничная цена.

через печень с желчью, оставшаяся часть (40%) – с мочой. Биодоступность олмесартана составляет 25,6%, причем отмечено, что она несколько выше у женщин, чем у мужчин, а также у пожилых пациентов, при нарушениях функции почек и печени. Связывание с белками крови – 99%. Среднее максимальное значение (C_{max}) олмесартана в плазме крови достигается через 2 часа, пик концентрации – через 12 часов после приема дозы препарата. Период полувыведения составляет 10–15 часов, что длительнее в сравнении с другими БРА (для сравнения, у лозартана – 2 часа, валсартана – 6 часов). Длительность действия – более 24 часов [4, 5]. Олмесартан назначают в дозах от 10 до 40 мг. Рекомендованная стартовая доза составляет 10 мг однократно в сутки. Снижение АД наблюдается уже через 2 недели, максимальный гипотензивный эффект – через 8 недель терапии. Частота побочных эффектов сравнима с плацебо и не зависит от дозы препарата. Так как олмесартан не метаболизируется цитохромом P450, он не изменяет своих фармакокинетических свойств при совместном приеме с варфарином, дигоксином, антацидами [4, 5].

В клинических исследованиях последних лет хорошо изучено применение олмесартана при АГ. При сопоставлении с другими средствами показано, что по выраженности гипотензивного эффекта, определяемого по данным офисного измерения АД и СМАД, он сопоставим с бета-блокаторами, антагонистами кальция (в частности, амлодипином и феллодипином), ингибиторами АПФ и другими БРА [4, 6,

7]. Однако его отличает большая результативность, выражаемая числом пациентов, достигших целевого АД. Так, при ретроспективном анализе результатов двухнедельного лечения пациентов с АГ было выявлено, что число достигнувших АД <140/90 мм рт.ст. было больше среди принимавших олмесартан, нежели у принимавших амлодипин (26,7% и 19,8%, соответственно) [8]. Быстрый достаточный эффект в первые две недели терапии также был отмечен в работах, в которых сопоставляли действие олмесартана 20 мг с кандесартаном в дозе 8 мг [9]. В этом же исследовании определено, что при амбулаторном мониторингировании олмесартан оказался более эффективным по влиянию на 24-часовое АД, чем кандесартан. Отмечены и другие преимущества олмесартана. Например, хорошее влияние на снижение АД в утренние часы: при сравнении олмесартана с кандесартаном число пациентов, ответивших снижением АД в утренние часы, составило 26,9 и 19,6%, соответственно. Также выявлены преимущества олмесартана по влиянию на пульсовое АД [10]. Особо оценивали влияние олмесартана на состояние сосудистой стенки и поражение органов-мишеней при АГ. В исследованиях European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) [11], OLIVUS (impact of OLmesarten on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by IntraVascular UltraSound)) [12], Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) [13] и других было показано положительное его действие на соответствующие показатели.

Таблица 3

Повременные и общие значения CER по показателям достижения целевого уровня АД при лечении препаратами Кардосал® и Козаар

	0-2 нед	2-4 нед	4-8 нед	8-12 нед	Общ.
Кардосал (общая группа)	1753,91	1416,96	2237,24	2514,87	7751,08
Кардосал (группа СД и ХПН)	5512,30	3349,18	6048,83	4867,48	15002,08
Козаар (общая группа)	2228,80	1891,69	3360,95	4680,48	9392,87
Козаар (группа СД и ХПН)	15601,60	6305,65	9565,77	13807,42	27708,95

Обладая лучшим, по сравнению с другими лекарствами, профилем переносимости, олмесартан способен обеспечивать высокий комплайнс и персистенцию приема лекарства.

В последние годы в зарубежных исследованиях был проведен фармакоэкономический анализ применения олмесартана при лечении АГ [14, 15]. Однако российских исследований, ставивших целью сравнение олмесартана как нового представителя БРА с другими хорошо известными лекарствами этого же класса, до настоящего времени выполнено не было. В связи с этим нужно заметить, что, согласно общему подходу, при введении нового лекарственного препарата результаты фармакоэкономического анализа целесообразно рассматривать не отвлеченно, а имея в виду возможность включения в Перечень жизненно важных и необходимых лекарственных средств в качестве дополнительного или замещающего ранее включенное лекарство.

Исходя из изложенного, целью настоящего исследования стал фармакоэкономический анализ применения БРА — олмесартана медоксомила в сравнении с лозартаном и валсартаном при лечении пациентов с эссенциальной умеренной АГ.

Материал и методы

Для фармакоэкономического анализа был выбран метод моделирования. При проведении поиска в базах данных Medline, Pubmed, healthconomics.ru, rspor.ru, hta-rus.ru и др. первично были отобраны клинические исследования, в которых было проведено прямое сопоставление олмесартана с другими БРА (лозартаном, валсартаном, кандесартаном, ирбесартаном). Затем поле поиска было сужено до работ, в которых сравнивали олмесартан с лозартаном и валсартаном. Из них была выбрана работа Giles TD. et al. [10].

В данном сравнительном многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность олмесартана, лозартана и валсартана у пациентов с АГ, включая лиц с сахарным диабетом и поражением почек, при их назначении в разных дозовых режимах. В исследование было включено 696 пациентов старше 18 лет с умеренной АГ, у которых значения ДАД были в диапазоне 100–115 мм рт.ст. Из них

199 человек получали олмесартан, 200 — лозартан, 197 — валсартан и 100 — плацебо. Общая продолжительность приема препаратов составила 12 недель. Исходно олмесартан назначали в дозе 20 мг, лозартан — 50 мг, валсартан — 80 мг в день однократно. Через 2 недели дозу увеличивали: олмесартан до 40 мг, лозартан — до 100 мг, валсартан — до 160 мг, давая препараты однократно в день. На 8 неделе лечения изменяли режим приема лозартана, назначая по 50 мг дважды в день (утро и вечер), увеличивали дозу валсартана до 320 мг при однократном приеме; дозу олмесартана оставляли прежней — 40 мг — при однократном приеме в утренние часы. Результаты лечения оценивали на 2, 4, 8 и 10 неделях лечения. По показателям офисного АД определяли число пациентов, у которых было достигнуто снижение АД до целевого уровня (ниже 140/90 мм рт.ст.). Отдельно анализировали эффективность у пациентов с СД и ХПН по достижению АД ниже 130/85 мм рт.ст.

В связи с этим на 1 этапе нашей работы был проведен анализ затраты-эффективность, в котором оценивали олмесартан, лозартан, валсартан у пациентов с умеренной АГ, на 2-м этапе — то же у пациентов с СД и ХПН.

При проведении анализа затраты-эффективность на основе приведенного выше исследования Giles TD et al. [10] была построена модель лечения пациентов с умеренной АГ. Рассматривали 3 группы пациентов, численность которых соответствовала таковой в исследовании [10]: 1-я — принимавшие олмесартан (199 пациентов), 2-я — лозартан (200 пациентов), 3-я — валсартан (197 пациентов). Вероятность побочных эффектов при лечении в анализ не включали.

Анализ затрат. При расчете затрат учитывали только прямые затраты на следующие лекарства: олмесартан (Кардосал®, «Берлин-Хеми АГ»), лозартан (Козаар, «Мерк Шарп Доум»), валсартан (Диован®, «Новartis»). В условиях модели цена на препарат Козаар соответствовала предельной отпускной цене производителя, зарегистрированной в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 07.12.2011 N 2199-р. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год» для московского региона по состоянию на 15 мая 2012 года; цена на препарат Кардосал® смоделирована как предельная отпускная цена произво-

Таблица 4

Повременные и общие значения CER по показателям достижения целевого уровня АД при лечении препаратами Кардосал® и Диован®

	2 нед	4 нед	8 нед	12 нед	Общ.
Кардосал (общая группа)	2035,05	1644,09	2646,58	2975,00	9112,24
Кардосал (группа СД и ХПН)	6395,86	3886,02	7155,56	5758,07	17636,59
Диован (общая группа)	3736,61	2501,46	4833,96	9163,64	17702,24
Диован (группа СД и ХПН)	18060,30	10506,15	10675,00	25200,00	48681,16

дителя для включения в список ЖНВЛП на тот же период времени. Стоимость препарата Диован® соответствует средней розничной цене в аптеках г. Москвы на тот же период времени. Таким образом, в условиях модели препараты Кардосал®/Козаар анализировались на основании предельной отпускной цены производителя, а пара Кардосал®/Диован® — на основании средних розничных цен. Значения цен, используемые при расчетах, приведены в таблице 1.

Определяли повременные затраты за интервалы 1–2, 3–4, 5–8, 9–12 недели и общие прямые затраты за весь 12-недельный период лечения.

В модели делали допущение, что частота визитов к врачу и объем лабораторно-инструментальных исследований в обеих группах одинаковы и потому данной составляющей в расчетах можно пренебречь.

Анализ затраты — эффективность. Показатель «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) рассчитывали по формуле:

$$CER = C/Ef, \text{ где:}$$

C — стоимость фармакотерапии всех пациентов в группе (в рублях);

a) Ef — эффективность терапии.

Коэффициент эффективности приращение затрат (инкрементальный коэффициент, CEA_{incr}), который демонстрирует каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании более эффективной технологии, рассчитывали по формуле:

$$CEA_{incr} = C_1 - C_2/Ef_1 - Ef_2, \text{ где:}$$

C_1 и C_2 — стоимость фармакотерапии в сравниваемых группах пациентов,

Ef_1 и Ef_2 — эффективность терапии в сравниваемых группах пациентов.

Сравнение показателей затрат, CER, CEA_{incr} и Kб проводили отдельно в парах Кардосал® — Козаар, Кардосал® — Диован®.

Анализ чувствительности. Так как эффективность лечения и затраты на препараты изменялись на протяжении лечения, чувствительность результата оценивали по повременной динамике показателей на 2, 4, 8 и 12 неделях. В анализ чувствительности также включили определение базисного коэффициента (Kб) роста CER, показывающего относительную скорость изменения показателя. Его рассчитывали по формуле:

$$Kб = CER_i/CER_0, \text{ где:}$$

CER_i — коэффициент «затраты-эффективность» на 4, 8, 12 неделях терапии, CER_0 — коэффициент «затраты-эффективность» на 2 неделе терапии.

Результаты и обсуждение

В разработанной модели рассматривали 3 группы пациентов с умеренной АГ, равные по числу и сопоставимые по демографическим, клиническим и иным показателям: 1-я — получающие олмесартан (Кардосал®), 2-я — лозартан (Козаар), 3-я — валсартан (Диован®). Группы были сопоставимы по числу (199, 200 и 199) пациентов, что соответствовало получающим непрерывную терапию, и были доступны для мониторинга в течение всего исследования.

Все БРА эффективно снижали АД. Результаты, показывающие достижение целевых значений АД, показаны на рисунке 1. Как видно, наибольшее число пациентов с целевым АД было в группе олмесартана, наименьшим — в группе лозартана. Для

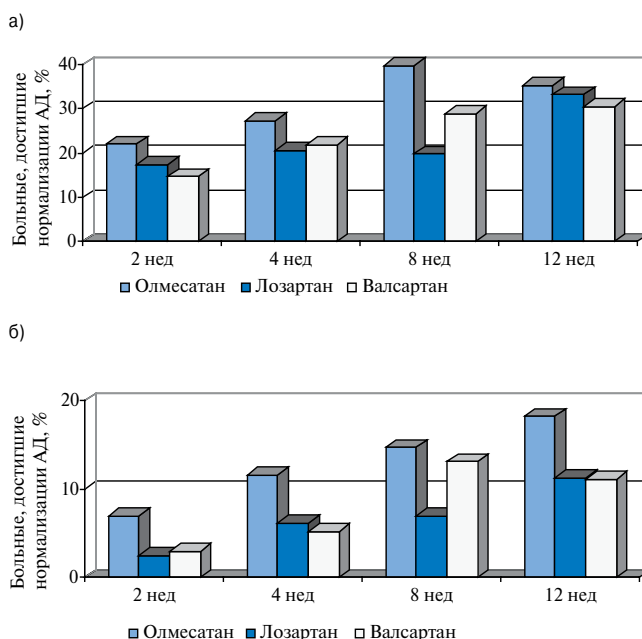


Рис. 1. Эффективность БРА по показателю достижения нормализации АД.

Примечание: а) АД < 140/90 мм рт. ст., б) < 130/85 мм рт. ст.

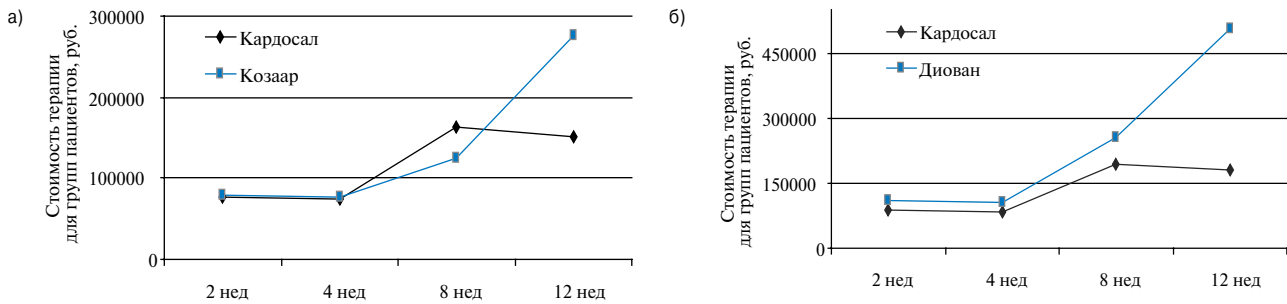


Рис. 2. Сравнение повременных прямых затрат на БРА.

Примечание: а) Кардосал® – Козаар, б) Кардосал® – Диован®.

уровня АД <140/90 мм рт. ст. различия оказались наиболее выраженными через 8 недель непрерывной терапии: у 39,7% пациентов в группе олмесартана, 19,8% – в группе лозартана, 29,0% – в группе валсартана. В то же время после 12 недель эффективности препаратов была схожей: АД <140/90 мм рт. ст. было у 35,3% пациентов в группе олмесартана, 33,3% – в группе лозартана, 30,6% – в группе валсартана.

Различия между сравниваемыми БРА были еще более заметны в достижении АД <130/85 мм рт. ст. Если в группе олмесартана через 12 недель данного уровня АД достигли 18,2% пациентов, то в группе лозартана – 11,3%, в группе валсартана – 11,1%.

Исходя из разработанной модели, были рассчитаны прямые затраты на БРА в течение 2, 4, 8 и 12 недель в группах пациентов с умеренной АГ (рис. 2, табл. 2). Общие затраты на 12-недельную терапию в паре Кардосал® – Козаар составили 465 064,6 и 554 179,1 руб. В паре Кардосал® – Диован® общие затраты были равны 546 734,4 и 973 623,3 руб. То есть в обоих случаях затраты на Кардосал® были меньшими по сравнению с альтернативным БРА.

При сравнении повременных затрат на анализируемые препараты (рис. 2) выявлено двукратное увеличение затрат на Кардосал® на 5–8 неделе лечения по отношению к стартовым на 1–2-й неделе лечения, что связано с увеличением принимаемых доз лекарств. При этом затраты на 1–2 и 3–4 неделях, 5–8 и 9–12 неделях терапии равны. Затраты на Козаар растут, начиная с 5-й недели, на 5–8 неделях они выше в 1,6 раза, на 9–12 неделях – в 3,5 раза по сравнению со стартовыми. Аналогичная динамика непрерывного роста затрат, начиная с 5-й недели терапии, характерна и для препарата Диован®: затраты на 5–8 неделях выше в 2,4 раза, на 9–12 неделях – в 4,7 раза по сравнению со стартовыми. Таким образом, Кардосал® отличается лучшим повременным профилем затрат по сравнению с препаратами Козаар и Диован®.

Полученные данные позволили рассчитать и оценить показатель «затраты-эффективность» в период 12-недельной терапии. В паре Кардосал® и Козаар значения CER были в диапазоне 1416,96–

2514,87 руб./ед. для препарата Кардосал® и 1891,69–2514,87 руб./ед. для препарата Козаар (табл. 3). При этом Кардосал® характеризуется меньшими значениями коэффициента базового роста CER, отражающими динамику ряда данного показателя (рис. 3). Рассчитанный коэффициент эффективности приращения затрат (CEA_{incr}) составил 820,89 руб.

При анализе показателей «затраты-эффективность» в паре Кардосал® – Диован® определено, что повременные показатели CER изменялись в диапазоне 2035,05–9112,24 руб./ед. для препарата Кардосал® и 3736,619–17702,24 руб./ед. для препарата Диован®. Различия были наибольшими на 12-й неделе лечения: CER для препарата Кардосал® был в 1,9 раза меньше, чем для препарата Диован® (табл. 4). Коэффициент базового роста CER у препарата Кардосал® увеличивался в 1,8 раза на 5–8-й неделях, но затем снижался и в итоге увеличивался всего в 1,5 раза. В то же время коэффициент базового роста CER у препарата Диован® возрастал почти в 3 раза на 9–12 неделе лечения (рис. 4). В данном случае коэффициент эффективности приращения затрат достиг 1 209,86 руб.

Аналогичные расчеты были проведены при моделировании терапии сравниваемыми БРА у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью, когда целевое АД <130/85 мм рт.ст. Оказалось, что абсолютные значения CER во всех случаяхкратно выше, чем полученные для достижения АД <140/90 мм рт.ст. При этом соотношение значений CER в парах Кардосал® – Козаар (15 002,08 и 27 708,95, соответственно) и Кардосал® – Диован® (17 636,59 и 48 681,16) было сходным: лучшие, то есть более низкие, значения и меньший рост CER был характерен для препарата Кардосал® (табл. 3 и 4).

Учитывая суммарные данные анализа эффективности, можно сделать вывод о том, что терапия умеренной АГ препаратом Кардосал® фармакоэкономически целесообразнее по сравнению с препаратами Козаар и Диован® как в случае достижения целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст., так и уровня АД <130/85 мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом и поражением почек.

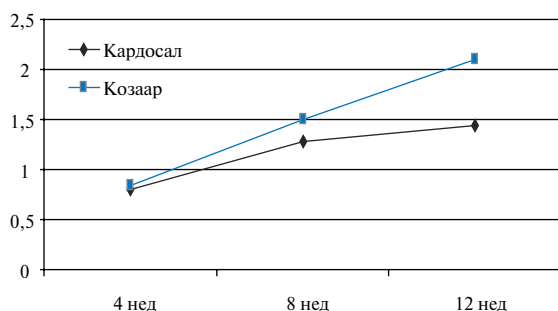


Рис. 3. Динамика коэффициента базового роста показателя «затраты-эффективность» на 2, 4, 8 и 12 неделях терапии препаратами Кардосал® и Козаар.

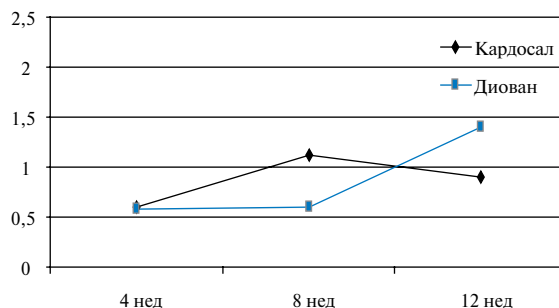


Рис. 4. Динамика коэффициента базового роста показателя «затраты-эффективность» на 2, 4, 8 и 12 неделях терапии препаратами Кардосал® и Диован®.

Заключение

Проведенный анализ демонстрирует клинко-экономические преимущества препарата Кардосал® по сравнению с препаратами Козаар и Диован®. Коэффициент «затраты-эффективность» через 12 недель терапии для препарата Кардосал® составил 7751,08 руб. на пациента с учетом достижения целевого значения АГ, а для препарата Козаар — 9392,87 руб. Аналогичные расчеты для пары Кардосал®/Диован® с учетом средней розничной цены

на указанные препараты демонстрируют схожие результаты: коэффициент «затраты-эффективность» составляет 9112,24 руб. и 17702,24 руб. соответственно. При сопоставлении рассмотренных стратегий лечения умеренной артериальной гипертензии очевидно клинко-экономическое преимущество препарата Кардосал®, применение которого представляется доминирующей альтернативой из-за более высокой клинической эффективности и меньших финансовых затрат.

Литература

1. National guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Cardiovascular therapy and prevention, 2008; 7 (6), Supl.2. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 2).
2. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25:1105–87.
3. Vegter S., Nguyen N.H., Visser S.T., et al. Compliance, Persistence, and Switching Patterns for ACE Inhibitors and ARBs. Am J Manag Care 2011; 17 (9):609–16.
4. Scott L.J., McCormack P.L. Olmesartan medoxomil: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2008; 68 (9):1239–72.
5. Redon J., Fabia M.J. Efficacy in angiotensin receptor blockade: a comparative review of data with olmesartan. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2009; 10 (3):147–56.
6. Kereiakes D.J., Neutel J.M., Punzi H.A., et al. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil and drochlorothiazide compared with benazepril and amlodipine besylate. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7 (5):361–72.
7. Naya M., Tsukamoto T., Morita K., et al. Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (12):1144–9.
8. Basile J.N., Chrysant S. The importance of early antihypertensive efficacy: the role of angiotensin II receptor blocker therapy. J Hum Hypertens 2006; 20:169–75.
9. Brunner H.R., Stumpe K.O., Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. Clin Drug Investig 2003; 23:419–30.
10. Giles T.D., Robinson T.D. Effects of olmesartan medoxomil on systolic blood pressure and pulse pressure in the management of hypertension. Am J Hypertens 2004; 17 (8):690–5.
11. Fliser D., Buchholz K., Haller H.; EUropean Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. Circulation 2004; 110 (9):1103–7.
12. Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T. et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of OLmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. J Am Coll Cardiol 2010 Mar 9; 55 (10):976–82.
13. Ritz E. Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention Study (ROADMAP). Pol Arch Med Wewn 2011; 121 (5):145–7.
14. Boersma C., Voors A.A., Visser S.T., et al. Cost effectiveness of angiotensin receptor blocker monotherapy in patients with hypertension in the Netherlands: a comparative analysis using clinical trial and drug utilization data. Am J Cardiovasc Drugs 2010; 10 (1):49–54.
15. Simons W.R. Comparative cost effectiveness of angiotensin II receptor blockers in a US managed care setting: olmesartan medoxomil compared with losartan, valsartan, and irbesartan. Pharmacoeconomics 2003; 21 (1):61–74.

Pharmacoeconomic analysis of olmesartan therapy in the individual-level management of arterial hypertension

Gorokhova S.G., Ryazhenov V.V.

The pharmacoeconomic analysis compared the strategies of arterial hypertension (AH) management using different angiotensin II receptor blockers (ARB). The first stage of the analysis included the cost-effectiveness modelling in patients with moderate AH receiving olmesartan, losartan, or valsartan. As the second stage, a similar analysis was performed for patients with moderate AH and diabetes mellitus (DM) or renal failure. Clinical and economic benefits were demonstrated for olmesartan, compared to losartan or valsartan. The cost-effectiveness ratio was minimal for olmesartan therapy in patients with both moderate AH and a combination of moderate AH and DM or renal failure. Therefore, olmesartan should be considered

as a first-choice medication while selecting the optimal clinical and pharmacoeconomic strategy of AH management with ARB.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 56-61

Key words: pharmacoeconomic analysis, arterial hypertension, cost-effectiveness, olmesartan, losartan, valsartan.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА И ВЛИЯНИЕ ЕГО НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ У БОЛЬНЫХ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Гарганеева А. А., Багреева С. М.

Цель. Оценить антиишемическую эффективность, возможности коррекции нарушений системной и миокардиальной микроциркуляции, диастолической дисфункции левого желудочка и изменений психосоциального статуса ингибитором If-каналов ивабрадином у больных ИБС, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы. В исследование включено 82 пациента с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК, в 47,6% случаях ИБС ассоциировалась с ХОБЛ 1–3 стадии.

Результаты. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что ингибитор If-каналов ивабрадин является препаратом выбора для больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, терапия ивабрадином является не только эффективной, но и безопасной, на ее фоне не отмечено ухудшения течения ассоциированной бронхолегочной патологии.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 62–68

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, блокатор If-каналов/ивабрадин, микроциркуляция.

ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, Томск, Россия.

Гарганеева А. А. – д. м. н., профессор, руководитель отделения амбулаторной и профилактической кардиологии, Багреева С. М.* – к. м. н., научный сотрудник отделения амбулаторной и профилактической кардиологии.

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

L – результат теста 6-минутной ходьбы, АГ – артериальная гипертония, Б – физические боли, ВИР – время изоволюмического расслабления, ВЭМ – велоэргометрия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДН – дыхательная недостаточность, Е/А – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и наполнения в систолу предсердий, Ж – энергичность/жизнеспособность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЛ – интерлейкин, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КЖ – качество жизни, КИ – конъюнктивный индекс, ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия, ЛЖ – левый желудочек, МЦ – микроциркуляция, МЦР – микроциркуляторное русло, НТГ – нитроглицерин, ОЗ – восприятие общего состояния здоровья, ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПДД – приходящий дефект перфузии, ПЗ – психическое здоровье, пик А – пиковая скорость позднего трансмитрального потока, пик Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, РФФ – ролевые ограничения вследствие физических проблем, РЭФ – ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СРБ – С-реактивный белок, СФ – социальное функционирование, ТФН – толерантность к физической нагрузке, ФК – функциональный класс, ФНО-α – фактор некроза опухоли, ФФ – физическое функционирование, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена 14.06.2012

Принята к публикации 16.07.2012

Проблема ассоциированной патологии ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обусловлена тесной функциональной и анатомической взаимосвязью систем кровообращения и дыхания. В связи с этим, сочетанное течение заболеваний бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем следует рассматривать как взаимоотягощающее состояние с общими патогенетическими звеньями. Кроме того, совместное течение данных патологических состояний требует более дифференцированного подхода к выбору антиангинальной терапии.

Во всем мире неуклонно растет заболеваемость как сердечно-сосудистыми, так и бронхолегочными болезнями. Широкая распространенность ИБС, высокий риск развития неблагоприятных клинических событий, в том числе инфаркта миокарда (ИМ) [1], неуклонное прогрессирование коронарной и сердечной недостаточности, ассоциируемых с низким качеством жизни и высокой летальностью, а также низкой эффективностью существующих программ вторичной профилактики ИБС, выдвигают эту проблему в ряд приоритетных направлений здравоохранения.

Распространенность ХОБЛ в мире также весьма высока и составляет среди мужчин 9,3, а среди женщин – 7,3 случая на 1 тыс. населения. Однако только 25% случаев ХОБЛ выявляется на ранних стадиях ее

развития. В России болезни органов дыхания занимают 4–5-е место среди всех причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и травм. По эпидемиологическим данным, число больных ХОБЛ в стране превышает 11 млн человек [2].

Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются не менее, чем у 50% больных ХОБЛ, в то время как наличие последней повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза [3]. В настоящее время бронхолегочная патология поражает мужчин и женщин практически в равной степени, отчасти в связи с возросшим употреблением табака среди женщин в странах с высоким уровнем дохода [4]. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний могут быть общие факторы риска: курение, пол, возраст, гиподинамия, а также прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы (бета-2-агонисты и др.). В последнее время в литературе появились сообщения, свидетельствующие о том, что у данной категории больных в патогенезе ХОБЛ важную роль играют: персистирующее системное воспаление, дисфункция сосудистого эндотелия, оксидативный стресс, присутствующие при атеросклерозе и сердечно-сосудистых заболеваниях [5].

По данным многих исследований, уровень провоспалительных цитокинов и других медиаторов систем-

ного воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ 6, ИЛ 8, фактор некроза опухоли (ФНО- α), при ХОБЛ был значительно повышен [3, 6]. В свою очередь, выявлены значительные нарушения баланса между провоспалительными ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО- α и противовоспалительными цитокинами (ИЛ 4) у больных ИБС и дислипидемиями, подтверждая общность роли воспаления в патогенезе ИБС и ХОБЛ. Вместе с тем, отсутствует однозначная точка зрения о влиянии адекватной патогенетической терапии ИБС, в том числе с использованием современных антиишемических препаратов, на клиническое течение ХОБЛ, с одной стороны, и обострения бронхолегочной инфекции на течение ИБС, с другой.

Патология микроциркуляции (МЦ) является фундаментальной проблемой экспериментальной и клинической медицины. Как известно, нарушения микрогемодинамики являются важнейшим звеном патогенеза как ИБС, так и бронхо-легочной патологии. Особенности структурно-функциональных изменений МЦ, в частности, при сердечно-сосудистых заболеваниях, посвящено достаточно большое количество исследований. Вместе с тем, вопросам, касающимся патологии МЦ у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ уделяется не достаточно внимания. Отсутствуют литературные данные, касающиеся возможностей коррекции нарушений различных звеньев микроциркуляторного русла (МЦР) у данной категории больных.

Вместе с тем, отсутствует однозначная точка зрения о влиянии адекватной патогенетической терапии ИБС, в том числе с использованием современных антиишемических препаратов на клиническое течение ХОБЛ, с одной стороны, и обострения бронхолегочной инфекции на течение ИБС, с другой.

В лечении пациентов с ИБС для улучшения клинического течения заболевания традиционно используется ряд лекарственных средств с доказанной антиангинальной эффективностью (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты и нитратоподобные вещества). В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и национальными рекомендациями, для лечения пациентов со стабильной стенокардией, при наличии противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов, рекомендуется использование новой стратегии лечения — применение ингибиторов I β -каналов, единственным представителем которых является ивабрадин (Кораксан[®], Servier, Франция), имеющий принципиально новый антиангинальный механизм действия [6]. Препарат специфически связывается с f-каналами синусового узла и селективно подавляет ионный I β -ток [8]. Согласно литературным данным, замедляя диастолическую деполяризацию и приводя к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС), ивабрадин способствует оптимизации коронарного кровотока и сокращает потребность миокарда в кислороде.

Помимо этого, по результатам крупномасштабных эпидемиологических исследований установлено, что в популяции пациентов с ИБС показатель ЧСС в покое является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности [9, 10].

Доказана высокая эффективность ивабрадина в лечении больных со стабильной стенокардией (по данным исследований «Альтернатива», INITIATIVE, BEAUTIFUL, Ruzylo, SHIFT) [7, 11–13]. Однако отсутствуют четкие рекомендации, касающиеся современных подходов к лечению больных с коморбидной патологией, в том числе ИБС, сочетающейся с ХОБЛ.

Цель исследования — оценить антиишемическую эффективность, возможности коррекции нарушений системной и миокардиальной микроциркуляции, диастолической дисфункции левого желудочка и изменений психосоциального статуса ингибитором I β -каналов ивабрадином у больных ИБС, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы

В исследование включено 82 пациента, в том числе 44 мужчины (средний возраст — 58,3 $\pm$ 6,5 года) с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК (по классификации Канадской ассоциации кардиологов, 1976). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Диагноз ИБС был верифицирован на основании данных анамнеза, физического обследования, стандартизированных лабораторных тестов, данных инструментального обследования (регистрация стандартной ЭКГ), обзорной рентгенографии грудной клетки, спирометрии, эхокардиографии (ЭхоКГ), нагрузочных тестов (ВЭМ и пробы с 6-минутной ходьбой). Длительность ИБС в целом по группе составила 5,4 $\pm$ 1,6 года. В 47,6% случаях ИБС ассоциировалась с ХОБЛ 1–3 стадии (GOLD, 2007). При этом у 16 (41%) пациентов диагностирована 1 стадия, у 20 (51,3%) — 2 стадия, у 3 (7,7%) больных — 3 стадия заболевания. Длительность ХОБЛ в среднем составила 6,4 $\pm$ 1,9 года. У подавляющего большинства пациентов (97,5%) дыхательная недостаточность (ДН) (по А. Г. Дембо, 1957) соответствовала I–II степени. В 66,7% случаев ИБС сопутствовала АГ I–II степени, средняя продолжительность которой составила 8,6 $\pm$ 2,3 года. Хроническая сердечная недостаточность имела место в 35,9% случаев. По функциональному классу сердечной недостаточности (NYHA) пациенты распределились следующим образом: I ФК — у 9 (23,1%), II ФК — у 5 (12,8%) больных. Сахарный диабет 2 типа был диагностирован в 6 (15,4%) случаях, из них у 4 (10,3%) пациентов — легкой степени, а у 2 (5,1%) — средней степени тяжести (табл. 1).

После сбора анамнеза пациентам проводилось физикальное и инструментальное обследование: реги-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (M±m)

Показатель	Абсолютное количество	% отношение
Всего больных	82	100
Пол: мужчины/женщины	44/38	53,7/46,3
Возраст, годы	58,3±6,5	
Анамнез ИБС, годы	5,6±1,4	
Стенокардия напряжения:		
II ФК	47	57,3
III ФК	35	42,7
ФК ХСН (по NYHA):		
I ФК;	9	11
II ФК.	5	6,1
ХОБЛ (GOLD, 2007):		
1 стадия;	16	41
2 стадия;	20	51,3
3 стадия.	3	7,7
Артериальная гипертензия I–II степени	56	68,3
Анамнез АГ, годы	8,6±2,3	
СД II типа легкой и средней степени	6	7,3
Анамнез СД, годы	1,3±0,8	
Гиперхолестеринемия > 4,5 ммоль/л	71	86,6
Курение	41	50
Анамнез курения, годы	33,6±10,8	
ИМТ, кг/м ²	27,4±5,4	
Абдоминальное ожирение:		
– избыточная масса тела;	55	67,1
– ожирение I степени;	31	37,8
– ожирение II степени;	17	20,7
– ожирение III степени.	6	7,3
Стенокардия, сут	1,35±0,3	
НТГ, табл/сут	0,53±0,1	
САД, мм рт. ст.	127,9±17,8	
ДАД, мм рт. ст.	82,6±12,8	
ЧСС, уд/мин	88,4±7,9	

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; НТГ – нитроглицерин; САД, ДАД – систолическое, диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

страция стандартной электрокардиограммы, эхокардиография, нагрузочная велоэргометрическая проба (ВЭМ), тест 6-минутной ходьбы, спирометрия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда с технецием^{99m} (99mTc) – технетрилом. Для оценки состояния микроциркуляции выполнялись специальные методы исследования – конъюнктивальная биомикроскопия (КБ) с оценкой конъюнктивальных индексов: КИС (суммарный), КИ1 (периваскулярный), КИ2 (сосудистый) и КИ3 (внутрисосудистый); а также лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Качество жизни (КЖ) пациентов анализировалось по данным опросника SF-36 (T. Rector и J. Cohn, 1985), а оценка психоэмоциональной сферы проводилась при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS [14].

Таблица 2

Динамика показателей коронарной недостаточности и физической толерантности у больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ (M±m)

Показатели	ИБС (n=43)	ИБС и ХОБЛ (n=39)
Стенокардия, сут	0,9±0,1	1,6±0,3**
НТГ, сут	0,32±0,06	0,76±0,08***
ТФН, Вт	60,3±18,7	48,9±19,1*
L, м	413,9±72,5	355,6±74,1**

Примечание: * – достоверность различий между группами; * – p<0,05; ** – p<0,001; *** – p<0,0001.

Сокращения: НТГ – нитроглицерин; ТФН – толерантность к физической нагрузке; L – результат теста 6-минутной ходьбы.

Таблица 3

Показатели диастолической функции левого желудочка у больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ (M±m)

Показатель	ИБС (n=43)	ИБС и ХОБЛ (n=39)	p
пик E, см/с	62,3±13,5	55,7±12,2	0,03
пик A, см/с	77,6±17,1	79,3±18	н.д.
E/A, у.е.	0,81±0,2	0,74±0,3	0,04
ВИР, мс	99,3±14,4	101±12,2	н.д.

Сокращения: Пик E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; пик A – пиковая скорость позднего трансмитрального потока; E/A – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и наполнения в систолу предсердий; ВИР – время изоволюметрического расслабления.

В исследование не включались пациенты, имеющие инфаркт миокарда в анамнезе, нестабильное течение стенокардии, тяжелую сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца, требующие назначения антиаритмических препаратов, либо тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на прогноз.

Исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе всем пациентам проводилось исходное комплексное клинико-инструментальное и лабораторное исследование. В соответствии с поставленными задачами, пациенты были рандомизированы в 2 группы методом случайных чисел. Каждому четному больному в качестве антиангинальной терапии назначался ивабрадин (Кораксан®, Servier, Франция) в дозе 5–7,5 мг 2 раза в сутки (группа 1; n=20), каждому нечетному пациенту назначался молсидомин (Корватон-форте, «Sanofi-Aventis», Франция), производное сиднонимин, в дозе 4 мг 2–3 раза в день (группа 2; n=19). Пациенты обеих групп по клинико-демографическим показателям были сопоставимы. Проведено перекрестное сравнительное исследование общей продолжительностью 26 недель.

Таким образом, антиишемическое действие, а также возможность коррекции нарушений микроциркуляции ивабрадином было изучено у 37 пациентов с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, а эффективность терапии молсидомин – у 35 больных.

Таблица 4

Состояние микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы у больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=25)	ИБС (n=43)	ИБС и ХОБЛ (n=39)	P ₂₋₃
	1	2	3	
КИ ₁ (баллы)	0,05±0,04	2,4±0,4	2,7±0,7	н. д.
КИ ₂ (баллы)	2,55±0,2	12±1,4	13,6±1,7	0,04
КИ ₃ (баллы)	0,7±0,14	3,2±0,5	5,6±0,8	0,02
КИ _с (баллы)	3,25±0,35	17,6±2,6	21,9±2,4	0,008

Сокращения: КИ – конъюнктивальный индекс; КИ₁ – периваскулярный; КИ₂ – сосудистый; КИ₃ – внутрисосудистый; КИ_с – суммарный; по сравнению со здоровыми все показатели достоверно различались.

Пациенты обеих групп по базовой терапии, включавшей антигипертензивные, дезагрегационные и гиполипидемические средства, а при необходимости – препараты, улучшающие функцию внешнего дыхания, были сопоставимы. На фоне терапии пациентам рекомендовалось соблюдение гипохолестериновой диеты. После завершения лечения всем пациентам проводили контрольные обследование в том же объеме, что исходно. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

По данным анамнеза у пациентов с ассоциированной патологией (ИБС и ХОБЛ) в 3 раза чаще имелись указания на факт курения ($p=0,001$), кроме того, длительность анамнеза по курению практически в 2 раза ($p=0,03$) превышала аналогичный показатель курящих пациентов с ИБС, но без ХОБЛ. Частота сердечных сокращений в группе больных с сочетанной патологией составила $87,6\pm9,6$ уд/мин и оказалась существенно выше среднего показателя ЧСС у пациентов с ИБС ($81,7\pm10,6$ уд/мин; $p=0,01$).

В результате сравнительной оценки клинического течения ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, установлено более тяжелое течение коронарной болезни сердца при наличии коморбидной патологии. В результате физическая работоспособность у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, оказалась существенно ниже, как по данным ВЭМ – пробы, так и по результатам 6-минутного теста ходьбы, по сравнению с больными без сопутствующей бронхолегочной патологии (табл. 2).

По результатам эхокардиографии показатели структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) у обследованных пациентов в состоянии покоя отражали сохраненную систолическую функцию. Вместе с тем, в обеих группах были выявлены нарушения диастолической функции ЛЖ, которые проявились снижением скорости раннего диастолического наполнения (пик Е) и соотношения пиков скоростей трансмитрального кровотока Е/А,

а также увеличением времени изоволюмического расслабления (ВИР). Необходимо отметить, что в группе пациентов с коморбидной патологией показатель Е/А был снижен в большей степени, чем в группе пациентов с изолированной ИБС (табл. 3).

По данным микроскопии бульбарной конъюнктивы у пациентов с ИБС, стенокардией напряжения II–III ФК установлено умеренное ремоделирование МЦР, характеризовавшееся, преимущественно, сосудистыми изменениями. Выявлялась неравномерность калибра микрососудов по протяжению, извитость их. Соотношение диаметров сопряженных артериол и венул составило 1:2–1:3. Периваскулярные изменения характеризовались умеренным – до 1 балла, чаще – локальным периваскулярным отеком. Нарушения реологических свойств крови в виде сладж-синдрома наблюдались, преимущественно, в посткапиллярах, венулах и капиллярах.

У больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, изменения МЦ были выражены в большей степени. Отмечено значительное повышение тонуса артериол, неравномерность их калибра в пределах 1–2 баллов, извитость. Наряду с богатой гетерогенно измененной капиллярной сетью имели место участки с частично редуцированным сосудистым руслом. Дистония посткапилляров и венул сочеталась с их миандрической извитостью в пределах 1–2 баллов. Соотношение сопряженных артериол и венул составило 1:3–1:4. Функционировали артериоло-венулярные анастомозы, свидетельствуя о напряжении компенсаторно-приспособительных механизмов МЦР. При анализе периваскулярных изменений МЦР бульбарной конъюнктивы выявлены единичные очаги микрозастоя и геморагии. Внутрисосудистые изменения характеризовались сладж-синдромом и замедлением кровотока с явлениями локальных стазов не только в посткапиллярах и венулах, но и в артериолах.

В связи с этим, по результатам количественной оценки состояния МЦ по данным КБ у пациентов с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, показатели КИ в несколько раз превышали таковые здоровых лиц сопоставимого возраста и были достоверно выше

Таблица 5

Динамика показателей коронарной недостаточности, физической работоспособности и перфузии миокарда у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, на фоне терапии ивабрадином и молсидоминотом ($M \pm m$)

Показатель	До терапии	Терапия ивабрадином (n=37)	Терапия молсидоминотом (n=35)	p_{1-2}	p_{1-3}
	1	2	3		
Стенокардия, сут	1,8±0,12	0,92±0,13	1,3±0,15	0,0001	н. д.
НТГ, сут	0,75±0,08	0,38±0,04	0,53±0,02	0,001	0,03
ЧСС, уд/мин	87,2±6,5	69,6±5,5	84,9±7,3	0,0001	н. д.
ТФН, Вт	48,3±8,3	60,2±8,8	55,9±8,4	0,007	н. д.
L, м	355,6±74,1	404,9±63,4	386,3±56,1	0,001	н. д.
ПДП, %	7,54±1,6	5,14±1,5	-	0,02	-

Сокращения: ПДП – преходящий дефект перфузии; НТГ – нитроглицерин; ТФН – толерантность к физической нагрузке; L – результат теста 6-минутной ходьбы.

соответствующих значений в группе больных без ХОБЛ (табл. 4).

Помимо этого, по результатам ЛДФ установлено, что при наличии ассоциированной патологии резервы микрогемодинамики оказались сниженными.

В исходном состоянии у пациентов обеих групп выявлено значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 (у пациентов с ИБС до 233,7±37,3 и 280,8±22,7 пг/мл, а у больных с ИБС и ХОБЛ – до 334,9±28,9 и 284,2±46,3 пг/мл соответственно). Тенденция к повышению противовоспалительного – ИЛ-4 была отмечена в обеих группах. По своим средним значениям этот показатель составил соответственно в группе больных ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, 12,7±4,3 и 10,8±3,8 пг/мл. Кроме того, в группе пациентов с сочетанной патологией отмечалось повышение противовоспалительного фактора ИЛ-10 (1,4±0,3 пг/мл). У больных с коморбидной патологией также было отмечено достоверное повышение таких показателей, как фибриноген (у пациентов с ИБС он составил 2,8±0,3 г/л; у больных с ИБС и ХОБЛ – 3,5±0,6 г/л; $p=0,01$) и серомукоиды (у пациентов с ИБС – 0,2±0,04 ед.; у больных с ИБС и ХОБЛ – 0,27±0,05 ед.; $p=0,03$). Уровень СРБ оказался выше в группе пациентов с ассоциированной патологией, однако разница не была статистически значимой (4,4±0,8 и 7,9±1,6 мг/л, соответственно).

Качество жизни, по данным опросника SF-36, как в группе больных с ИБС, так и в группе с сочетанной патологией (ИБС и ХОБЛ) было значительно снижено практически по всем показателям (рис. 1) по сравнению с результатами оценки этих данных в общей популяции России [15].

Таким образом, установлено, что наличие ассоциированной патологии характеризуется не только более тяжелым клиническим течением ИБС, но и снижением качества жизни пациентов по данным опросника SF-36.

В следующем разделе работы приведены результаты сравнительной оценки ангиангиальной эффективности терапии ивабрадином и традицион-

ной лекарственной терапией производным сиднониминотом – молсидоминотом у больных ИБС в сочетании с бронхолегочной патологией.

В результате 12-недельной терапии ивабрадином у больных 1 группы частота стенокардии уменьшилась на 48,9%, потребность в нитроглицерине – на 49,3% ($p=0,001$). На фоне терапии молсидоминотом в 2 группе пациентов отмечена лишь тенденция к уменьшению эпизодов стенокардии, однако потребность в нитратах короткого действия сократилась значительно – на 29,3% ($p=0,05$).

Улучшению клинического состояния пациентов на фоне терапии ивабрадином соответствовало увеличение физической толерантности на 24,6% по данным ВЭМ-пробы и на 13,9% – по данным 6-минутного теста ходьбы ($p=0,01$). В 2 группе пациентов, принимавших молсидомин, отмечена лишь тенденция к увеличению показателей, характеризующих физическую работоспособность (табл. 5).

К концу 12-й недели терапии ивабрадином ЧСС уменьшилась на 20,2% высоко достоверно ($p=0,0001$), в то время как на фоне терапии молсидоминотом динамики ЧСС выявлено не было.

По данным ОЭКТ с ^{99m}Tc – технетрилом средняя величина преходящего дефекта перфузии (ПДП) миокарда у больных 3 группы в исходном состоянии составила 7,54±1,6%. На фоне терапии ивабрадином регистрировалось статистически значимое снижение данного показателя на 31,8% ($p=0,02$), свидетельствуя о положительном влиянии проводимой терапии на показатели перфузии миокарда по данным радионуклидного исследования.

Таким образом, наряду с антиангиальной эффективностью и положительным влиянием на физическую работоспособность, нами впервые установлено позитивное влияние ивабрадина на миокардиальную перфузию по данным скintiграфии миокарда у пациентов с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ.

По данным ультразвукового исследования сердца у обследованных пациентов основные показатели, характеризующие систолическую функцию ЛЖ,

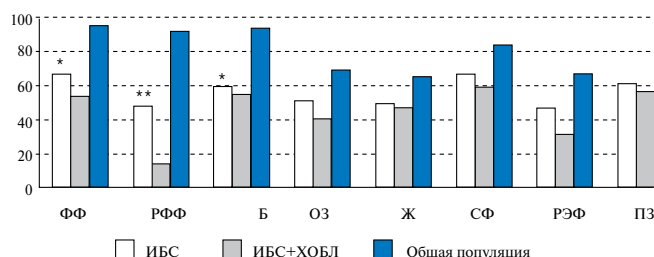


Рис. 1. Показатели качества жизни у пациентов с ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, и общей популяцией России.

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – различия между группой ИБС и ИБС, ассоциированной с ХОБЛ.

Сокращения: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевые ограничения вследствие физических проблем; Б – физические боли; ОЗ – восприятие общего состояния здоровья; Ж – энергичность/жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем; ПЗ – психическое здоровье.

по своим средним значениям были в пределах нормы. Под влиянием проводимой терапии ивабрадином у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, наблюдалась нормализация основных показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ. Так, зарегистрировано нарастание пика Е на 19,9% ($p = 0,03$) и снижение пика А на 6,4%, как следствие этого – улучшение Е/А на 21,6% ($p = 0,04$). Время изоволюметрического расслабления сократилось на 2,9% ($p = 0,03$), что в совокупности свидетельствовало об улучшении диастолической функции ЛЖ на фоне проводимой терапии ивабрадином. После лечения молсидомином у пациентов 4 группы отмечена лишь тенденция к улучшению показателей диастолической функции ЛЖ.

По результатам ЛДФ оба препарата оказывали положительное влияние на состояние МЦ у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, однако действие ивабрадина было выражено в большей степени. Результаты, полученные в ходе проведения КБ, подтвердили положительное влияние проведенной терапии на показатели микроциркуляции бульбарной конъюнктивы в обеих группах пациентов. Наибольшая динамика касалась внутрисосудистого и сосудистого звеньев МЦР.

Учитывая полученные данные, мы сделали следующий вывод, свидетельствующий о том, что ивабрадин, оказывая урежающее действие на ЧСС, улучшает диастолическую функцию ЛЖ, оптимизирует легочную гемодинамику, что в совокупности позитивно влияет на миокардиальный кровоток и системную МЦ у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ. На фоне терапии производным сиднониминов также отмечено достоверное улучшение структурно-функциональных показателей правых отделов сердца и периферического кровотока, что обусловлено, с одной стороны, способностью молсидомина расширять преимущественно посткапилляры и венулы и депонировать кровь, уменьшая преднагрузку, с дру-

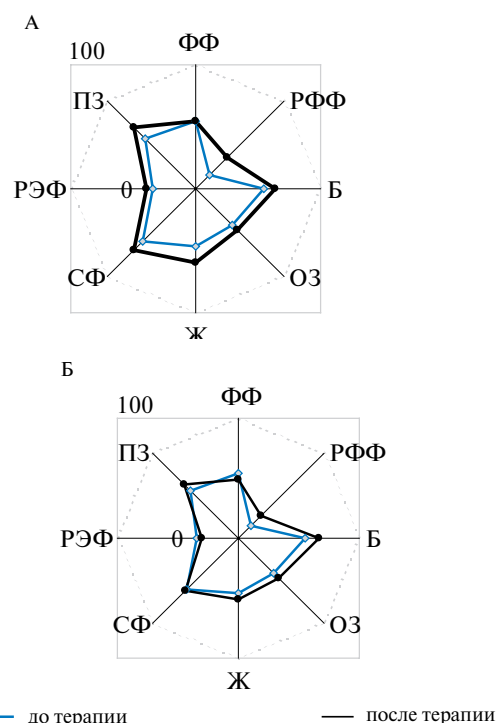


Рис. 2. Динамика показателей КЖ по данным опросника SF-36 на фоне терапии (А) ивабрадином и (Б) молсидомином.

Сокращения: ФФ – физическое функционирование, ПЗ – психическое здоровье, РФФ – ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем, СФ – социальное функционирование, Ж – энергичность/жизнеспособность, ОЗ – восприятие общего состояния здоровья, Б – физические боли, РФФ – ролевые ограничения вследствие физических проблем.

гой – уменьшать тонус резистивного звена МЦР, способствуя снижению периферического сопротивления и посленагрузки.

Таким образом, при оценке полученных результатов установлено положительное влияние как ивабрадина, так и молсидомина на функциональное состояние МЦ и перестройку МЦР у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, несмотря на разные механизмы действия.

В ходе лечения ивабрадином пациентов с коморбидной патологией выявлена положительная динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов: снижение ИЛ-1 β на 42,7%, ИЛ-8 на 2,9%, ИЛ-4 на 25,9% и ИЛ-10 на 49,3% ($p = 0,03$). Кроме того, установлено снижение уровня СРБ на 22%, фибриногена – на 13,9% ($p = 0,04$), в то время как уровень серомукоидов существенно не изменился. У пациентов, принимавших молсидомин, также отмечена явная положительная динамика уровня ИЛ-10 на 48,5% ($p = 0,03$), а также тенденция к снижению ИЛ-1 β на 5,7% и ИЛ-8 на 6,6%, однако уровень ИЛ-4 существенно не изменился. Установлена положительная динамика показателей факторов воспаления: уровень СРБ снизился на 19,8%, фибриногена – на 8,8%, в то время как количество серомукоидов существенно не изменилось.

При оценке КЖ у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ на фоне терапии ивабрадином, выявлено достоверное улучшение по шкале «ролевые ограничения вследствие физических проблем» (рис. 2).

Отмечена тенденция к росту и других показателей по данным опросника SF-36. В группе пациентов с коморбидной патологией, принимавших молсидомины, также отмечены положительные изменения КЖ по шкалам: ролевые ограничения вследствие физических проблем, физические боли, восприятие общего состояния здоровья, жизнеспособность, социальное функционирование и психическое здоровье, однако динамика этих изменений не достигла уровня достоверности.

Заключение

Таким образом, установлено, что оба препарата оказывали положительное влияние на показатели КЖ пациентов с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, по данным опросника SF-36, однако действие ивабрадина было выражено в большей степени.

Литература

- Oganov R. G., Perova N. V., Schel'cyina N. V. Manifestations of metabolic syndrome with a combination of hypertension with coronary risk factors in individual. *Kardiologija*, 2005; 7: 27–33. Russian (Оганов Р.Г., Перова Н.В., Щельцына Н.В. Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертензии с отдельными факторами коронарного риска. *Кардиология*, 2005; 7:27–33).
- Chazova I. E. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium medicum*, 2006; 8, 5: 14–9. Russian (Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких. *Consilium medicum*, 2006; 8, 5: 14–9).
- Avdeev S. N. The clinical significance of C-reactive protein in COPD. *Medicinskij vestnik*, 2009, 487. <http://medvestnik.ru/archive/2009/18/2260.html>. Russian (Авдеев С.Н. Клиническое значение С-реактивного белка при ХОБЛ. *Медицинский вестник*, 2009, 487. <http://medvestnik.ru/archive/2009/18/2260.html>).
- Rabe K. F., Agusti A. G., Anzueto A. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2006: <http://www.goldcopd.org>.
- Karoli N. A., Rebrov A. P. Chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Klinicheskaja medicina*, 2005; 6: 72–7. Russian (Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. *Клиническая медицина*, 2005; 6: 72–7).
- Nakonechnikov S. N., Chazova I. E., Martynjuk T. V. et al. Inflammation and pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum, Sistemnye gipertenzii* 2010, 1. <http://www.consilium-medicum.com/article/19755>. Russian (Наконечников С.Н., Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и др. Воспаление и легочная гипертензия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum, Системные гипертензии* 2010, 1. <http://www.consilium-medicum.com/article/19755>).
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
- Zagotta, WN, Olivier, NB, black KD et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature*, 2003; 425:200–5.
- Baruscotti M. Bucchi A., DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. *Pharmacol Ther*, 2005; 107: 59–79.
- DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol. Res*, 2006; 53, 5: 399–406.
- Fox K., Ford L., Steg P. G., et al. On behalf of the BEUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372, 9641: 807–16.
- Tardif J. C., Ford I., Tendera M. et al. On behalf of the INITIATIVE study investigators group. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.*, 2005; 26: 2529–36.
- Swedberg K. et al. Beneficial effects of ivabradine on outcomes in chronic heart failure. The Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur. J. Heart Fail*, 2010; 12: 75–81.
- Bjelland, I., Dahl A. A., Haug T. T. et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J. Psychosom. Res.* 2002; 52, 2: 69–77.
- Novick A. A., Ionova T. I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Edited by J. L. Shevchenko. St. Petersburg. Olma Media Group, 2007. p.320. (Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под редакцией Ю.Л. Шевченко. СПб. Олма Медиа Групп, 2007. 320 с).

Antiischemic effectiveness of ivabradine and its impact on microcirculation in patients with coronary heart disease associated with chronic obstructive pulmonary disease

Garganeeva A. A., Bagreeva S. M.

Aim. To assess the antiischemic effectiveness of an If-channel inhibitor ivabradine and its impact on systemic and myocardial microcirculation, left ventricular diastolic dysfunction, and psychosocial parameters in patients with coronary heart disease (CHD) associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. The study included 82 patients with CHD and Functional Class II–III stable angina. In 47.6% of the participants, CHD was associated with Stage 1–3 COPD.

Results. It was demonstrated that the If-channel inhibitor ivabradine is the medication of choice for patients with a combination of CHD and COPD. Ivabradine

therapy was both effective and safe, and did not negatively affect the clinical course of COPD.

На фоне терапии ингибитором If-каналов ивабрадином и производным сиднонимин — молсидомином показатели спирометрии существенно не изменились, свидетельствуя об отсутствии негативного влияния проводимой антиангинальной терапии на показатели функции внешнего дыхания. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что ингибитор If-каналов ивабрадин является препаратом выбора для больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ. Терапия ивабрадином является не только эффективной, но и безопасной, на ее фоне не отмечено ухудшения течения ассоциированной бронхолегочной патологии. На фоне лечения данным препаратом выявлен регресс коронарной недостаточности, что проявилось высокой антиишемической и антиангинальной эффективностью, и, как следствие этого, повышением физической работоспособности. Впервые установлено положительное влияние ивабрадина на системную микроциркуляцию и на миокардиальную перфузию по данным сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc-технетрилом у пациентов со стенокардией напряжения, ассоциированной с ХОБЛ.

- therapy was both effective and safe, and did not negatively affect the clinical course of COPD.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 62–68

Key words: coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, If-channel inhibitor ivabradine, microcirculation.

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ КУРСОВОМ ПРИЕМЕ ПРЕПАРАТА МАГНЕРОТ

Нечаева Г. И., Москвина Ю. В., Бунова С. С.

Цель. Определить адренергическую активность рецепторов у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани и влияние на нее курсового приема препарата Магнерот.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с экстракардиальными нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани, в возрасте от 18 до 35 лет. Для оценки активности симпатoadrenalной системы всем пациентам определяли уровень бета-адренорецепции организма методом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокаторов с использованием диагностического набора реактивов («АГАТ Мед», Москва).

Результаты. У пациентов с экстракардиальными нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани наблюдается повышенный уровень гемолиза эритроцитов в присутствии бета-адреноблокатора, что может говорить о процессе десенситизации адренорецепторов у данного контингента больных. На фоне приема препарата Магнерот в течение 4 месяцев отмечается достоверное уменьшение степени десенситизации β -адренорецепторов эритроцитов ($p < 0,0001$).

Заключение. Курсовое применение препарата Магнерот восстанавливает чувствительность адренорецепторов к группе адреноблокаторов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, Магнерот, нарушения сердечного ритма, десенситизация адренорецепторов, ресенситизация адренорецепторов.

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, Омск, Россия.

Нечаева Г. И. – д. м. н., заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, Москвина Ю. В.* – соискатель кафедры внутренних болезней и семейной медицины, врач-кардиолог клиники, Бунова С. С. – д. м. н., заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

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

АР – адренорецептор, АТФ – аденозинтрифосфат, ВНС – вегетативная нервная система, ДСТ – дисплазия соединительной ткани, ОЕ – оптическая единица, СНС – симпатическая нервная система, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, ЭКГ – электрокардиография.

Рукопись получена 02.05.2012

Принята к публикации 16.07.2012

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 69-73

Аритмический синдром является одним из частых патологических феноменов, сопровождающих дисплазию соединительной ткани (ДСТ) [1], а распространенность проявлений ДСТ у молодых людей, по мнению ряда авторов, колеблется от 26,0% до 85,4% [2, 3]. Несомненным является то, что в генезе нарушения ритма и проводимости играют роль как кардиальные, так и экстракардиальные факторы, среди которых не последнее место принадлежит вегетативному дисбалансу. В настоящее время вегетативная дезорганизация рассматривается как компонент синдрома ДСТ [1]. Большинство исследований посвящено изучению роли симпатического тонуса при патологии сердечно-сосудистой системы. По данным литературы, у большинства пациентов с ДСТ выявляется симпатикотония, реже встречаются смешанные формы, в малом проценте случаев – ваготония [1, 4]. Функциональный дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС), проявляющийся снижением вагусной или повышением симпатической активности, приводит к нарушениям ритма и является независимым фактором риска летального исхода [4].

Концентрация катехоламинов в плазме крови лишь косвенно характеризует активность симпатической нервной системы (СНС). Выраженность физиологического эффекта катехоламинов определяется степенью высвобождения их из синаптических нервных окончаний и мозгового вещества надпочечников, нейрональным и экстранейрональным обратным захватом катехоламинов, экскрецией и связыванием с адренорецепторами (АР), локализованными на мембранах клеток

органов и тканей [5]. Последнее свойство зависит от плотности распределения АР и степени их родства с катехоламинами плазмы. Под влиянием длительной или сильной стимуляции катехоламинами количество и функциональное состояние АР изменяется [5].

В настоящее время ведется активный поиск препаратов, восстанавливающих чувствительность адренорецепторов. Нами выбран препарат Магнерот®, который, на наш взгляд, имеет ряд преимуществ для пациентов с аритмическим синдромом на фоне дисплазии соединительной ткани. У пациентов с ДСТ доказан дефицит магния [7]. Гиперкатехолемиа и дефицит магния являются процессами, обоюдно усугубляющими друг друга. Состояние острого и хронического стресса ведет к истощению внутриклеточного пула магния и его потери с мочой, так как в стрессовой ситуации выделяется повышенное количество адреналина и норадреналина, способствующих выведению магния из клеток. При нормальном снабжении клеток магнием эти катехоламиновые воздействия удается снизить [8]. Препараты магния широко используются в кардиологии, акушерстве, неврологии и терапии и интерес к их использованию постоянно растет. Магний образно сравнивают с «золушкой биохимии», которая незаметна, но при этом выполняет колоссальную метаболическую нагрузку [8]. Нормальный уровень магния в организме признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека [8, 9]. Физиологический баланс магния является обязательным условием для осу-

ществления оптимальной программы жизнедеятельности. То принципиальное значение, которое магний имеет для терапии и профилактики, обусловлено фундаментальной ролью магния в поддержании многочисленных биохимических процессов, протекающих в организме человека.

Магний является неотъемлемой частью активных центров более 500 ферментов. Высочайшая значимость магния обусловлена рядом причин:

1) магний участвует в формировании каталитических центров и в стабилизации регуляторных сайтов в составе многочисленных ферментов нервной и глияльной тканей [10];

2) Mg-содержащие ферменты и ионы магния обеспечивают поддержание разнообразных энергетических (ферментативный каскад гидролиза АТФ, приводящий к образованию гидрофосфат-иона и большого количества энергии, происходит при обязательном присутствии достаточного количества ионов магния) и пластических процессов (магний участвует в рибосомальном синтезе белков и липопротеидных комплексов) [9];

3) магний участвует в процессах синтеза и деградации многочисленных нейромедиаторов: катехоламинов (норадреналин), ацетилхолина, всех нейропептидов в головном мозге, принимает участие в формировании пространственной конфигурации и внутримолекулярной стабилизации эндорфинов, гипоталамических рилизинг-факторов. Кроме того, магний обеспечивает передачу сигнала от катехоламиновых рецепторов через цАМФ-зависимый сигнальный каскад, включающий гормон-специфические рецепторы, G-белки и магний-зависимые аденилатциклазы [10];

4) ионы магния непосредственно участвуют в процессах стабилизации и защиты N-метил-D- (NMDA)-, аспартатных и глициновых рецепторов на постсинаптической мембране нейронов [10], магний способствует детоксикации токсичных металлов, что предупреждает формирование интоксикации Pb, Be, Ni, Al [10];

5) магний является физиологическим регулятором возбудимости клетки и совершенно необходим для нормального функционирования процессов деполяризации, являясь физиологическим антагонистом кальция. При дефиците ионов магния нарушается обмен катионов на мембране клеток, электрическая возбудимость клеток повышается и клетка становится перевозбудимой [9, 10];

6) магний уменьшает возбудимость нервной системы, в том числе и головного мозга. Наиболее известным молекулярным механизмом влияния магния на возбудимость нейронов является ингибирование активности NMDA-рецепторов (глутаматных рецепторов) [9, 10].

Учитывая изложенное выше, была поставлена цель — определение активности адренорецепторов у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани и изучение влияния

курсового приема препарата Магнерот® на данный показатель.

Материал и методы

В исследование методом лотерейной рандомизации из генеральной совокупности (выборка пациентов, соответствующих критериям включения и находящихся на динамическом медицинском наблюдении в Центре по изучению дисплазии соединительной ткани — всего 584 человека) включено 72 пациента с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани (40 мужчин и 32 женщины) в возрасте от 18 до 35 лет после подписания информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: пациенты с повышенным давлением по малому кругу кровообращения, травматические повреждения грудной клетки в анамнезе; заболевания сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия, врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиты, сердечная недостаточность и др.); заболевания щитовидной железы; заболевания крови; электролитные нарушения; острые или хронические воспалительные заболевания в стадии обострения; алкоголизм, наркомания, использование любых препаратов, которые могут повлиять на результаты исследования; беременность и лактация; нежелание пациента участвовать в исследовании на любом этапе.

По результатам электрокардиографических методов исследования были сформированы группы пациентов с учетом расположения эктопических очагов (желудочковые и суправентрикулярные), а также учитывая классификации (Lown B., Wolf M., с поправкой M. Ryan 1975 г.; J. T. Bigger, 1983 г.; классификацию О. А. Козыревой, Р. С. Богачевой, 1998 г.) были выделены желудочковые аритмии по их клинической значимости.

I группа (клинически значимые желудочковые экстрасистолы или желудочковые экстрасистолы высоких градаций): 23 человека (11 мужчин и 12 женщин), медиана возраста составила 23 года (22÷32) лет. У пациентов зарегистрированы: полиморфные желудочковые экстрасистолы (n=11); мономорфные парные желудочковые экстрасистолы (n=7); полиморфные парные желудочковые экстрасистолы (n=5).

II группа (клинически малозначимые желудочковые экстрасистолы или желудочковые экстрасистолы низких градаций): 20 человек (9 мужчин и 11 женщин), медиана возраста 27,5 лет (23,5÷33). Желудочковая экстрасистолия была представлена: мономорфная одиночная с частотой не более 30 эктопических комплексов за любой час мониторирования (n=13); мономорфная одиночная с частотой более 30 экстрасистолических комплексов за любой час мониторирования (n=7).

III группа — 29 пациентов (20 мужчин и 9 женщин), медиана возраста — 25 лет (21÷29) лет, с суправентрикулярной экстрасистолией: мономорфная одиночная с частотой менее 100 комплексов за любой

Таблица 1

Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани

Фенотипические признаки	I (n=23)	II (n=20)	III (n=29)	Контроль (n=30)	Значимость различий между группами, Fisher; p					
	%	%	%	%	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₂₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
Долихостеномия	60,9	55,0	51,7	6,7	0,468	0,353	0,000	0,526	0,000	0,000
Дефицит массы тела	69,6	75,0	65,5	10,0	0,479	0,497	0,000	0,350	0,000	0,000
Арахнодактилия	43,5	35,0	37,9	0	0,400	0,451	0,000	0,539	0,000	0,000
Сутулость	34,8	35,0	31,0	6,7	0,619	0,503	0,012	0,505	0,015	0,018
Гипермобильность суставов	34,8	35,0	41,4	0	0,619	0,422	0,000	0,441	0,000	0,000
Плоскостопие	26,1	30,0	41,4	10,0	0,521	0,196	0,120	0,307	0,078	0,006
Миопия, более 3 диоптрий	73,9	80,0	63,5	0	0,459	0,046	0,000	0,019	0,000	0,000
Неправильный прикус	52,2	55,0	55,2	6,7	0,548	0,525	0,000	0,609	0,000	0,000
Гиперэластичность кожи	30,4	25,0	31,0	0	0,479	0,602	0,002	0,449	0,007	0,001
Венозная недостаточность	17,4	15,0	31,0	3,3	0,582	0,211	0,104	0,173	0,169	0,005
Гипотония мышц	17,4	20,0	27,6	3,3	0,566	0,299	0,104	0,398	0,076	0,011

Примечание: различия статистически значимы – $p < 0,00833$ с учетом поправки Бонферрони ($K=6$).

Таблица 2

Встречаемость фенотипических признаков нарушения формообразования скелета грудной клетки у обследованных лиц

Фенотипические признаки	I (n=23)	II (n=20)	III (n=29)	Контроль (n=30)	Значимость различий между группами, Fisher; p					
	%	%	%	%	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₂₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
Астенический тип	73,9	70,0	65,5	16,7	0,5206	0,3655	0,0001	0,4952	0,0002	0,0001
Сколиоз	78,3	70,0	55,2	6,7	0,3930	0,0733	0,0001	0,2279	0,0001	0,0001
Прямая спина	21,7	25,0	17,2	0	0,5414	0,4749	0,0117	0,3774	0,0073	0,0237
Крыловидные лопатки	30,4	40,0	41,4	0	0,3681	0,3013	0,0001	0,5800	0,0001	0,0001

Примечание: различия статистически значимы – $p < 0,00833$ с учетом поправки Бонферрони ($K=6$).

час мониторингирования ($n=3$); мономорфная частая экстрасистолия ($n=12$); полиморфная одиночная экстрасистолия ($n=6$); с неустойчивым пароксизмом суправентрикулярной тахикардии ($n=2$); монофокусная пароксизмальная наджелудочковая тахикардия ($n=6$). Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев (20 мужчин и 10 женщин), медиана возраста – 23 года ($21 \div 29$).

Анализ на однородность групп по возрасту и полу проводился с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney – U Test для числовых данных (возраст) и критерием χ^2 с учетом поправки Yates для дихотомических данных (пол). Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем лицам, участвующим в исследовании, проведено: общеклиническое обследование (жалобы, анамнез, полное физикальное обследование), электрокардиография, по общепринятой методике (электрокардиограф Schiller), мониторингирование ЭКГ по Холтеру (монитор МТ – 200 фирмы Schiller (Швейцария), для оценки активности симпатoadренальной системы определяли уровень бета-адренореактивности организма методом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокаторов (БАБ) [12] с использованием диагностического набора реактивов («АГАТ Мед», Москва).

Для обработки данных использовали пакет статистических программ Statistica 6.0 и стандартные математические таблицы Microsoft Excel. Во всех процедурах

статистического анализа критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Для определения типа распределения изучаемых выборок применен тест Shapiro-Wilk's W. В связи с тем, что полученные результаты не соответствовали закону нормального распределения, для описания данных использовалась медиана (Me) с указанием межквартильного размаха (интервал между 25-м и 75-м процентилями). Для уточнения различий между анализируемыми группами был применен метод попарного сравнения групп с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney – U Test; для сравнения данных активности симпатoadренальной системы до и после курсового приема препарата Магнерот® – критерий Вилкоксона. Учитывая множественность сравнений, применялась поправка Бонферрони, уточняющая уровень значимости, при котором значения p ниже рассчитанного рассценивались как достоверные.

Результаты и обсуждение

Исходно пациенты с ДСТ, в отличие от представителей группы контроля, предъявляли множество жалоб: эмоциональная лабильность, раздражительность, чувство беспокойства, тревожность, слабость, быстрая утомляемость (у 64 пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне ДСТ и 12 человек из группы контроля $p < 0,01$). Кроме того, 68 пациентов основных групп жаловались на сердцебиения, 70 человек – на перебои в работе сердца и кардиалгии

Таблица 3

Частота распределения патологических и нормальных форм грудной клетки в анализируемых группах

Группы	Формы грудной клетки			
	Патологические формы			Нормальная форма, $p \pm s_p$
	Плоская, $p \pm s_p$	Воронкообразная, $p \pm s_p$	Килевидная, $p \pm s_p$	
1	47,83±10,42%	4,35±4,25%	43,48±10,34%	4,35±4,25%
2	35,00±10,67%	25,00±9,68%	30,00±10,25%	10,00±6,71%
3	34,48±8,83%	24,14±7,94%	27,59±8,30%	13,79±6,40%

различного характера. Жалобы на плохую переносимость умеренной физической нагрузки зарегистрированы у 58 пациентов с аритмическим синдромом и у 5 человек группы контроля ($p < 0,001$); ортостатические реакции зафиксированы у 44 пациентов с нарушениями ритма и у 6 представителей здоровых добровольцев ($p < 0,01$).

Фенотипические признаки дисэмбриогенеза в различных сочетаниях были обнаружены у всех обследованных основных групп, что связано как с генетическими, так и экзогенными перинатальными воздействиями. У пациентов контрольной группы зарегистрировано от 0 до 3 признаков, что достоверно отличает данную группу от лиц с ДСТ (табл. 1). Однако у пациентов с нарушениями сердечного ритма достоверно чаще ($p < 0,001$) встречались признаки, связанные с нарушением формирования костного скелета грудной клетки: деформации грудной клетки, деформации позвоночника в виде сколиозов и прямой спины (табл. 2), соотношение патологических и нормальной форм грудной клетки представлено в таблице 3, что наводит на мысль о возможных ассоциациях изменений размера и формы грудной клетки и нарушений сердечного ритма у пациентов с ДСТ.

Медиана показателя β -АРМ в I группе составила 52,07 оптической единицы (ОЕ) ($P_{25-75\%} = 48,03 \div 55,22$), у пациентов II группы – 43,54 ОЕ ($P_{25-75\%} = 39,56 \div 45,75$), в III группе – 36,7 ОЕ ($P_{25-75\%} = 35,1 \div 40,64$), в то время как в группе здоровых добровольцев последняя была значимо ниже – 17,43 ОЕ ($P_{25-75\%} = 13,22 \div 22,08$) и не выходила за пределы нормальных значений (2–20 ОЕ) [7]. При проведении попарного сравнения между группами были получены следующие результаты. Наибольшие значения показателя зарегистрированы у пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма, с максимальными значениями в группе пациентов с высокой градацией экстрасистол, что достоверно отличает их от группы с суправентрикулярной эктопической активностью и группы контроля ($p < 0,0001$).

У пациентов с дисплазией соединительной ткани статистически достоверно выявляются более высокие значения показателя бета-адренорецепции мембран эритроцитов, чем в группе здоровых добровольцев, что соответствует десенситизации адренорецепторов. Причины десенситизации в большинстве случаев точно

не установлены. Российские ученые указывают на возможный повреждающий эффект катехоламинов на клеточные мембраны [4], а некоторые авторы [5] видят в этом основную причину. Причем скорость десенситизации и ресенситизации адренорецепторов сопоставима с продолжительностью воздействия стрессорного фактора [5].

Пациентам с аритмическим синдромом на фоне ДСТ был назначен препарат Магнерот® по схеме: 2 таблетки 3 раза в день в течение недели, затем по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 4 месяцев. Пациенты отмечали хорошую переносимость препарата, не было зарегистрировано ни одного случая побочного действия.

По окончании курса терапии в группе пациентов с аритмическим синдромом на фоне ДСТ отмечена достоверная динамика по ряду субъективных проявлений. Уменьшилась частота регистрации жалоб астенического характера ($n=39$; $p < 0,01$), на сердцебиения жаловались меньше трети пациентов ($n=24$), перебои в работе сердца отмечали меньше половины пациентов ($n=36$), кардиалгии беспокоили лишь каждого четвертого пациента ($n=18$); а также достоверно улучшилась переносимость умеренной физической нагрузки ($n=14$; $p < 0,001$).

По данным суточного мониторирования ЭКГ, после лечения регистрировалось уменьшение количества экстрасистолических эпизодов. Так, у каждого седьмого пациента из группы пациентов с клинически значимой желудочковой экстрасистолей (I группа) исчезли экстрасистолы высокой градации и были зафиксированы редкие монотопные экстрасистолы (клинически малозначимая желудочковая экстрасистолы), у четверти пациентов из II группы (клинически малозначимая желудочковая экстрасистолы) экстрасистолы после лечения не были обнаружены ($p < 0,05$). В III исследуемой группе в 10 случаях вместо политопных и парных суправентрикулярных экстрасистол стали отмечаться монотопные и одиночные эктопии. Антиаритмическая активность препарата Магнерот®, по-видимому, в данном случае связана с тем, что магний, входящий в его состав, является естественным антагонистом кальция, обладает мембраностабилизирующим свойством, присущим антиаритмическим препаратам I класса, способен препятствовать потере калия

клеткой, уменьшать дисперсию длины интервала QT на ЭКГ, а также ингибировать симпатические влияния на сердце [6, 7].

По окончании курсового приема препарата Магнерот® в I группе медиана показателя β -АРМ составила: $Me = 40,42$ $P_{25-75\%} = 35,1 \div 45,7$ ОЕ, во II — $Me = 32,73$ $P_{25-75\%} = 28,83 \div 36,62$ ОЕ, в III группе — $Me = 28,05$ $P_{25-75\%} = 24,3 \div 31,09$ ОЕ.

После проведения курса Магнерота® в I и II группах целевых уровней адренорецепции, при которых клетки чувствительны к адреноблокаторам, удалось достигнуть больше чем у половины пациентов, однако у каждого 10 пациента, несмотря на снижение индивидуальных значений, необходима дальнейшая коррекция десенситизации адренорецепторов. По окончании курса терапии в III группе не зарегистрировано ни одного случая со значениями выше 40 ОЕ, у трети пациентов данный показатель был в пределах 30–40 ОЕ. При сравнении показателя β -адренорецепции мембран эритроцитов в группах пациентов с эктопическими нарушениями сердечного ритма, ассоциированными с ДСТ до и по окончании курса лечения, во всех группах отмечена статистически достоверная положительная динамика (Wilcoxon Test, $p = 0,00000$), однако нормальных зна-

чений (по условиям метода) достигнуть не удалось, что говорит о необходимости дальнейшего поиска способов коррекции процесса десенситизации адренорецепторов.

Заключение

Курсовое применение препарата Магнерот® в течение 4 месяцев у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне дисплазии соединительной ткани эффективно и патогенетически обосновано. Назначение препарата Магнерот® привело к улучшению субъективного самочувствия большинства пациентов; уменьшило выраженность и частоту регистрации аритмических эпизодов без дополнительного назначения антиаритмических препаратов; увеличило осморезистентность эритроцитов в присутствии адреноблокатора, что говорит о процессе ресенситизации адренорецепторов. В связи с тем, что в практике врача-терапевта часто назначаемыми препаратами при нарушениях сердечного ритма являются бета-адреноблокаторы и очень важно восстановление чувствительности адренорецепторов для лучшего антиаритмического эффекта, курсовой прием препарата Магнерот® может быть рекомендован как дополнительная терапия.

Литература

1. Nechaeva G.I., Jakovlev V.M., Druk I.V. et al. Arrhythmias of heart at not differentiated connective tissue dysplasia. *Lechawij vrach* 2008; 6:2–7. Russian. (Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. и др.) Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Лечащий врач* 2008; 6: 2–7).
2. Zemcovskij Je.V. Dysplastic syndromes and phenotypes. *Dysplastic heart*. Spb.: Ol'ga; 2007. Russian. (Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Ольга; 2007).
3. Nechaeva G.I., Viktorova I.A. Connective tissue dysplasia: terminology, diagnostics, tactics of maintaining patients. Omsk: Izd-vo OOO «Типография BLANKOM»; 2007. Russian. (Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Изд-во ООО «Типография БЛАНКОМ»; 2007).
4. Zemcovskij Je.V., Tihonenko V.M., Reeva S.V. Functional diagnostics of a condition of vegetative nervous system. Spb.: INKART; 2004. Russian. (Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реева С.В. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. СПб.: ИНКАРТ; 2004).
5. Strjuk R.I., Dlusskaja I.G. Adrenoreactivity and cardiovascular system. M.: Medicina; 2003. Russian. (Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Аднореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина; 2003).
6. Nechaeva G.I., Druk I.V., Tihonova O.V. et al. Therapy by magnesium preparations at primary prolapse of the mitral valve. *Lechawij vrach* 2007; 6: 82–4. Russian. (Нечаева Г.И., Друк И.В., Тихонова О.В. и др.) Терапия препаратами магния при первичном пролапсе митрального клапана. *Лечащий врач* 2007; 6: 82–4).
7. Gorodeckij V.V., Talibov O.B. Magnesium preparations in medical practice. Small encyclopedia of magnesium. M.: Medpraktika; 2003. Russian. (Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика; 2003).
8. Fausto de Silva & Williams P.J. Biological chemistry of elements. Cambridge; 2003.
9. Torshin Iyu, Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. Nova Science; 2009.
10. Gromova O.A. Molecular mechanisms of influence of magnesium at connective tissue dysplasia. *Connective tissue dysplasia* 2008; 1: 25–34. Russian. (Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани. *Дисплазия соединительной ткани* 2008; 1: 25–34).

Adrenoreceptor sensitivity and magnesium therapy in patients with cardiac arrhythmias and connective tissue dysplasia

Nechaeva G.I., Moskvina Yu. V., Bubnova S. S.

Aim. To assess the adrenergic receptor activity and the effects of Magnerot therapy in patients with cardiac arrhythmias and connective tissue dysplasia (CTD).

Material and methods. The study included 18–35-year-old patients with cardiac arrhythmias and CTD. In all participants, sympathoadrenal system activity was evaluated via beta-adrenoreceptor sensitivity. In particular, erythrocyte osmotic resistance was measured in the presence of beta-adrenoblockers (diagnostic kit "AGAT Med", Moscow).

Results. Patients with ectopic cardiac arrhythmias and CTD demonstrated increased erythrocyte hemolysis levels in the presence of beta-adrenoblockers, which suggested adrenoreceptor desensitisation in this clinical group. A four-month

Magnerot treatment was associated with a significant reduction in desensitisation of erythrocyte beta-adrenoreceptors ($p < 0,0001$).

Conclusion. Magnerot therapy improved the adrenoreceptor sensitivity to adrenoblockers.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 69-73

Key words: connective tissue dysplasia, Magnerot, cardiac arrhythmias, adrenoreceptor desensitisation, adrenoreceptor resensitisation.

Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ВЫСОКОЙ ОСТАТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ НА ТЕРАПИИ ДЕЗАГРЕГАНТАМИ

Мазур Н. А., Ломоносова А. А., Золозова Е. А., Саятина Е. В., Чигинева В. В.

Цель. Оценить у больных стенокардией величины остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) и возможность ее коррекции на терапии дезагрегантами.

Материал и методы. В исследование было включено 40 больных ИБС в возрасте до 70 лет с достаточным контролем АД и при отсутствии противопоказаний для дезагрегантов. Обследование больных включало: общее клиническое обследование, определение общего и биохимического анализов крови, агрегации тромбоцитов в условиях слепого метода. В качестве индуктора агрегации использовалась АДФ в дозе 5 мкмоль/л. После включения в исследование больные случайным образом разделялись на две группы, у которых сравнивалась дезагрегационная эффективность аспирина (тромбо АСС 100 мг) с Плагрилом (клопидогрель 75 мг), а также плавикса 75 мг с Плагрилом. Агрегация тромбоцитов определялась в момент включения больного в исследование, а затем повторно – спустя не менее трех недель. Перевод больных после 3-х недельной терапии одним из препаратов на другой проводился по методу «кроссовер». На последнем этапе больные получали два дезагреганта (тромбо АСС и Плагрил).

Результаты. ОРТ выше целевого уровня (более 46%) на фоне приема кишечнорастворимой формы аспирина в дозе 100 мг выявлена у 72,5% больных. При переходе на терапию клопидогрелем почти у половины из них (16 чел.) был достигнут целевой уровень ОРТ. Из оставшихся с резистентностью 13 больных (32,5%) у 8 чел. последняя была преодолена на комбинированной терапии аспирином и Плагрилом. Таким образом, в конечном итоге только у 5 больных (12,5%) имелась резистентность к обоим препаратам.

Монотерапия клопидогрелем не привела к снижению реактивности тромбоцитов до целевого уровня у 14 больных (35%). Из них только у одного аспирина оказал достаточный эффект.

Заключение. С помощью световой агрегометрии высокая ОРТ наиболее часто выявляется на терапии кишечнорастворимой формой аспирина (72,5%), на терапии клопидогрелем (Плагрилом или плавиксом) значительно реже – у 35% ($p < 0,001$). Только у 12,5% больных имелась резистентность к обоим

препаратам (аспирину и клопидогрелю). Преодоление ее, вероятно, возможно с помощью новых дезагрегантов из группы тиенопиридинов (например, прасугрел) или с помощью блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 74-78

Ключевые слова: ИБС, реактивность, резистентность, тромбоциты, аспирин, клопидогрель.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия.

Мазур Н. А. * – д. м. н., заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой кардиологии РМАПО МЗ РФ, Ломоносова А. А. – аспирант кафедры кардиологии, Золозова Е. А. – к. м. н., доцент кафедры кардиологии, Саятина Е. В. – к. м. н., ассистент кафедры кардиологии, Чигинева В. В. – к. м. н., доцент кафедры кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mazur@land.ru, 123995, ул. Баррикадная, 2/1.

ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АД – артериальная гипертензия; ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1; АДФ – аденозиндифосфат; ДИ – доверительный интервал; ЧКВ – чрескожное вмешательство (на коронарных артериях); ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром.

Рукопись получена 9.07.2012

Принята к публикации 16.07.2012

Многочисленные исследования продемонстрировали, что торможение активности тромбоцитов с помощью дезагрегантов снижает частоту возникновения кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда, ишемического инсульта головного мозга. Положительные результаты терапии регистрируются только у одной трети больных ИБС, следовательно, у большинства сохраняется риск развития перечисленных конечных точек. Предполагается, что повышение эффективности данной терапии может быть достигнуто в результате создания новых, более эффективных и безопасных препаратов.

Вместе с тем, остается не ясным, при какой степени подавления активности тромбоцитов в наибольшей степени обеспечивается профилактика тромбообразования. На основании ретроспективного анализа отдаленных результатов терапии предлагаются целевые уровни ингибирования агрегационной реактивности тромбоцитов [1]. Больные, у которых на терапии этот уровень не достигается, относятся к группе с резистентностью к действию дезагреганта или имеющих высокую остаточную реактивность тромбоцитов (ОРТ). Изучению ОРТ на терапии дезагрегантами в последние годы

было посвящено много исследований. Но при этом практически не проводились исследования, в которых осуществлялся бы поиск оптимальных путей её контроля. Все попытки в основном сводились к увеличению дозы клопидогреля, так как уже было известно, что повышенные дозы аспирина (более 75–150 мг) не улучшали результаты терапии.

Целью данного исследования была оценка величины ОРТ на терапии кишечнорастворимой формой аспирина, клопидогрелем (оригинальный препарат и его дженерик), а также комбинации аспирина и Плагрила с помощью метода «кроссовер» в одной группе больных стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

В исследование было включено 40 больных в возрасте до 70 лет, у которых имелась хроническая ИБС с достаточным уровнем контроля повышенного артериального давления (в соответствии с принятыми рекомендациями) и при соблюдении следующих условий: наличия письменного информированного согласия на участие в исследовании и на выполнение его требований, отсутствие противопоказаний для приема дезаг-

регантов, а также при согласии больного не курить, хотя бы в день сдачи крови на анализы.

Критерии исключения: наличие нестабильной стенокардии, язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки (в т.ч. в анамнезе), хронического гастрита с частыми обострениями, рефлюкс-эзофагита, геморрагий в анамнезе, перенесенного инсульта (геморрагического или неизвестной этиологии), непереносимости аспирина или бронхиальной астмы, пароксизмальной или постоянной формы тахикардий, фибрилляции предсердий, синкопальных состояний, застойной сердечной недостаточности, психических заболеваний, алкоголизма, наркомании, цирроза печени, портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода, содержания в крови тромбоцитов менее $100 \times 10^{12}/л$ или более $450 \times 10^{12}/л$, гематокрита менее 25% или гемоглобина менее 100 г/л, повышенного содержания трансаминаз (выше верхней границы нормы в 3 раза), почечной недостаточности (креатинин в крови выше 120 мг%), а также в случае приема больным нестероидных противовоспалительных средств, антикоагулянтов.

Лабораторные методы обследования: исходно и в конце наблюдения определяли содержание в крови общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, трансаминаз, креатинина, общий анализ крови, включая тромбоциты. Агрегация тромбоцитов изучалась с помощью светового лазерного агрегометра «Биола» в условиях слепого метода на каждом этапе наблюдения (лаборатория клеточной адгезии Российского кардиологического научно — производственного комплекса — д.б.н. Л.И. Бурячковская). В качестве индуктора агрегации использовалась АДФ в дозе 5 мкмоль/л.

Клинические и инструментальные методы обследования: опрос на наличие стенокардии, трехкратное измерение АД на доминантной руке в положении сидя, ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях, суточная регистрация ЭКГ и АД.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом РМАПО МЗ РФ. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. До включения в исследование у всех больных было получено письменное информированное согласие.

Результаты

После включения в исследование больные случайным образом разделялись на две группы, у которых сравнивалась дезагрегационная эффективность аспирина (тромбо АСС 100 мг, фирма Ланнахер) с Плагрилом (клопидогрель 75 мг, фирма «Доктор Реддис»), а затем плавикса (клопидогрель 75 мг, фирма «Санофи-Авентис») с Плагрилом. Агрегация тромбоцитов определялась в момент включения больного в исследование, а затем повторно, спустя не менее трех недель. Перевод больных после 3-х недельной

терапии одним из препаратов на другой проводился по методу «кроссовер». На последнем этапе больные получали два дезагреганта (тромбо АСС и Плагрил). В исследовании было учтено, что уменьшение ингибиции тромбоцитов сопровождается непропорциональной инактивацией ЦОГ-1, восстановление функции тромбоцитов после отмены аспирина происходит непропорционально быстро (в течение 3–4 дней). Тиенопиридины ингибируют АДФ-зависимую функцию тромбоцитов в результате необратимой модификации рецептора тромбоцитов $P2Y_{12}$ под воздействием метаболитов короткого действия, образующихся в печени при участии энзимов Р-450. Образование метаболитов клопидогреля зависит от ряда факторов, среди разных больных торможение АДФ-зависимой функции тромбоцитов варьируемо. Поэтому сравнительная оценка действия дезагрегантов у небольшого количества больных из разных групп может приводить к ошибочным выводам. Из-за линейного отношения между инактивацией $P2Y_{12}$ и торможением АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов восстановление этой функции после отмены клопидогреля происходит спустя 7–8 дней, т.е. после появления новой генерации клеток.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 6. Результаты представлены в виде $M \pm m$, медианы, 25% и 75% квартилей и определения доверительного интервала (ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты оценки сравнительной эффективности изучавшихся препаратов с учетом величины ОРТ более 46% представлены в таблице 1. В связи с отсутствием значимых различий в эффективности плавикса и Плагрила (величины ОРТ составили 40,7% и 44,8%, соответственно, $p > 0,05$), полученные данные рассматривались совместно.

Сохранение остаточной реактивности выше целевого уровня или наличие т.н. резистентности к монотерапии дезагрегантом на фоне приема кишечнорастворимой формы в дозе 100 мг выявлено у 72,5% обследованных. При переходе на терапию клопидогрелем почти у половины из них (16 чел.) был достигнут целевой уровень ОРТ. Из оставшихся 13 больных (32,5%) с резистентностью у 8 чел. последняя была преодолена на комбинированной терапии аспирином и клопидогрелем. Таким образом, в конечном итоге только у 5 больных (12,5%) имела место резистентность к обоим препаратам, включая также их комбинацию.

Монотерапия клопидогрелем больных, включенных в исследование (40 чел.), не привела к снижению реактивности тромбоцитов до целевого уровня у 14 больных (35%). Из них только у одного аспирин оказал достаточный эффект. В этом случае эффективной была также комбинация двух препаратов.

Однако в общей группе, когда на последнем этапе наблюдения комбинация Плагрила с аспирином назна-

Таблица 1

ОПТ на терапии дезагрегантами

	Аспирин (тромбо ACC)	Клопидогрель (плавикс или Плагрил)	Комбинация (Плагрил и аспирин)
Число больных	40	50	39
M±m	59±13%*	43±21%*	39±24%*
Me	55%	40%	43%
25–75 квартили	51–66%	34–52%	26–48%
ДИ 95%	55–62%	39–47%	34–43%
Число больных с ОПТ более 46%	29 чел (72,5%)	19 чел (38%)	12 чел (31%)

Примечание: статистически значимые различия (*) по степени влияния на агрегационную реактивность тромбоцитов определены на фоне терапии аспирином по сравнению с терапией клопидогрелем ($p < 0,001$) и комбинацией препаратов из двух групп ($p < 0,000001$).

чалась всем больным, у 31% из них уровень ОПТ оказался выше 46%. При этом медиана составила 52%, а превышение отрезной точки в среднем составило 9%, т.е. было весьма небольшим. Эти данные послужили основанием для дополнительного анализа с целью выявления т.н. терапевтического окна в действии препаратов при проведении повторных измерений величины ОПТ во время длительного лечения больных. Критерием его определения предлагается использовать величину доверительного интервала (ДИ) колебаний показателя ОПТ, которые в группе с ОПТ выше 46% и меньше этого уровня у абсолютного большинства больных не превысили 10% (табл. 1). Поэтому верхняя граница терапевтического окна, по нашим данным, может достигать 55% (табл. 2).

При анализе эффективности дезагрегантов с учетом терапевтического окна результативность терапии возросла, включая комбинированную терапию (до 90%), однако из-за относительно небольшого числа наблюдений различия в этой группе оказались статистически недостоверными (табл. 3).

Обсуждение

Мета-анализ данных, полученных в 6 исследованиях, в которых наблюдалось 3059 больных после ЧКВ, показал, что частота конечных точек (смерть, ИМ, тромбоз стента) достоверно увеличивалась при возрастании величины ОПТ [1]. Однако остается неясным, с какой степенью торможения агрегационной реактивности тромбоцитов ассоциируется положительное действие данной терапии. Впервые в 2010 г были представлены согласованные критерии определения высокой ОПТ на терапии дезагрегантами [2]. В отдельно взятых исследованиях критерии определения высокой ОПТ с помощью т.н. отрезной точки достаточно близки (43% – 50%). Однако предсказательная роль величины ОПТ в отношении ближайшего и отдаленного прогноза в разных исследованиях оценивается неоднозначно [3, 4]. При анализе данных с помощью другого подхода также было выявлено наличие связи между величинами ОПТ, разделенными по квартилям, с риском плохого

прогноза: в группе с самой низкой ее величиной (I квартиль) конечные точки были зарегистрированы у 5,8% больных, у больных со II квартили – у 6,9%, из III квартили – у 10,9%, а из IV квартили – у 15,8% ($p < 0,001$).

Из множества предлагаемых методов при их сравнительной оценке в исследовании N.J. Breet et al. [5] было показано, что только световая агрегометрия, Verify Now и Platelet works позволяют выделять больных с высоким риском возникновения конечных точек.

На агрегационную активность тромбоцитов влияет много факторов: стабильность состояния больного с заболеваниями, обусловленными атеротромбозом (например, наличие ОКС или стабильной стенокардии), возраст и пол больного, сахарный диабет, ожирение. Недавно были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что курение усиливает дезагрегационный эффект клопидогреля [6, 7]. Ведется также активная дискуссия относительно влияния генотипа больного на агрегацию тромбоцитов. В частности, в исследовании TRITON TIMI-38 было показано, что у носителей аллеля LoF CYP2C19*2 более часто регистрируются неблагоприятные конечные точки, включая тромбоз стента, чем среди больных с другим генотипом. Но остается не ясным, насколько данный генотип, независимо от реактивности тромбоцитов, оказывает отрицательное влияние на частоту возникновения сосудистых событий на терапии дезагрегантами, хотя A. L. Beitelshes [8], подводя итоги проведенных исследований по определению значения генотипа в терапии больных, приходит к заключению об отсутствии превосходства такого подхода по сравнению с обычной практикой.

Проблема преодоления недостаточного ответа пока не получила разрешения в соответствующих исследованиях. В исследованиях Von Beckerath N. et al. [9] и Mehta S. R. et al. [10] было установлено, что клопидогрель в повышенных дозах (первая нагрузочная – 600 или 300 мг, а в дальнейшем – 150 или 75 мг) у больных ОКС после ЧКВ при наблюдении в течение 30 дней не повлиял значимо на исходы, но при этом на большей дозе достоверно увеличилось количество больших кровотечений.

Таблица 2

Эффективность дезагрегантов с учетом терапевтического окна (ОПТ < 55%)

	Аспирин	Клопидогрель	Комбинация
Общее число наблюдений	40	50	39
Число больных с ОПТ до 55%	25 чел (62,5%)	39 чел (78%)	35 чел (89,7%)
M±m	45±10%	38±15%	35±21%
Me	48%	38%	36%
25–75 квартили	39–51%	32–45%	25–46%
ДИ 95%	42–48%	35–40%	31–40%
		p = 0,001	p = 0,004

Примечание: статистически значимые различия в степени влияния на агрегационную реактивность тромбоцитов определены на фоне терапии аспирином по сравнению с терапией клопидогрелем (p=0,001) и комбинацией препаратов из двух групп (p = 0,004).

Таблица 3

Сравнительная оценка результатов терапии дезагрегантами при использовании отрезной точки или «терапевтического окна»

	Аспирин	Клопидогрель	Комбинация
Число больных (%) с ОПТ < 46%	27,5%	62%	69%
Число больных (%) с терапевтическим окном < 55%	62,5%	78%	89,7%
	p<0,00001	p<0,01	p=0,2

Внедрение новых препаратов не всегда позволяет повысить эффективность длительной дезагрегационной терапии. В исследовании TRITON-TIMI 38 было установлено, что прасугрел в большей степени, чем клопидогрель, снижает риск кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта у больных ОКС с ЧКВ (9,9% и 12,1%, p<0,001). В то же время прасугрел достоверно увеличил риск больших кровотечений (на 32%). В итоге, препарат не обеспечил снижения общей смертности при сравнении с клопидогрелем [11].

Учитывая вариабельность показателя агрегации тромбоцитов у разных больных, наиболее адекватная сравнительная оценка действия препаратов в малых группах может быть обеспечена в случае проведения исследования у одних и тех же больных в условиях слепого метода определения реактивности тромбоцитов *in vitro*. В случае оценки препаратов в разных группах требуется включить в исследование очень большое количество больных, чтобы уменьшить влияние на агрегацию тромбоцитов отдельно взятых факторов.

В настоящее время неизвестно, имеется ли большая польза от терапии, основанной на индивидуальном выборе препарата с учетом величины ОПТ. Впервые попытка решения указанной проблемы продемонстрирована в двух небольших исследованиях [12, 13], в которых были получены данные, свидетельствовавшие, что повышение дозы клопидогреля у больных с высокой остаточной реактивностью приводит к улучшению ближайших исходов (в первые 30 дней) у больных после ЧКВ на коронарных артериях. Однако в большом исследовании GRAVITAS [14] при сравнении эффективности клопидогреля в дозе 150 или 75 мг в день у больных с высокой ОПТ при наблюдении в сроки

до 6 мес. не было обнаружено различий в частоте событий, связанных с возникновением ишемии органов. Но, несмотря на прием повышенной дозы препарата, при повторном (спустя 1 мес.) исследовании у 40% больных сохранялась высокая ОПТ. Следовательно, такой путь оптимизации терапии не является успешным.

В нашей работе при соблюдении перечисленных требований с помощью световой агрегометрии была дана оценка влияния ингибитора тромбоксана A_2 (аспирина) и ингибитора АДФ рецепторов (плавикса и его дженерика — Плагила) на реактивность тромбоцитов, а также продемонстрирован другой подход в преодолении высокой ОПТ, который предполагает в случае неэффективности одного класса дезагреганта переход на другой, а в случае отсутствия эффекта на монотерапии — назначение комбинации двух препаратов из разных групп. Кроме того, у больных, получающих кишечнорастворимую форму аспирина и имеющих высокую ОПТ, следует оценить также его эффективность при оральном приеме (рассасывание во рту 100–125 мг обычного аспирина), так как при этом, по нашим данным, наблюдается более выраженное торможение реактивности тромбоцитов [15].

В случае недостаточного эффекта комбинации двух дезагрегантов, вероятно, следует прибегать к назначению нового препарата, который считается более эффективным (например, прасугрел). В нашей стране разрешен к применению тикагрелол. Однако высказывается сомнение в его большей, чем у клопидогреля, дезагрегационной активности при лечении больных, перенесших ОКС, в течение первого года. Некоторое его преимущество было получено, в основном, в двух из множества центров, принимавших участие в исследовании PLATO. В этих странах, как оказалось при повторной

проверке, качество проведения исследования не отвечало ныне существующим требованиям [16].

Предлагаемые отрезные точки для определения высокой ОРТ были определены у больных после ЧКВ на коронарных артериях, и заключение о наличии резистентности тромбоцитов выносилось на основании однократного определения ОРТ. Вместе с тем, вопрос о стабильности данного показателя не был решен в надлежащих исследованиях. В нашем исследовании проводилось повторное определение агрегационной активности тромбоцитов в связи с тем, что оно было организовано по методу «кросс-овер». Это позволило установить, что воспроизводимость величины ОРТ ниже отрезной точки у одних и тех же больных невысокая, хотя воспроизводимость усредненных данных в группе в целом высокая. Индивидуальные колебания величины ОРТ выше отрезной точки, спустя 1, 3, 6 и 12 недель, не превышали 12% и в среднем составили 6%, что находится в пределах предложенного терапевтического окна.

Литература

1. Brar S.S., Ten Berg J., Marcucci R. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (19), 1945–54.
2. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 919–33.
3. Sibbing D., Morath T., Braun S. et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb. Haemost.* 2010; 103: 151–59.
4. Geisler T., Zurn Ch., Simonenko R. et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 59–66.
5. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *J. Am. Med. Assoc.* 2010; 303: 754–62.
6. Bliden K.P., Di Chiara J., Looxman L. et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 531–33.
7. Desai N.R., Mega J.L., Jiang S. et al. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1273–8.
8. Beilsheshees A.L. March 29, 2012, www.thelancet.com.
9. Von Beckerath N., Raistrat A., Wiekorek A. et al. A double-blind, randomised study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1814–9.
10. Mehta S.R., Bassand J.P., Chrolavicius S. et al. CURRENT-OASIS 7 investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 930–42.
11. TRITON-TIMI 38 Investigators. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1753–63.
12. Hochholzer W., Trenk D., Bestehorn H.P. et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1742–50.
13. Geisler T., Zurn Ch., Simonenko R. et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 59–66.
14. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al. GRAVITAS investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomised trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2011; 305: 1097–105.
15. Lomonosova A.A., Mazur N.A., Zolozova E.A., et al. Residual platelet reactivity during therapy with inhibitors of cyclooxygenase or adenosine diphosphate receptors. *Rational Pharmacother. Card.* 2012; 8 (2): 168–72. Russian (Ломоносова А.А., Мазур Н.А., Золозова Е.А. с соавт. Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; 8 (2): 168–72).
16. Serebruany V.L. Viewpoint: Paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified. *Thrombosis and Haemostasis* 2011, 105: 752–9.

Antiaggregant therapy and reduction of high residual platelet reactivity

Mazur N.A., Lomonosova A.A., Zolozova E.A., Sayutina E.A., Chigineva V.V.

Aim. To assess the levels of residual platelet reactivity (RPR) and its potential correction by antiaggregant therapy in patients with angina.

Material and methods. The study included 40 patients with coronary heart disease (CHD), aged under 70 years, with adequate blood pressure control and no contraindications for antiaggregant therapy. All participants underwent general clinical examination, general blood assay, blood biochemistry, and platelet aggregation assessment (blind method). ADP (5 mkmol/l) was used as an aggregation inductor. The patients were randomised into two groups, to compare the antiaggregant activity of aspirin (thrombo ASS 100 mg) vs. plavril (clopidogrel 75 mg), and plavix (75 mg) vs. plavril (75 mg). Platelet aggregation was assessed at baseline and at least three weeks later. After three weeks of the initial therapy, the patients were switched to another therapy arm (cross-over). Finally, all patients were receiving two antiaggregants (thrombo ASS and plavril).

Results. During the therapy with enteric coated aspirin (100 mg), RPR above the target level (>46%) was observed in 72,5%. After switching to clopidogrel therapy,

Поэтому мы предлагаем использовать «терапевтическое окно» для повторной оценки эффективности дезагреганта. Последнее, по нашему мнению, может быть представлено величиной доверительного интервала, который был получен при статистическом анализе результатов исследования и составил в среднем менее 10%. Исходя из этого, терапевтическое окно при оценке ОРТ на фоне лечения больного дезагрегантами следует расширить до 55%.

В настоящее время определение прогноза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями основывается на учете многих факторов, к которым, вероятно, следует также присоединить высокую ОРТ. Хотя уже сейчас к группе очень высокого риска можно отнести больных с рефрактерной стенокардией, у которых необходимо использовать индивидуально подобранный эффективный дезагрегант, либо, при невозможности оценки агрегационной реактивности тромбоцитов, им показано назначение двойной дезагрегантной терапии, обеспечивающей наиболее частое снижение ОРТ до целевого уровня.

target RPR levels were achieved in almost 50% (n=16). Among remaining resistant patients (n=13; 32,5%), 8 achieved target RPR while receiving a combination of aspirin and plavril. Therefore, only 5 patients (12,5%) were resistant to both medications.

Clopidogrel monotherapy did not reduce RPR to target levels in 14 patients (35%). In this group, aspirin was effective only in one patient.

Conclusion. High RPR levels were more prevalent during the treatment with enteric coated aspirin (72,5%), compared to clopidogrel therapy (plavril or plavix; 35%; $p<0,001$). Only 12,5% of the participants were resistant to both medications (aspirin and clopidogrel). Overcoming this resistance could be possible with the use of new thienopyridine antiaggregants (prasugrel) or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 74-78

Key words: coronary heart disease, reactivity, resistance, platelets, aspirin, clopidogrel.

Russian Medical Academy of Post-diploma Education, Moscow, Russia.

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У БОЛЬНОГО С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ

Ковалева Ю. В.¹, Колпаков Е. В.¹, Тарасов А. В.²

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 79-81

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, хроническая болезнь почек, острая почечная недостаточность, ресинхронизирующая терапия, трансплантация сердца.

¹ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, Москва; ²Центральная клиническая больница № 1 ОАО «РЖД», Москва, Россия.

Ковалева Ю. В.* – аспирант кафедры терапии; Колпаков Е. В. – профессор кафедры госпитальной терапии № 1; Тарасов А. В. – заведующий отделением хирургического лечения нарушений ритма сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kovaleva.julia2009@rambler.ru

ХБП – хроническая болезнь почек, ОПП – острое почечное повреждение, ОПН – острая почечная недостаточность, КРС – кардиоренальный синдром, РКС – рено-кардиальный синдром, ФК – функциональный класс, УФ – ультрафильтрация, ГД – гемодиализ, ГДФ – гемодиализация, ПФ – плазмаферез, РСТ – ресинхронизирующая терапия, ЭКС – электрокардиостимулятор, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, АГ – артериальная гипертензия, ФВ – фракция выброса, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, ВНОА – Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции.

Рукопись получена 17.05.2012
Принята к публикации 16.07.2012

Проблема кардиоренальных взаимоотношений долгое время привлекает внимание специалистов как кардиологического, так и нефрологического профиля. Термин «кардиоренальный синдром» был введен с целью обозначения взаимного влияния сердечно-сосудистой системы и почек. Определение этого состояния было представлено Ronco et al. на Всемирном конгрессе нефрологов в 2007 г [1]. В данной статье рассматривается клиническое наблюдение одного из вариантов кардиоренального синдрома.

Описание клинического наблюдения

Больной О., 38 лет, прошел срочную службу в Вооруженных силах, далее в течение 20 лет работал машинистом электровоза. Отец и родной брат страдали дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и умерли в молодом возрасте. Пациент последние 7 лет неоднократно госпитализировался в отделения терапевтического профиля в связи с нарушениями сердечного ритма, отклонениями на ЭКГ, которые имели вид изменений конечной части желудочкового комплекса, инверсии зубца Т, желудочковой экстрасистолы. Указанные симптомы трактовались как следствие гипертонической болезни, однако убедительных данных за стабильную артериальную гипертензию (АГ), признаков гипертонического поражения сердца и сосудов глазного дна отмечено не было. С 2007 г при холтеровском мониторировании отмечалось появление частой полиморфной желудочковой экстрасистолы, по данным ЭхоКГ выявлялась диффузная гипокинезия миокарда, ФВ составляла 56%, а к 2009 г ФВ составила 46%. Проводимая терапия ингибиторами АПФ, β-блокаторами существенного эффекта не давала. С ноября 2009 г стал отмечать одышку, периферические отеки, эпизоды сердцебиения. Следует отметить, что признаков ренопаренхиматозного заболевания не выявлялось, расчетная скорость клубочковой фильтрации была более 90 мл/мин. При очередном стационарном обследовании от 14.03.10 диагностирован пароксизм желудочковой тахикардии, купированный внутривенным введением кордарона, но клинического улучшения

не последовало. Была диагностирована острая почечная (ОПН) и печеночная недостаточность. Повышение креатинина сыворотки крови до 700 мкмоль/л, трансаминаз АСТ – до 26 тыс. ед/мл, АЛТ – до 17 тыс. ед/мл, КФК – более 1000 ед/мл). Проведено 2 сеанса плазмафереза, 2 сеанса гемодиализа.

19.03.10. с явлениями гипотонии, гипергидратации, олигоанурии, энцефалопатии больной поступил в отделение гемодиализа ЦКБ № 1 ОАО «РЖД». В связи с олигоанурической ОПН с 20.03.10. начато лечение гемодиализом. В комплексную терапию также входили стимуляторы гемопоеза, антибиотики, антиаритмики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Минимальная транзиторная протеинурия, скудный мочевого осадок, увеличение размеров и паренхимы обеих почек по данным УЗИ и признаки симметричного нарушения кровотока на всех уровнях почечных артерий свидетельствовали в пользу гемодинамического характера ОПН на фоне декомпенсации ХСН. По данным ЭхоКГ обращено внимание на: асимметричное утолщение базальной части межжелудочковой перегородки до 1,2 см.; дилатацию левого предсердия, правого предсердия и желудочка; КДР левого желудочка составил 5,1 см.; относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапана 3–4 степени; диффузный гипокинез левого желудочка; снижение ФВ до 38% по Тейхольцу, повышение систолического давления в легочной артерии до 61 мм рт.ст. (III ст. по Рабкину И. Е.); дилатация ствола и ветвей легочной артерии, нижней полой вены, печеночных вен; жидкость в полости перикарда до 200 мл. По данным суточного мониторирования ЭКГ, на фоне синусового ритма отмечались пробежки желудочковой и наджелудочковой тахикардии, эпизоды би-, тригимении.

06.05.2010 была выполнена эндомиокардиальная биопсия миокарда правого желудочка. В исследуемых препаратах выявлены расширение и отек интерстиция, отложения фибрина, очагово-диффузная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, большое количество нейтрофильных

гранулоцитов, единичные эозинофильные гранулоциты и единичная кокковая флора, цитоллиз, вакуолизация и некроз кардиомиоцитов, что было расценено в пользу острого альтернативного миокардита. Иммуногистохимическое исследование миокарда не проводилось.

К 21.05.10 в связи с нормализацией азотемических показателей, улучшением фильтрационной функции почек от эфферентных методов лечения отказались. Однако существенного улучшения сердечной функции отмечено не было, и больной был переведен в отделение кардиологии.

С этого момента в комплекс патогенетической терапии миокардита был включен метипред (общая длительность лечения составила 3 месяца).

На фоне терапии конкором и кордароном у больного неоднократно возникали пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS, которые купировались кардиоверсией.

От 22.06.10 проведено электрофизиологическое исследование, подтверждено наличие диссинхронии камер сердца. 02.07.2010 пациенту по жизненным показаниям был имплантирован CRT-D двухкамерный автоматический кардиовертер с функцией дефибрилляции LUMAX 300 HF-T (Biotronik). При контрольном обследовании отмечено сохранение сниженной фракции выброса левого желудочка в пределах 42% по Тейхольцу, при этом зафиксировано стойкое снижение легочной гипертензии до 37 мм рт.ст. и улучшение качества жизни.

Однако с сентября 2010 г. больной отметил нарастание периферических отеков, одышки. На этом фоне также было отмечено транзиторное нарастание азотемии.

С целью решения вопроса о возможности трансплантации сердца в сентябре 2010 г и январе 2011 г больной обследован в отделении пересадки сердца НИИ им. Н. В. Склифосовского. На основании отсутствия лабораторных маркеров воспалительной реакции, дан-



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки (сердца) при поступлении.

ных ЭхоКГ, диффузного гипокинеза и снижения ФВ до 25% диагностирована дилатационная кардиомиопатия.

08.02.11 выполнена операция ортотопической трансплантации сердца (акад. М. Ш. Хубутия) по бикавальной методике В. И. Шумакова с пластикой трикуспидального клапана донорского сердца по Де-Вега.

Послеоперационный период протекал с явлениями полиорганной недостаточности, потребовавшей проведения сеанса плазмафереза и нескольких сеансов продолженной вено-венозной ультрафильтрации. Кроме того,

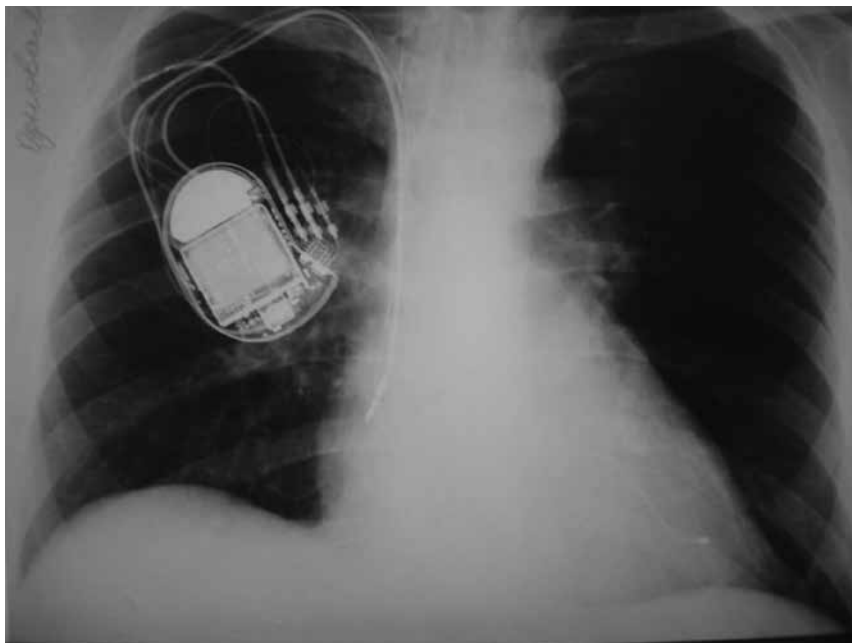


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки (сердца) после имплантации кардиовертера-дефибриллятора CRT-D.

в связи с возникновением выраженных клинических проявлений синдрома слабости синусового узла имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор.

В течение последующего периода 2011–2012 гг. согласно протоколу ведения больных после трансплантации сердца, пациент получал иммуносупрессивную терапию (програф, селлсепт, преднизолон). На этом фоне при повторных биопсиях миокарда индекс отторжения составляет 0 (ISHLT).

Через год после трансплантации пациенту проведено комплексное обследование в ЦКБ № 1 ОАО «РЖД», не выявившее клинико-инструментальных признаков выраженной сердечной недостаточности. Согласно тесту 6-минутной ходьбы, ХСН соответствовала I ФК.

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD составила 80 мл/мин/1,73 м². Согласно классификации NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) у больного диагностирована хроническая болезнь почек 2 стадии.

Обсуждение

Анализируя представленное наблюдение, следует особо отметить:

- дифференциальный диагноз между идиопатической формой дилатационной кардиомиопатии и некоторыми формами миокардита остается сложной задачей, даже при проведении морфологического исследования [2, 3].

- уточнение характера острого повреждения почек в наблюдаемой ситуации не представляется возможным, так как тяжелая ХСН является абсолютным противопоказанием к биопсии почки [4].

- известно, что вероятность смерти в случае ХСН возрастает уже при повышении креатинина более 1,3 мг/дл и снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин [5]. Представленное наблюдение является демонстрацией успешного лечения ОПН у больного с ХСН.

- современный подход в лечении сердечной недостаточности, сочетающий медикаментозную терапию, эфферетные методы, ресинхронизирующую терапию, позволил добиться высокой эффективности в плане компенсации ХСН и почечной недостаточности и открыл больному перспективу успешной трансплантации сердца.

Дальнейший жизненный прогноз у таких пациентов определяется не только состоянием функции сердечного трансплантата и возможными осложнениями от проводимой иммуносупрессивной терапии, но и скоростью прогрессирования ХБП.

Литература

1. Ronco C., Haapio M., House A. A. et al. Cardiorenal syndrome. J. Am. Coll. 2008; 52:1527–39.
2. Shumakov V. I., Hubutiya M. Sh., Ilyinsky I. M. Dilatatsionny cardiomyopathy. Tver: ooo "Publishing house" the Triad. 2003. 448p. Russian (Шумаков В. И., Хубутия М. Ш., Ильинский И. М. Дилатационная кардиомиопатия. -Тверь: ООО «Издательство»Триада». 2003. 448 с).
3. Masur N. A. Practical cardiology. M: IDES of "Medpraktika M" of 2009. 616p. Russian (Мазур Н. А. Практическая кардиология. М.: ИД «Медпрактика-М». 2009. 616 с).
4. Nephrology: the national management/under the editorship of N. A. Mukhin. – M.: GEOTAR-Media. 2009. 720p. Russian (Нефрология: национальное руководство/под ред. Н. А. Мухина. -М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 720 с.)
5. Mahan N. G., Blackstone E. H., Francis G. S. et al. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in patients with chronic congestive heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40:1106–13.

Successful treatment of cardiorenal syndrome: a clinical case of heart transplantation in a patient with dilated cardiomyopathy and acute renal pathology

Kovaleva Yu. V.¹, Kolpakov E. V.¹, Tarasov A. V.²

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 79-81

Key words: chronic heart failure, dilated cardiomyopathy, chronic kidney disease, acute renal failure, cardiac resynchronisation therapy, heart transplantation.

¹Russian Medical Academy of Post-diploma Education, Moscow; ²Russian Railways, Central Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА КАК СРЕДСТВО ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СМЕРТЕЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ВЫБОР ФОРМЫ И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Аверков О. В.

В аналитической статье представлена информация о возможностях использования ацетилсалициловой кислоты для уменьшения смертности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особое внимание уделено «минимальной» эффективной дозе препарата с позиции влияния на выживаемость больных. При обсуждении выбора различных доз и форм затронуты вопросы значения переносимости для эффективности препарата. Обсуждаются значение баланса антиишемической эффективности и безопасности, прежде всего геморрагической, для целесообразности использования ацетилсалициловой кислоты в различных дозировках. Приведены аргументы в пользу применения препарата в, так называемой, кишечнорастворимой, оболочке.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 82-86

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, антиагреганты, соотношение эффективности и безопасности, сердечно-сосудистая смертность, общая смертность.

Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова и РУДН, Москва, Россия.

Аверков О.В. – доцент, заведующий кардиологическим отделением больницы №15 имени О.М.Филатова, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН.

Автор ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

АСК – ацетилсалициловая кислота, ИИ – ишемический инсульт, ИМ – инфаркт миокарда.

Рукопись получена 20.07.2012

Принята к публикации 27.07.2012

Следствием прямого участия тромбоцитов в развитии инвалидирующих и смертельных осложнений атеросклероза является использование средств, подавляющих активность тромбоцитов и снижающих риск развития подобных осложнений, прежде всего инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта (ИИ). В абсолютном большинстве ситуаций в кардиологии, применяемые с этой целью антитромбоцитарные средства, представлены ацетилсалициловой кислотой (АСК) или ее сочетанием с блокаторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Подобное лечение призвано, прежде всего, предотвращать угрожающие жизни ишемические события. При этом важнейшим условием эффективности антитромбоцитарной терапии является ее приемлемая переносимость и безопасность, прежде всего, в отношении кровотечений. В последние годы геморрагической безопасности антитромботического лечения придается особое значение. Выяснилось, что крупные кровотечения, несущие в себе не только непосредственную угрозу для жизни больных, но могут многократно увеличивать риск развития ишемических событий и даже смерти от этих ишемических событий [1–3]. В основе подобного влияния кровотечений на риск ишемических событий лежит целая цепь событий. Среди них: вызванная кровопотерей артериальная гипотония с неизбежной гипоперфузией сердца и мозга, переливание препаратов крови, влекущее за собой активацию системы гемостаза и, наконец, полная отмена антиагрегантов и антикоагулянтов. При неудачном соотношении эффективности и геморрагической безопасности антитромботического лекарства может оказаться, как минимум, бесполезным: количество предотвращенных ишемических событий со смертельным исходом может уравновеситься смертельными исходами, обусловленными кровотечениями.

Сравнительно недавно выяснилось, что антитромботические вмешательства, способные эффективно уменьшать риск ишемических событий в сочетании с меньшим, чем у сравниваемых средств, риском развития кровотечений, могут существенно улучшить выживаемость больных [4, 5]. Стало ясно, что окончательной мерой полезности вмешательства является его влияние на смертность. В случае снижения риска смерти от всех причин (общей смертности) преобладание пользы от снижения риска ишемических событий над вредом, приносимым избытком кровотечений, более чем очевидно.

Эволюция антитромбоцитарной терапии весьма своеобразна. Внедренная первой АСК, остается ключевым элементом этой терапии. Появившиеся позднее средства не вытеснили АСК, а дополнили ее действие в комбинированной антитромбоцитарной терапии. Еще в начале 90-х годов прошлого века применение АСК признано своеобразным эталоном в предотвращении осложнений атеросклероза с помощью средств, влияющих на тромбоцитарное звено гемостаза. Многократно подтвержденная эффективность АСК привела к тому, что долгое время любое средство, предлагавшееся в качестве антитромбоцитарного, в исследованиях по выяснению целесообразности его применения по самым разным показаниям сравнивалось не с «контролем», а с АСК [6]. При подобном подходе к сравнению ни одному из «новых» антитромбоцитарных средств не удалось убедительно превзойти АСК ни в эффективности, ни в безопасности. Во многом поэтому в последние годы замысел исследований по изучению эффективности антитромбоцитарных средств все чаще предусматривал сравнение двух групп больных: получающих АСК и получающих АСК в сочетании с другим дезагрегантом.

Безопасность и переносимость АСК как составляющие целесообразности ее применения

АСК, как и любое действующее средство, не лишена побочных нежелательных эффектов. Среди основных — свойственные ей желудочно-кишечные побочные действия. К настоящему времени имеется достаточно информации для сомнений в выраженности приписываемой АСК желудочно-кишечной токсичности. Значительная часть данных о побочных действиях АСК накоплена в тот период, когда для предотвращения осложнений атеросклероза использовались относительно высокие дозы препарата. Накопленные к началу 90-х годов прошлого века данные о встречаемости его побочных действий в зависимости от используемой дозы позволяют утверждать, что в случае применения относительно низких доз (равных или менее 325 мг в сутки), увеличение риска кровотечений и побочных действий, требующих отмены препарата, оказывается приемлемым для большинства клинических состояний, особенно в случае вторичной профилактики.

С точки зрения переносимости главный ограничитель широкого использования АСК — язвенно-эрозивное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызывающее такие жалобы как изжога, боли в животе, тошнота, реж — рвота. Эти жалобы нередко становятся основанием для прекращения приема АСК, что, несомненно, сказывается на общей эффективности препарата. Отмена препарата чаще всего осуществляется самим больным, иногда — лечащим врачом.

С точки зрения безопасности крайне важно, прежде всего, увеличение риска кровотечений. Популярное в настоящее время усиление антитромбоцитарной терапии (в дополнение к АСК) практически невозможно без дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений. В этой ситуации целесообразность агрессивного антитромбоцитарного лечения, основанного на АСК, во многом определяется исходным риском ишемических событий. Подобный подход к оценке значения желудочно-кишечных кровотечений, вызванных АСК, у больных с различным риском ишемических событий, предложен С. Patrono. Во главу его концепции легли данные о том, что во взрослой популяции людей, считающихся здоровыми, возникает 1 случай спонтанного (без участия АСК) желудочно-кишечного кровотечения на 1000 человек в год. Использование АСК риск этого кровотечения удваивает, увеличивая его практически в одинаковой степени у здоровых лиц и больных атеросклерозом. Дальнейшее решение о целесообразности использования АСК с профилактической целью предопределяется исходным риском ишемических осложнений. Там, где риск этих осложнений сравнительно низок (здоровые люди с факторами риска), положительный эффект АСК (снижение риска ише-

мических событий) нередко оказывается сопоставимым с риском кровотечений. В случае более высокого риска (стабильная и нестабильная стенокардия, перенесенный в прошлом ИМ), 1–2 новых случая кровотечения у 1000 больных, получающих АСК, оказываются вполне приемлемой платой за предотвращение десятков новых сосудистых событий, среди которых — смертельные исходы.

Может ли суточная доза АСК влиять на ее эффективность и безопасность?

Исходя из соображений переносимости и безопасности, уже достаточно давно рекомендуемые с целью профилактики осложнений атеротромбоза ежедневные дозы АСК, как правило, не превышают 325 мг в сутки. Несмотря на наличие этой верхней границы, рекомендуемые профилактические дозы АСК, различаются в 5–6 раз, а оптимальная доза препарата в этих пределах остается предметом споров и мишенью для клинических исследований.

Без сомнений, лучшим методом выявления минимальной эффективной дозы АСК, должны быть специально организованные рандомизированные исследования по прямому сравнению частоты ишемических и геморрагических событий при использовании различных доз АСК. К сожалению, число таких исследований мало, а особенности их замысла и реализации заставляют с осторожностью относиться к полученным в них результатам. Тем не менее, к настоящему времени в исследовании по сравнению клинической эффективности различных доз АСК включено около 35000 больных. Большинство исследований по сравнению различных доз АСК выполнены достаточно давно, в период, когда другие современные методы профилактики сердечно-сосудистых событий были практически недоступны. Замысел и реализация большинства из этих исследований далеки от современных требований доказательной медицины. В большинстве своем эти исследования не выявили преимущества каких-либо доз, хотя в целом имелась отчетливая тенденция в пользу низких доз АСК. Единственным сравнительно серьезным исследованием по сравнению доз АСК является исследование CURRENT-OASIS7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions — Применение оптимальной нагрузочной дозы клопидогреля для уменьшения повторных событий/Оптимальная антитромбоцитарная стратегия для вмешательств), основные данные которого опубликованы в 2010 году [7]. В этом исследовании была предпринята попытка разрешить давно существующий спор об эффективности и безопасности различных доз АСК у больных ОКС: в CURRENT OASIS-7 рандомизированно, но открыто сравнивались два подхода к использованию АСК — в обычных рекомендуемых (75–100 мг) и более высоких (300–325 мг) дозах [8].

На первый взгляд, результаты сравнения однозначны и указывают на нецелесообразность использования большей дозы АСК: в исследовании не было обнаружено статистически значимых различий по частоте ишемических событий и по частоте кровотечений при применении АСК в дозах 75–100 мг и 300–325 мг. При этом большая доза АСК была ничем не хуже рекомендуемой, а число случаев повторной ишемии миокарда было значительно меньше именно в группе больных, получавших 300–325 мг АСК ($p=0,02$).

Чаше всего основанием для принятия решения о минимальной эффективной дозе АСК при том или ином клиническом состоянии становятся результаты определенного исследования, в котором конкретная доза препарата сравнивалась с плацебо и оказалась способна снижать риск ишемических событий. Для целого ряда заболеваний, прежде всего острых синдромов (ИМ и ИИ), минимальная эффективная доза АСК, оцененная в клинических исследованиях, равна или превышает 100 мг. Речь идет о больных с острым ИМ и с острым ИИ, у которых рекомендуется использовать дозу 160 мг АСК в сутки, а также о фибрилляции предсердий, где оптимальной дозой АСК принято считать 325 мг в сутки. Меньшие дозы препарата в этих клинических ситуациях либо не изучались, либо не продемонстрировали ожидаемой эффективности. Этот список следует дополнить состоянием после шунтирующих операций на коронарных артериях, где в качестве средства профилактики ишемических событий изучались и продемонстрировали эффективность дозы АСК от 100 до 325 мг в сутки.

Нередко к заключению о большей эффективности и/или безопасности различных профилактических доз АСК приходят на основании результатов ретроспективного анализа данных исследований, посвященных оценке других лекарств, в которых использование АСК было обязательным, но доза препарата в рамках разрешенных пределов, выбиралась лечащим врачом больного.

Так, в исследовании BRAVO (Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion — блокада гликопротеинового рецептора IIb/IIIa для предотвращения закупорки сосуда) у 9190 больных с сосудистыми заболеваниями изучалась эффективность двух доз лотарофибана в сравнении с плацебо [9]. Все больные получали АСК в суточной дозе от 75 до 325 мг в день. Среди тех, кто получал плацебо лотарофибана, 2410 лечились АСК в дозе от 75 до 162 мг в день, а 2179 больных получали дозу АСК, превышающую 162 мг в день. Через год наблюдения частота неблагоприятных ишемических событий в сформированных ретроспективно подгруппах была близкой, но с тенденцией к меньшему числу этих событий в группе меньшей дозы АСК. В объединенном анализе исследований GUSTO IIb и PURSUIT ($n=20521$)

дозы АСК менее 150 мг в день были связаны с тенденцией к меньшей частоте основных ишемических событий (ИМ, ИИ и смерть) за 6 месяцев наблюдения [10]. На первый взгляд, кажется, что эти данные способны склонить чашу весов сравнения разных доз АСК в пользу меньших доз. Но современные способы ретроспективной обработки данных позволяют сделать некоторые поправки, позволяющие в наблюдательных исследованиях хотя бы отчасти отделить эффект препарата от влияния других факторов, в том числе и эффекта отбора. Анализ с поправками (adjustments) объединенных данных исследований GUSTO IIb и PURSUIT показал, что дозы АСК выше 150 мг были связаны с меньшей частотой ИМ, большей частотой ИИ и не влияли на смертность [10]. В исследовании BRAVO [9] многофакторный регрессионный анализ показал, что дозы АСК выше 162 (до 325) мг при сравнении с дозами от 75 до 162 мг, были связаны с меньшей смертностью — отношение рисков составило 0,74 с 95%-ным доверительным интервалом от 0,56 до 0,97 и значением p , равным 0,03. Данные многофакторного анализа в очередной раз обозначают важность выбора конечных точек наблюдения и спорность использования комбинированных конечных точек. Пример с результатами исследования BRAVO, в котором на уровне суммы ишемических событий отмечалась тенденция в пользу меньших доз АСК, а на уровне общей смертности — статистически значимое преимущество больших доз препарата [9], заставляет смотреть на смертность как на интегральный показатель эффективности и безопасности препарата.

Рассуждая о различной клинической эффективности доз АСК на уровне снижения риска несмертельных ишемических событий, среди которых основными являются ИМ и ИИ, следует признать, что окончательной мерой полезности препарата, учитывающей и безопасность его применения, может служить статистически значимое снижение общей смертности. Влияние на риск смерти, продемонстрированное в отдельно взятом клиническом исследовании, начинается с дозы АСК, равной 100 мг. Дозы менее этой величины не имеют в своей доказательной базе исследований с влиянием на смертность больных. Доза АСК в 162 мг в сутки, снижала смертность у больных с острым ИМ в исследовании ISIS-2 [11]. Только один раз в истории изучения АСК при первичной профилактике сердечно-сосудистых событий было зарегистрировано положительное влияние препарата на смертность. Оно было зарегистрировано в исследовании, известном по акрониму PPP — Primary Prevention Project [12]. В нем 4495 человек, имевших хотя бы один из традиционных факторов риска ишемической болезни сердца, были рандомизированы к приему 100 мг АСК или в группу сравнения. За 3,5 года вмешательства среди 2226 больных, получавших АСК, от сердечно-сосудистых причин умерли

17 человек, а среди 2269 больных, составивших группу контроля, от этих причин умер 31 человек (снижение риска на 44%, $p < 0,05$). В серии испытаний АСК у больных с нестабильной стенокардией было показано убедительное снижение риска суммы ИМ и смерти. Но статистически значимое, почти двукратное снижение общей смертности, было показано лишь в одном из исследований [13]. И вновь речь идет не о популяризируемых минимальных дозах АСК: здесь использовалась очень большая по современным меркам доза препарата (325 мг 4 раза в день).

Вопросы влияния различных доз АСК на смертность позволяют вернуться к результатам исследования CURRENT-OASIS-7, в котором большие профилактические дозы АСК не имели преимущества перед меньшими на уровне влияния на традиционную конечную точку: суммарную частоту ИМ, ИИ и смерти. С формальной точки зрения не было достоверных различий и в частоте смертельных исходов. Но при сходном числе больных, попавших в результате рандомизации в каждую из групп, число умерших от всех причин в группе, получавших АСК в дозе от 300 до 325 мг, составило 273 случая, а в группе АСК в дозе 75–100 мг в сутки — 314 случаев, т. е. на 40 случаев больше.

Таким образом, в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что «клиническая польза» от применения АСК в целом не меняется после увеличения ее дозы выше 75–81 мг в сутки, а риск побочных действий при этом возрастает. При этом под клинической пользой препарата понимается влияние его на объединенную конечную точку, включающую смерть и несмертельные ишемические события, чаще всего ИМ и ИИ. Они, как правило, составляют большую часть неблагоприятных исходов. Но оказалось, что дозы АСК ниже 100 мг в сутки не имеют доказанного влияния на смертность больных. При целом ряде клинических состояний (после коронарного шунтирования и внутрикоронарных вмешательств, при остром ИМ и ИИ, при фибрилляции предсердий) статистически значимое влияние на риск ишемических событий в специально организованных исследованиях получено с помощью дозы равной или превышающей 100 мг в сутки. Кроме этого, только доза 100 мг указана в списке необходимых лекарств ВОЗ в разделе «Анти-тромбоцитарные средства».

«Улучшенные» лекарственные формы АСК

Так называемая «желудочная токсичность» АСК и необходимость длительного применения препарата в качестве антиагреганта, стали основанием для фармакологических манипуляций с ним. Следствием этих манипуляций стало появление растворимых форм, форм с контролируемым высвобождением, покрытых кишечных, локальных (накожных) и, так называемых, буферных форм.

«Улучшенные», прежде всего, покрытые кишечные формы препарата, могут иметь преимущество за счет

лучшей переносимости, которая в итоге, может отразиться и на эффективности, приводя к меньшей частоте прекращения приема препарата.

Окончательным критерием целесообразности применения какой-либо из «улучшенных» форм АСК могут быть только данные о способности убедительно влиять на риск тех событий, предотвращению которых должно способствовать использование препарата. Окончательной мерой полезности препарата, учитывающей и безопасность его применения, может служить статистически значимое снижение смертности. Наиболее впечатляющие результаты в истории изучения профилактического сердечно-сосудистого действия АСК были получены при оценке покрытых кишечных форм препарата. Способность снижать смертность была убедительно продемонстрирована у больных с подозрением на ИМ в упомянутом выше исследовании ISIS-2 [11]. Используя АСК в дозе 162 мг/сут в виде покрытой кишечной формы в течение всего 5 недель у 4300 больных, удалось предотвратить более 100 смертельных исходов. Для предотвращения одного смертельного исхода оказалось необходимым подвергнуть лечению АСК всего 40 больных. Применение препарата сопровождалось почти двукратным снижением частоты нефатальных рецидивов ИМ и ИИ. По способности снижать риск смерти при ИМ, применение этого средства оказалось сопоставимым с тромболитической терапией стрептокиназой, а их сочетанное использование приводило к дополнительному влиянию на смертность. Более того, 5-ти недельное применение АСК в покрытой кишечной форме не привело к статистически значимому увеличению риска крупных кровотечений и геморрагического инсульта даже тогда, когда АСК применялась одновременно со стрептокиназой. Разница в смертности в пользу АСК в виде покрытой кишечной формы (в сравнении с плацебо) сохранялась и при 10-ти летнем наблюдении за больными, участвовавшими в ISIS-2 [14]. Примечательно, что именно больные из этого исследования составили абсолютное большинство случаев (более 90%), на основании изучения которых в мета-анализах Antiplatelet Trialists' Collaboration и Antithrombotic Trialists' Collaboration [6] были получены доказательства пользы антитромбоцитарного лечения при остром ИМ.

Упомянутое выше влияние АСК на смертность в рамках первичной профилактики в исследовании PPP [12] также было выполнено с использованием покрытой кишечной формы АСК. Статистически незначимое преимущество в группе АСК при сравнении с группой плацебо было отмечено и по частоте ИИ и преходящих нарушений мозгового кровообращения, ИМ, новых случаев развития стенокардии и периферического атеросклероза.

Вполне очевидно, что в многочисленной доказательной базе АСК как антитромбоцитарного средства, влияющего на риск ишемических событий, большая часть информации получена из результатов исследований, выполненных с обычной АСК. Как сказано выше, убедительные аргументы в пользу применения, в том числе и данные о снижении смертности, есть и у покрытых кишечных форм этого препарата. Другие «улучшенные» формы АСК, включая буферные, растворимые и комбинированные с антацидом, доказательств эффективности подобного уровня не имеют и предлагаются для использования лишь на основании схожести лабораторных эффектов и предполагаемой меньшей желудочной токсичности. Подтверждением нецелесообразности использования комбинации «АСК + антацид» является тот факт, что до настоящего времени ни один подобный препарат не одобрен для применения крайне шепетильной американской Комиссией по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA – Food and Drug Administration) и не используется в США с профилактической целью.

Заключение

Ацетилсалициловая кислота по доказательной базе вполне соответствует основным требованиям к анти-тромбоцитарному средству, используемому для лечения и предотвращения острых ишемических/некротиче-

ских событий, отдаленных ишемических последствий атеросклероза и связанных с ними смертельных исходов. Доказательства эффективности и безопасности препарата получены в результатах крупных рандомизированных контролируемых исследований, выполненных с использованием ацетилсалициловой кислоты в дозе не менее 75 мг в сутки и, в основном, с обычной лекарственной формой этого препарата. Указания на статистически значимое снижение смертности как интегрального показателя целесообразности использования ацетилсалициловой кислоты касаются суточных доз препарата, равных или превышающих 100 мг. Выбор лекарственной формы для краткосрочного и длительного использования ацетилсалициловой кислоты определяется наличием доказательств клинической эффективности. С этой точки зрения, наряду с обычной формой ацетилсалициловой кислоты, могут использоваться и, так называемые, покрытые кишечные формы препарата, оцененные в крупных рандомизированных исследованиях и неоднократно продемонстрировавшие возможности снижения смертности при их использовании. Другие «улучшенные» формы ацетилсалициловой кислоты не имеют подтверждений эффективности на уровне смертности и предлагаются для использования лишь на основании схожести лабораторных эффектов и, возможно, меньшей желудочной токсичности.

Литература

1. Eikelboom J. W., Mehta S. R., Anand S. S., et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774–782.
2. Budaj A., Eikelboom J. W., Mehta S. R., et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30:655–661.
3. Mehran R., Pocock S. J., Stone G. W., et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J* 2009; 30:1457–1466.
4. Yusuf S., Mehta S. R., Chrolavicius S., et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354:1464–1476.
5. Stone G. W., Witzensichler B., Guagliumi G., et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008 May 22;358(21):2218–30.
6. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81–106
7. The CURRENT-OASIS Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930–942.
8. Mehta S., Bassnd J.-P., Chrolavicius S. et al. on behalf of the CURRENT-OASIS7 committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS7: A randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008; 156: 1080–1088
9. Topol E. J., Easton D., Harrington R. A., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist Icatranib in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation*. 2003; 108:399–406.
10. Quinn MJ, Aronow HD, Califf RM, et al. Aspirin dose and six-month outcome after an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:972–978.
11. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349–360
12. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
13. Cairns J. A., Gent M., Singer J. et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313:1369–75
14. Baigent C., Collins R., Appleby Pet al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ*. 1998; 316:1337–1343

Acetylsalicylic acid and prevention of fatal outcomes in cardiovascular disease: selecting medication form and dose

Averkov O. V.

This analytic paper presents the evidence on the potential of acetylsalicylic acid (ASA) for the mortality reduction in patients with cardiovascular disease. The focus is on the “minimal” effective dose of ASA, in terms of its effects on survival. The discussion of the ASA form and dose selection also mentions the impact of ASA tolerability on its effectiveness. The need for the balance between antiischemic effectiveness and safety (haemorrhage safety, in particular) justifies the use of varied ASA doses. The benefits of so-called enteric coated ASA forms are also summarised.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 82–86

Key words: Acetylsalicylic acid, antiaggregants, risk-benefit ratio, cardiovascular mortality, all-cause mortality.

O. M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia.

ВЫБОР ИНГИБИТОРА АПФ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Гендлин Г. Е., Миллер О. А., Мелехов А. В.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются в настоящее время одной из наиболее часто используемых в кардиологической клинике групп лекарственных средств. Помимо классовых показаний для их назначения, таких как артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет (СД) типа 2, отдельные представители данного класса могут эффективно применяться и в других клинических ситуациях. Определенные преимущества перед другими представителями группы имеют препараты, обладающие так называемыми сосудистыми свойствами, например препарат Периндоприл А.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 87-92

Ключевые слова: расширение показаний к назначению ИАПФ, дисфункция эндотелия, вазопротекция, Периндоприл А, первичная профилактика ишемической болезни сердца, вторичная профилактика инсульта.

ГБОУ ВПО РНИМУ, Москва, Россия.

Гендлин Г. Е. – д. м. н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2, Миллер О. А. – к. м. н., Мелехов А. В. * – к. м. н., кафедра госпитальной терапии № 2.

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

АГ – артериальная гипертензия (гипертония), АД – артериальное давление, АК – антагонисты кальция, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, МОАГ – международное общество артериальной гипертонии, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД – сахарный диабет, СН – сердечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭТ-1 – эндотелин 1.

Рукопись получена 09.06.2012

Принята к публикации 16.07.2012

С момента внедрения в клиническую практику первого ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла прошло уже более 35 лет. За эти годы данная группа препаратов значительно расширилась и давно переросла рамки понятия «лекарство для лечения артериальной гипертензии». Объективной предпосылкой для активного и, что важно, высокоэффективного с точки зрения доказательной медицины, применения ИАПФ у пациентов с различными видами кардиоваскулярной патологии является то, что дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), являющийся точкой их воздействия, составляет патогенетическую основу большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Более чем убедительная доказательная база служит основанием того, что препараты этой группы уже более 20 лет широко применяются для лечения артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–6]. В последние годы список показаний к их применению постоянно расширяется, что связано с открытием новых свойств и эффектов ИАПФ. И в этом аспекте все более отчетливой становится определенная неоднородность данной группы препаратов.

В настоящем обзоре мы хотели бы обратиться к проблеме, с которой каждый врач сталкивается практически ежедневно – выбор конкретного препарата внутри группы ИАПФ, который в наши дни должен, безусловно, производиться с учетом данных, полученных в ходе крупных рандомизированных исследований. В настоящее время эксперты сходятся во мнении, что, несмотря на наличие классовых эффектов ИАПФ, существует ряд лекарственных средств, обладающих определенными и весьма существенными преимуществами по сравнению с прочими препаратами данного класса.

Согласно европейским и отечественным рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии, основными классами лекарств являются диуретики, бета-адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция (АК) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) [2–4]. Эксперты отмечают, что препараты этих групп в равной мере обладают способностью снижать АД и любой из них может применяться в качестве стартовой терапии. Однако каждая из групп имеет дополнительные эффекты, предотвращающие поражение органов мишеней. Именно эти особенности позволяют врачу сделать правильный выбор в каждой клинической ситуации [1–4].

Попробуем применить этот принцип внутри класса ИАПФ на примере препарата Периндоприл А. Имеются два соображения, которые склоняют к выбору именно этого ИАПФ. Во-первых, ни у кого не вызывает сомнений, что доказательная база, собранная в отношении эффективности и безопасности этого препарата является одной из наиболее впечатляющих. Во-вторых, нам кажется крайне важным то, что этот препарат относится к четвертому классу ИАПФ, включенным в действующий «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», что в нашей стране часто является фактором, определяющим приверженность больных к лечению.

Напомним, что Периндоприл А является пролекарством, которое после биотрансформации в печени превращается в активный метаболит. Липофильность препарата и связанное с ним высокое сродство к тканевому АПФ обуславливают благоприятное влияние препарата на углеводный и липидный обмен посредством повышения чувствительности тканей к инсу-

лину, а также способность препарата уменьшать выраженность гипертрофии (ГЛЖ) и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) сердца [7].

В течение многих лет Периндоприл был представлен на рынке в виде соли терт-бутиламина, определенным недостатком которой были небольшой срок (не более 2 лет) и особые требования к условиям хранения. В 2009 году в нашей стране была зарегистрирована новая улучшенная форма препарата — соль периндоприл-аргинин (Престариум А, «Лаборатория Сервье»). Данное соединение характеризуется оптимальным соотношением между стабильностью и гигроскопичностью, что позволило увеличить срок хранения препарата до 3 лет, независимо от температуры. Полная биоэквивалентность двух солей Периндоприла была продемонстрирована как в открытых, так и в закрытых исследованиях. Это позволило утверждать, что доказательства эффективности периндоприла, полученные в ходе проведения крупных многоцентровых исследований с использованием соли терт-бутиламина могут быть в полном объеме экстраполированы на его новую форму [7].

Классическими показаниями к назначению ИАПФ, как уже было сказано, являются артериальная гипертензия, ХСН и сахарный диабет (СД). Способность данной группы препаратов улучшать прогноз пациентов с вышеуказанными состояниями относят к так называемым классовым эффектам данной группы лекарственных средств.

Периндоприл А хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата для лечения артериальной гипертензии, в том числе, в составе комбинированной терапии и, что важно, в группах пациентов с высоким риском, например у пациентов с СД типа 2.

Наиболее изучено и, безусловно, патогенетически оправдано использование Периндоприла А в комбинации с диуретиком. В большинстве исследований успешным партнером Периндоприла был препарат индапамид. Данная комбинация продемонстрировала не только способность снижать АД и замедлять поражение органов мишеней, но и улучшать прогноз [8–12].

Целесообразность назначения Периндоприла пациентам с ХСН также имеет свою доказательную базу [13]. Крайне важно при этом, что эффективность препарата изучалась не только у пациентов с систолической ХСН, но и при ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Так в исследовании PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) изучалась эффективность применения Периндоприла у больных с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ в возрасте 70 лет и старше [14]. Полученные в этом исследовании данные об уменьшении выраженности симптомов СН, улучшении переносимости

физической нагрузки и снижении частоты госпитализаций, связанных с СН, на фоне длительного приема периндоприла, хотя и не достигли статистической значимости, позволили исследователям сделать вывод о том, что его использование может быть эффективным при лечении ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Другим ценным наблюдением в этом исследовании стала хорошая переносимость препарата даже у пациентов старческого возраста и лиц с недавно перенесенным ишемическим инсультом [14].

Особое внимание мы хотели бы уделить тем эффектам Периндоприла, которые выделяют его среди остальных ИАПФ, выходя за рамки классовых эффектов этой группы лекарств. В настоящее время эксперты указывают на то, что предпочтение следует отдавать тем представителям класса ИАПФ, которые обладают тканевыми и, в частности, сосудистыми эффектами. Эта характеристика как нельзя лучше относится к препарату периндоприл А.

Функция эндотелия сосудов является одной из патогенетически обоснованных точек воздействия лекарственных препаратов в кардиологии, привлекающих в последние годы активное внимание исследователей. Эндотелиальная дисфункция приводит к снижению выработки вазодилататоров, в то время как синтез вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 (ЭТ-1) и ангиотензин II, а также активаторов роста (ангиотензин II и простагландин H_2) сохраняется на прежнем уровне и даже усиливается. Нарушение равновесия в сторону спазма сосудов приводит к запуску патогенетических механизмов, приводящих к развитию атеросклероза, атеротромбоза, и лежит в основе патофизиологии ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Учитывая тот факт, что в развитии эндотелиальной дисфункции особую роль играет усиление влияния ангиотензина II, вполне логичным представляется то, что препараты, ингибирующие РААС, могут оказывать положительное действие на состояние эндотелия, и опосредовано обладают антиатерогенным эффектом.

Препарат Периндоприл А является лидером в отношении уровня доказательности его положительного влияния на функцию эндотелия и именно с этим эффектом связывают наличие особых показаний к применению препарата.

Одним из наиболее обсуждаемых крупных протоколов последних лет является рандомизированное исследование EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease), которое доказало способность Периндоприла улучшать прогноз больных со стабильными формами ИБС и, тем самым, расширило показания к его применению [16]. В рамках этого протокола более 12 тысяч пациентов были рандомизированы

в группы Периндоприла (8 мг) или плацебо. Исследователям удалось продемонстрировать, что присоединение Периндоприла к полноценной стандартной терапии ИБС (92% больных в исследовании получали антиагреганты, 62% — бета-блокаторы, 58% — статины и 38% — антагонисты кальция) на 20% уменьшает риск развития наиболее неблагоприятных осложнений ИБС и на 24% — риск развития инфаркта миокарда (ИМ). Одной из важнейших особенностей данного исследования явился тщательный анализ отдельных подгрупп пациентов, который позволил выявить возможные патогенетические механизмы столь ощутимого влияния препарата на прогноз больных.

В протокол, получивший в рамках исследования EUROPA название PERFECT (the Perindopril-Function of the Endothelium in Coronary Artery Disease Trial) вошли 333 пациента со стабильной ИБС без клинических признаков СН. Функция эндотелия у них изучалась с применением ультразвукового метода высокого разрешения с определением ответа эндотелия на ишемию (реактивная гиперемия) [17]. Оценка эндотелий — зависимой вазодилатации проводилась исходно и через 6, 12, 24 и 36 месяцев лечения. Показатель эндотелий — зависимой вазодилатации в группе больных, получавших Периндоприл, через 36 месяцев вырос с 2,6 до 3,3%, а в группе плацебо — с 2,8 до 3,0%. При этом скорость изменений эндотелиальной функции за первые 6 месяцев на фоне периндоприла составила 0,14% и была значимой ($p < 0,05$), в то время как в группе плацебо последняя была равна 0,02% ($p = 0,74$). Разница в скорости изменений эндотелиальной функции между группами составила 0,12% ($p = 0,07$). Таким образом, в проекте PERFECT удалось продемонстрировать улучшение эндотелиальной функции на фоне терапии Периндоприлом и ассоциированное с этим благоприятное влияние препарата на течение ИБС и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Кроме того, в рамках исследования EUROPA был представлен клинический исследовательский проект PERTINENT (Perindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Neurohormonal Activation Trial). В этот анализ вошли 1200 больных, у которых концентрация фактора Виллебранда исследовалась исходно и через год после приема периндоприла (8 мг) или плацебо. Терапия периндоприлом приводила к достоверному снижению уровня фактора Виллебранда ($p < 0,001$), что отражало улучшение функции эндотелия [18].

Помимо этого параметра на фоне терапии периндоприлом в сравнении с плацебо были прослежены изменения концентрации NO-синтазы, ангиотензина II, брадикинина, ФНО- α и скорость апоптоза эндотелиальных клеток. Длительное применение

препарата Периндоприл у больных со стабильными формами ИБС привело к восстановлению нарушенного баланса в системе ангиотензин II/брадикинин (уровень ангиотензина II снизился, а брадикинина повысился). Кроме того, наблюдалось снижение концентрации ФНО- α , что свидетельствует об уменьшении выраженности воспаления в сосудистой стенке на фоне терапии Периндоприлом.

Для оценки влияния описанных изменений на эндотелиальную функцию исследовалось воздействие сыворотки пациентов на культуру эндотелиальных клеток пупочной вены человека *in vitro* (инкубация в течение 72 ч). Сравнивали активность образцов, взятых у больных исходно и через 1 год лечения периндоприлом (8 мг, $n = 43$) либо плацебо ($n = 44$), а также с группой сравнения (здоровые лица, $n = 45$). Прежде всего исследователей интересовали экспрессия и активность эндотелиальной NO-синтазы и скорость апоптоза клеток эндотелия.

Периндоприл на 19% увеличивал экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и на 27% — ее активность ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем. Это согласуется с данными исследования JL Zhuo et al (2002), в котором периндоприл в дозе 4 мг назначали пациентам за 4 недели до проведения хирургической реваскуляризации коронарных сосудов. По данным иммуногистохимического анализа микропрепаратов эндотелия артерий, полученных в ходе хирургического вмешательства, было продемонстрировано, что периндоприл увеличивает экспрессию эндотелиальной NO-синтазы [19].

Следует отметить, что уровень брадикинина, достоверный рост которого на фоне приема периндоприла является одним из важнейших результатов, полученных в данном протоколе, положительно коррелировал с повышением активности NO-синтазы и снижением скорости эндотелиального апоптоза. Назначение 8 мг периндоприла в течение 1 года приводило к снижению уровня апоптоза эндотелиальных клеток на 31% по сравнению с плацебо ($p < 0,05$).

Экспертов, безусловно, интересовал вопрос, является ли описанное антиапоптотическое действие классовым эффектом всех ИАПФ или оно специфично для отдельных препаратов данной группы? Интересное исследование в этом направлении было проведено *in vivo*. В ходе протокола было изучено антиапоптотическое действие пяти широко используемых ИАПФ в сравнимых дозировках. У крыс с индуцированным апоптозом эндотелия именно периндоприл вызывал достоверное уменьшение уровня апоптоза ($p < 0,001$), в то время как на фоне назначения других представителей класса ИАПФ динамика была незначимой [20].

Исследования, направленные на сравнение различных препаратов группы ИАПФ, проводились и в отношении способности увеличивать экспрессию

и активность эндотелиальной NO-синтазы. По степени выраженности эффекта изучаемые препараты группы ИАПФ расположились в следующем порядке: периндоприл > трандолаприл = рамирил = эналаприл. Преимущество периндоприла перед трандолаприлом, рамирилом и эналаприлом было при этом статистически значимым ($p < 0,05$) [21].

Эксперты связывают описанные эффекты периндоприла и его преимущества перед другими ИАПФ прежде всего с его липофильностью и высокой аффинностью к тканевому АПФ. Было продемонстрировано, что данный препарат снижает уровень как сосудистого, так и тканевого АПФ, на 70% как в эндотелии, так и в адвентиции [19]. В том же исследовании отношение в плазме уровня ангиотензина II к уровню ангиотензина I уменьшилось на 57%.

Вероятно, более высокая аффинность в отношении брадикинина также объясняет некоторое преимущество периндоприла перед другими ИАПФ. Известно, что ИАПФ имеют сродство к домену брадикинина на поверхности молекулы АПФ, тем самым они являются ингибиторами деградации брадикинина, и, возможно, лишь во вторую очередь — ингибиторами продукции ангиотензина II. Периндоприл характеризует наиболее высокий, по сравнению с другими ИАПФ, показатель отношения брадикинин/ангиотензин I прикрепления, который коррелирует с показателем уменьшения эндотелиального апоптоза и эффективностью в отношении активации экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, а, значит, с влиянием на функцию эндотелия.

В ходе исследования EUROPA нашла свое подтверждение и эффективность препарата периндоприл у пациентов с СД типа 2. В субисследовании PERSUADE (PERindopril SUBstudy in coronary Artery Disease and diabEtes) проводилась оценка влияния препарата на клиническое течение заболевания у больных с ИБС и сопутствующим СД. Снижение риска возникновения первичной комбинированной точки на фоне приема периндоприла было аналогично таковому в общей группе и составило 19% [22].

В субисследовании PERSPECTIVE (PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiographical and IntraVascular ultrasound Evaluation) изучалось влияние Периндоприла на ремоделирование коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС [23]. В протокол вошли 118 пациентов, которым исходно и через 3 года было проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. По итогам наблюдения, отрицательное ремоделирование, свидетельствующее в пользу стабилизации атеромы, было выявлено в 34,4% сегментов коронарных артерий в группе Периндоприла и в 24,5% сегментов в группе плацебо ($p = 0,004$), а положительное, ассоциируемое с нестабильной

бляшкой и увеличением риска ее разрыва и тромбоза, соответственно в 28,3 и 31,3% ($p = 0,001$). Таким образом, были получены данные в пользу того, что снижение риска ИМ у больных со стабильными формами ИБС на фоне приема периндоприла связано с опосредованной стабилизацией атеросклеротических бляшек и уменьшением возможности возникновения коронарного тромбоза.

Результаты исследования EUROPA предоставили убедительный ответ на вопрос о необходимости обязательного применения ИАПФ у всех больных со стабильным течением ИБС вне зависимости от наличия факторов риска и фракции выброса ЛЖ, который многие годы оставался открытым. Назначение данного препарата приводило к достоверному снижению показателей кардиоваскулярной смертности или остановки кровообращения с успешной реанимацией ($p = 0,0003$). Риск развития фатального и нефатального ИМ на фоне приема Периндоприла снизился на 23,9% ($p < 0,001$), а риск развития ХСН — на 39,2% ($p = 0,002$). Важно, что положительный эффект периндоприла проявлялся уже через 1 год приема препарата, а его выраженность нарастала на протяжении всего периода наблюдения.

Можно утверждать, что именно периндоприл позволил включить группу ИАПФ в список лекарственных средств для лечения больных стабильной ИБС наряду с антитромбоцитарными, гиполипидемическими препаратами и бета-адреноблокаторами, что нашло свое отражение в последней редакции отечественных и европейских рекомендаций по лечению ИБС.

Целесообразность применения ИАПФ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, не вызывает сомнений. Препарат Периндоприл имеет собственную доказательную базу и в этом направлении. В исследовании PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) была изучена эффективность и безопасность применения Периндоприла у пожилых пациентов, перенесших ИМ, без симптомов СН [24]. В ходе протокола 1252 больных, средний возраст которых составил 73 года и фракция выброса ЛЖ после перенесенного ИМ $\geq 40\%$, были рандомизированы в группы Периндоприла и плацебо. Общий срок наблюдения составил 12 мес. За время наблюдения частота достижения первичной конечной точки, за которую были приняты общая смертность, госпитализация по причине декомпенсации ХСН и ремоделирование ЛЖ среди больных, принимавших исследуемый препарат, была достоверно ниже по сравнению с группой плацебо (38%, $p < 0,001$). Столь значительное положительное влияние Периндоприла на прогноз пациентов связывают со значительным замедлением темпов ремоделирования ЛЖ (46%, $p < 0,001$).

Наконец, еще одним пунктом органопротекции, в отношении которого была продемонстрирована очевидная эффективность препарата периндоприл, является вторичная профилактика инсульта.

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование PROGRESS (Perindopril pROtection aGainist Recurrent Stroke Study) было инициировано экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества артериальной гипертензии (МОАГ). Целью четырехлетнего проспективного наблюдения в ходе исследования явилась сравнительная оценка антигипертензивной терапии на частоту инсульта у пациентов с cerebro-васкулярными эпизодами в анамнезе [24].

Периндоприл был выбран в качестве основного препарата не случайно, а, прежде всего, благодаря хорошей доказательной базе в отношении его вазо-протективных свойств. При этом эксперты признали целесообразность комбинированной антигипертензивной терапии и выбрали в качестве второго препарата индапамид. По результатам исследования назначение комбинации периндоприл/индапамид сопровождалось снижением показателя относительного риска повторного инсульта на 28% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$). При этом уменьшение относительного риска повторного инсульта у больных с АГ было более выраженным (на 33%), чем у больных с нормальными цифрами АД (на 22%). Еще более выраженным было уменьшение риска в группе пациентов с СД типа 2 (33%).

У больных с ишемическим инсультом в анамнезе, получавших периндоприл/индапамид, относительный риск повторного нарушения мозгового кровообращения снизился на 24%, с геморрагическим инсультом — на 48%, а с транзиторной ишемической атакой — на 34%. Относительный риск фатального/инвалидизирующего инсульта снизился на 38%, ишемического — на 24%, а геморрагического — на 50%.

В этом исследовании было также продемонстрировано достоверное снижение относительного риска развития когнитивных расстройств (у пациентов

с инсультом в анамнезе — на 45%, а без инсульта — на 9%), сосудистой деменции (на 34% у больных с инсультом в анамнезе и на 1% — у больных без такового). Относительный риск инсульта, ИМ и кардиоваскулярной смертности в группе активного лечения был ниже на 26% ($p < 0,0001$).

Коронарные события были зафиксированы у 115 (3,8%) пациентов, получавших периндоприл/индапамид, и у 154 (5,0%) больных в контрольной группе (снижение относительного риска на 26%, $p = 0,01$). У 113 (3,7%) пациентов в группе активного лечения за время наблюдения развилась ХСН, в контрольной группе этот показатель составил 4,9% (151 пациент). Таким образом снижение относительного риска составило 26% и было достоверным ($p = 0,01$).

Результаты исследования PROGRESS позволили включить ИАПФ периндоприл в список средств, используемых для вторичной профилактики инсульта. И этот важнейший эффект периндоприла не зависел от исходного уровня АД.

Резюмируя, хотелось бы подчеркнуть тот факт, что, выбирая ИАПФ еще на этапе лечения АГ, мы всегда должны стремиться не просто снизить цифры АД, но и предотвратить поражение органов-мишеней. В этой связи предпочтение следует отдавать препаратам, органопротективный эффект которых изучен и объективно продемонстрирован в ходе современных исследований. Мы можем с уверенностью утверждать, что в настоящее время в арсенале практического врача и в «Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» имеется ИАПФ, имеющий убедительную доказательную базу как в отношении классовых показаний для назначения этой группы препаратов (АГ, ХСН, СД типа 2, постинфарктный кардиосклероз), так и обладающий впечатляющими преимуществами. Сосудистые свойства Периндоприла А и, прежде всего, протективное действие на эндотелий, определяют его способность улучшать прогноз больных со стабильными формами ИБС и нарушением мозгового кровообращения и позволяют с уверенностью рекомендовать его таким пациентам.

Литература

1. VNOK. Rational therapy section. Rational pharmacotherapy in patients with cardiac diseases. Russian guidelines. М. 2009, p56. www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc. Russian (ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечнососудистыми заболеваниями. Российские рекомендации. М. 2009, 56 с. www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc).
2. VNOK, RMOAG. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines. 4th ed. М. 2010. http://www.infarkt.ru/d/38025/d/gb_nac_rekomendacii-2010%5B1%5D.pdf. Russian (ВНОК, РМОАГ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. М. 2010. http://www.infarkt.ru/d/38025/d/gb_nac_rekomendacii-2010%5B1%5D.pdf).
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J. Hypertension. 2007; 25: 1105–87.
4. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei, and others. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertension. 2009; 27: 2121–58.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European Heart Journal. 2008; 29: 2388–442.
6. Ferrari R., Pasanisi G., Notarstefano P. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005; 3: 15–29.
7. Mychka V.B., Zhernakova Ju. V., Chazova I. E. The improved form perindopril in treatment of arterial hypertension in various clinical situations (PREMIA). Sistemnye gipertenzii, 2009; 4:50–2. Russian (Мычка В. Б., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Улучшенная форма Периндоприла — пРЕстариум А — в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях (ПРЕМИА) Системные гипертензии, 2009; 4:50–2).
8. Laurent S. Very-low-dose combination of perindopril and indapamide: efficacy on blood pressure and target-organ damage. J Hypertens. 2003; 21 (Suppl 3): 11–8.

9. Zannad F. Managing hypertension: a question of STRATHE. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 19: 3–7.
10. Mallion J. M., Chamontin B., Asmar R., De Leeuw P. W., O'Brien E., Duprez D., O'Rourke M. F., Rahn K. H., Romero R., Battagay E., Hitzberger G., Safar M. E. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring efficacy of perindopril/indapamide first-line combination in hypertensive patients: the REASON study. *Am J Hypertens*. 2004; 17 (3): 245–51.
11. Mourad J. J., Viet N., Marilucy L. S., and Waeber B. Vasc Health Risk Manag. Blood pressure normalization in a large population of hypertensive patients treated with perindopril/indapamide combination: results of the OPTIMAX trial. 2007; 3 (1):173–80.
12. Chazova I. E., Martynjuk T. V. Optimization of antihypertensive therapy in high-risk arterial hypertension patients: the new Russian STRATEGY A Program (Russian multicenter program to evaluate the efficacy of noliptel forte in high-risk arterial hypertension patients with inadequate blood pressure control). *Sistemnye gipertenzii*, 2010; 2:47–51. Russian (Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Оптимизация антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией высокого риска: новая российская программа СТРАТЕГИЯ А. (российская многоцентровая программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления). Системные гипертензии, 2010; 2:47–51).
13. Sonnenblick E. H. Perindopril treatment for congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 2001; Oct 4; 88 (7A):19i–27i.
14. Cleland J. G., Tendera M., Adamus J., et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 2006; 27:2338–45.
15. Schächinger Volker, Zeiher Andreas M. Atherogenesis – recent insights into basic mechanisms and their clinical impact. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002; 17 (12):2055–64.
16. The European trial on Reduction of cardiacevents with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003; 362:782–8.
17. Bots M. L., Remme W. J., Luscher T. F., Grobbee D. E. On behalf of the EUROPA-PERFECT investigators. PERin-dopril-Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial: the PERFECT study-sub study of EUROPA: rationale and Design. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002; 16:227–36.
18. Ceconi C., Fox K. M., Remme W. J. et al. EUROPA Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*, 2007; 73:237–46.
19. Zhuo J. L., Mendelsohn F. A., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT (1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*, 2002; 39 (2 Pt 2):634–8.
20. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D., Gitti G. L., Comini L., Ferrari R. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007; 21 (6):423–9.
21. Comini L., Bachetti T., Cargnoni A., Bastianon D., Gitti G. L., Ceconi C., Ferrari R. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ace inhibitors are not equivalent. *Pharmacol Res*, 2007; Jul; 56 (1):42–8.
22. Daly C. A., Fox K. M., Remme W. J. et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J*, 2005; 26:1369–78.
23. Rodriguez-Granillo G. A. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary a Therosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am J Cardiol*, 2007; 100:159–63.
24. PREAMI: perindopril and remodelling in elderly with acute myocardial infarction: study rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2000; 14 (6):671–9.
25. PROGRESS Collaboratory Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*, 2001; 358:1033–41.

Evidence-based choice of ace inhibitors

Gendlin G. E., Miller O. A., Melekhov A. V.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are currently one of the most frequently used groups of cardiovascular medications. In addition to well-known indications, such as arterial hypertension (AH), chronic heart failure (CHF), and Type 2 diabetes mellitus (DM-2), some ACE inhibitors could be used in other clinical situations. The medications with additional vascular activity (for example, perindopril A) have certain benefits, compared to other ACE inhibitors.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 87-92

Key words: new indications for ACE inhibitors, endothelial dysfunction, vasoprotection, perindopril A, primary prevention of coronary heart disease, secondary prevention of stroke.

Russian Medical University, Moscow, Russia.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ, СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Чумакова Г.А.^{1,2}, Веселовская Н.Г.^{2,3}, Козаренко А.А.^{1,2}, Воробьева Ю.В.³

С каждым годом увеличивается число лиц с повышенным весом во всех странах мира. Ожирение является фактором риска развития основных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа. При ожирении метаболические, дисгормональные, гемодинамические изменения в организме оказывают непосредственное влияние на сердечную мышцу, вызывая ее структурные и функциональные изменения. Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, инсулинорезистентность и гипергликемия, воспаление, дислипидемия, прямое липотоксическое действие на миокард липидов, свободных жирных кислот являются важными патогенетическими механизмами развития ремоделирования сердца и его функциональных изменений при ожирении. Понимание этих механизмов может позволить разработать методы медикаментозной нормализации метаболизма и блокирования липотоксических эффектов в сердце для профилактики хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых событий при ожирении.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 93-99

Ключевые слова: ожирение, липотоксическое поражение миокарда, ремоделирование сердца.

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул; ² Научно-исследовательский институт Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово; ³ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Чумакова Г.А.* – д. м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии Алтайского государственного медицинского университета, ведущий

научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ); Веселовская Н.Г. – к. м.н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, врач Алтайского краевого кардиологического диспансера; Козаренко А.А. – научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, аспирант Алтайского государственного медицинского университета; Воробьева Ю.В. – врач Алтайского краевого кардиологического диспансера

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
g.a.chumakova@mail.ru

TGF-β – трансформирующий фактор роста, PAI-I – ингибитор активатора плазминогена, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АТФ – аденозинтрифосфорная кислота, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МРТ – магниторезонансная томография, МС – метаболический синдром, ОЦК – объем циркулирующей крови, ОХ – общий холестерин, ПЖ – правый желудочек, СД – сахарный диабет, СЖК – свободные жирные кислоты, СНС – симпатическая нервная система, ТГ – триглицериды, ФВ – фракция выброса, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена 22.04.2012

Принята к публикации 16.07.2012

В последние годы большое внимание во всем мире уделяется проблеме ожирения, что связано с его высокой распространенностью среди населения. Так, в Канаде от 15 до 33% взрослого населения имеют ожирение. В США выявлено, что около 4% мужчин и 7% женщин имеют морбидное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) >40 [1]. Известно, что ожирение является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа (СД) [2]. За последние годы проведен ряд исследований, доказывающих возможность и механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении, при котором изменяется как структура миокарда, так и его функциональное состояние. Развиваются такие изменения как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), увеличение полости левого предсердия (ЛП), доклиническое снижение диастолической и систолической функции левого желудочка (ЛЖ), приводящие к формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Во Фрамингемском исследовании было доказано, что риск развития ХСН напрямую зависит от ИМТ как у мужчин, так и у женщин [3].

Метаболические и морфологические изменения в сердце при ожирении

При ожирении происходят метаболические, дисгормональные, гемодинамические изменения в орга-

низме, которые влияют на сердечную мышцу, вызывая ее структурные и функциональные изменения (рис. 1).

Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс. Миокард имеет высокую потребность в аденозинтрифосфорной кислоте (АТФ), особенно для выполнения сократительной функции. Основной структурой клетки, участвующей в биосинтезе АТФ, являются митохондрии, дисфункция которых приводит к снижению энергетического запаса в миоцитах, развитию сократительной дисфункции миокарда различной степени тяжести. Ожирение ассоциируется с изменением морфологии митохондрий, увеличением их числа, что было описано в исследованиях на грызунах [4, 5]. Несмотря на увеличение числа митохондрий, происходит нарушение их функции со снижением окислительной способности [5]. В эксперименте при введении жирных кислот в сердечную мышцу мышей отмечалось увеличение потребления кислорода (O_2) митохондриями, со снижением продукции молекул АТФ. В этом исследовании при увеличении концентрации жирных кислот в миокарде отмечалось увеличение количества белка сцепления, участвующего в процессе сокращения [5]. В нескольких из немногочисленных исследований у пациентов с ХСН без ИБС было выявлено снижение соотношения АТФ/ O_2 , что подтверждает результаты, полученные в вышеописанных исследованиях



Рис. 1. Механизмы влияния ожирения на миокард [7].

на животных [6]. Кроме того, в ряде исследований доказано увеличение маркеров окислительного стресса в миокарде у мышей с ожирением.

Инсулинорезистентность и гипергликемия. Известно, что при ожирении снижается чувствительность миоцитов к инсулину [7]. Появление инсулинорезистентности в миокарде на ранних этапах ожирения объясняется адаптацией сердца к высококалорийной пище с большим содержанием жиров. В одном из экспериментов у мышей были полностью заблокированы рецепторы к инсулину в кардиомиоцитах, после чего в них отмечалось появление дисфункции митохондрий, а сердце становилось более восприимчиво к таким факторам риска развития ГЛЖ, как увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) и хроническая адренергическая стимуляция, что подтверждалось и в других исследованиях [8]. Развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа у большинства пациентов с ожирением вносят существенный вклад в развитие дисфункции ЛЖ. В таких крупных исследованиях, как STRONG и Фрамингемское, СД и метаболический синдром (МС) являлись факторами риска развития ГЛЖ. В одном из исследований апоптоз кардиомиоцитов был индуцирован гипергликемией [9], 12-недельная высококалорийная диета у мышей приводила не только к повышению гликированного гемоглобина крови, но и к увеличению количества очагов апоптоза в миокарде.

Воспаление. Доказано, что существует взаимосвязь между ожирением и сосудистым воспалением, а также между провоспалительными цитокинами, продуцируемыми висцеральным жиром, и ХСН. Так, С-реактивный белок, как наиболее изученный маркер воспаления, является фактором риска смертности у пациентов с ХСН. У пациентов с ожирением и ХСН в крови определяются повышенные концентрации интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 1

(ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО- α). Провоспалительные цитокины у пациентов с ожирением воздействуют как на мышцу сердца, так и на стенку сосудов периферического русла, потенцируя прогрессирование ХСН. Проведены исследования, доказывающие, что цитокины, продуцируемые висцеральным жиром, участвуют в стимуляции развития ГЛЖ, апоптоза миоцитов, фиброобразования и ремоделирования сердца [10].

Повышение системного артериального давления и увеличение объема циркулирующей крови. При ожирении происходят гемодинамические изменения, приводящие к развитию ремоделирования сердца. АГ является самой частой ассоциированной патологией у пациентов с ожирением. Более 60% людей с повышенным весом страдают АГ. Было выявлено, что у пациентов с ожирением даже при регистрации нормальных «офисных» цифр артериального давления (АД) при 24 – часовом мониторинге определяется недостаточное снижение АД в ночное время (nondipping). При повышении системного АД постепенно формируется концентрическая ГЛЖ. Было показано, что существует корреляционная зависимость между величинами АД, ИМТ и ГЛЖ [11]. Кроме того, у пациентов с ожирением отмечается повышение ОЦК и увеличение ударного объема сердца. Эти изменения являются следствием повышения метаболических потребностей организма из-за увеличения общей массы и поверхности тела. При нарастании жировой массы происходит снижение периферического сосудистого сопротивления с постепенным депонированием крови, приводящем к увеличению ОЦК и ударного объема. У пациентов с ожирением происходит изменение функционирования почек с задержкой воды и солей натрия, что также является механизмом повышения ОЦК. Хроническая перегрузка объемом и давлением приводит к формированию эксцентрической ГЛЖ, увеличению камер сердца, его ремоделированию и развитию ХСН.

Синдром ночного апноэ. У пациентов с ожирением синдром ночного апноэ является частой ассоциированной патологией, а при морбидном ожирении этот синдром встречается почти в 100% случаев. К механизмам, способствующим формированию ГЛЖ при синдроме ночного апноэ относят «ночную гипертензию», усиление активности симпатической нервной системы (СНС), хроническую гипоксемию, повышение внутригрудного давления во время эпизодов апноэ. В одном из исследований было выявлено, что у пациентов с ожирением степень ГЛЖ была прямо пропорционально связана с величиной ИМТ и частотой эпизодов ночного апноэ [11]. В другом исследовании при использовании аппарата с положительным давлением на дыхательные пути в ночное время удалось достичь обратного развития ГЛЖ [12].

Повышение нейрогуморальной активности. При ожирении происходит активация СНС. При этом возникают гемодинамические изменения, такие как повышение системного АД и постнагрузки на ЛЖ за счет усиления периферического сопротивления, приводящие к ремоделированию ЛЖ. Кроме того, независимо от изменений гемодинамики катехоламины оказывают прямое действие на миокард, приводящее к ГЛЖ. Накопление жировой ткани приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, причем сами висцеральные адипоциты способны секретировать ангиотензиноген [13].

Адипокины висцерального жира. Жировая ткань является не только инертным органом депонирования липидов, но и секреторным органом, продуцирующим десятки биологически-активных веществ (цитокинов, адипокинов и биологически-активных протеинов). В настоящее время адипокины висцеральной жировой (адипонектин, лептин и другие) рассматриваются как одни из основных факторов, приводящих к ремоделированию сердца [14] (рис. 2).

Механизмы влияния адипонектина на миокард. Проведено множество исследований, доказавших роль гипoadипонектинемии в развитии и прогрессировании ХСН у пациентов с ожирением [15]. Проведение генетических исследований доказало, что адипонектин играет важную роль в увеличении массы ЛЖ у пациентов с ожирением при наличии G/G генотипа в 276 позиции гена адипонектина [16]. По результатам некоторых исследований, уровень адипонектина в сыворотке был предложен как биомаркер развития ХСН у пациентов с ожирением для раннего назначения профилактических и терапевтических мероприятий [17]. Несколько исследований проведенных *in vivo* подтверждают активное влияние адипонектина на сердечную мышцу. Так, в исследовании на мышах было выявлено, что низкие показатели адипонектина ассоциировались с прогрессированием ремоделирования сердца, вызванного констрикцией аорты в целях эксперимента. В другом исследовании у мышей с искусственно вызванным дефицитом адипонектина прогрессировала дилатация ЛЖ с повышением смертности в этой группе, при введении адипонектина удалось достичь уменьшения размеров полостей сердца. Введение адипонектина мышам уменьшало зону инфаркта, замедляло апоптоз кардиомиоцитов и продукцию ФНО- α [18]. Исследования на культурах клеток показали, что адипонектин оказывает прямое действие на миокард при наличии начальных проявлений ГЛЖ, например, вызывая регрессию эндотелин-1 индуцированной гипертрофии культуры кардиомиоцитов [19].

Влияние адипонектина на сердечную мышцу происходит также за счет его участия в таких метаболических процессах в миокарде как окисление глюкозы

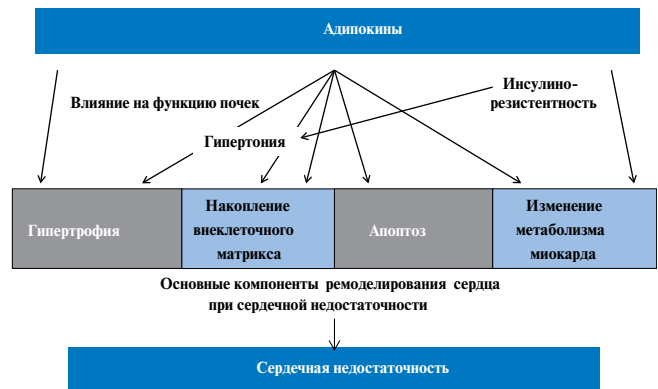


Рис. 2. Влияние адипокинов на ремоделирование сердца [7].

и свободных жирных кислот с влиянием на производство энергетических субстратов, необходимых для сердечных сокращений. У умерших пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, страдавших кардиомиопатией и ХСН, на секции адипонектин выявлялся непосредственно в кардиомиоцитах, что доказывает его участие в метаболических процессах при наличии повреждения миокарда [20].

Адипонектин участвует в ремоделировании сердца не только через прямое действие на сердечную мышцу, но и косвенно — через влияние на эндотелиальную функцию, атерогенез, сосудистое воспаление [21]. Кроме того, адипонектин проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает влияние на функцию сердца через центральную нервную систему [22].

Механизмы влияния лептина на миокард. Лептин оказывает свое действие на организм, в том числе на миокард, через группу рецепторов *ob. R*. У пациентов с ожирением возникает как гиперлептинемия, так и лептинорезистентность [23]. Доказано, что лептин через стимулирующее действие на СНС участвует в развитии ГЛЖ как у человека, так и в эксперименте у грызунов [24]. В другом исследовании повышенный уровень лептина плазмы был связан с дилатацией полости ЛЖ [25]. Интересно, что гиперлептинемия ассоциировалась с высоким риском развития ХСН у пациентов с ожирением, а у пациентов с нормальным весом не было выявлено диагностической значимости гиперлептинемии [26]. Доказано прямое влияние лептина на миокард. В исследовании на культуре кардиомиоцитов было выявлено, что обработка лептином повышает синтез белка на 32%, увеличивает размер кардиомиоцита на 42%, вызывая гипертрофию клеток посредством активации системы протеинкиназ [27].

Липотоксические эффекты на миокард при ожирении. Прогрессирование ожирения ведет к отложению жира не только в классических жировых депо (абдоминальный жир), но и вокруг различных органов,

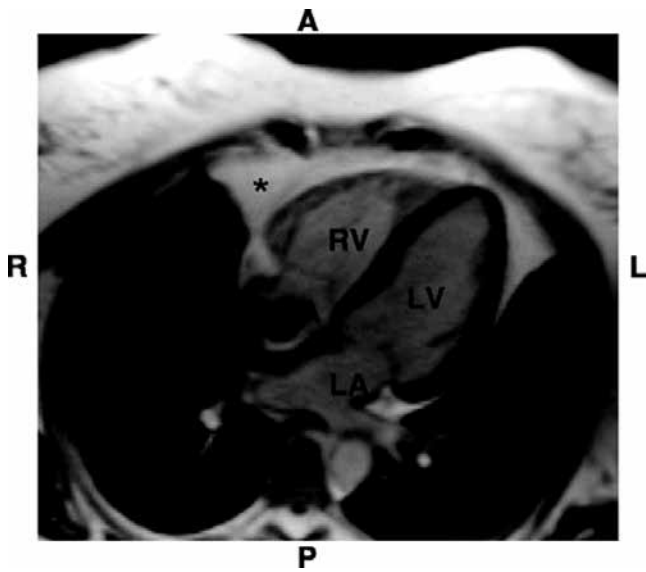


Рис. 3. Скопление жировой ткани (*) в эпикардальном депо за свободной стенкой правого желудочка [7]. (RV – правый желудочек, LV – левый желудочек, LA – легочная артерия, A – anterior, P – posterior, R – right, L – left).

в том числе и сердца. Жировые отложения влияют на функцию рядом расположенного органа несколькими путями. Жировая ткань оказывает механическое воздействие и давление на орган, а также секретирует биологически-активные вещества. Кроме того, липиды накапливаются не только в адипоцитах, но и в других клетках организма (миоцитах, эндотелиоцитах и др.), оказывая липотоксическое воздействие и вызывая их дисфункцию, апоптоз. Кардиомиопатия при ожирении была описана еще в 1818 г [28]. С того времени проведено множество исследований, доказывающих влияние ожирения непосредственно на сердечную мышцу. Одним из механизмов отложения жира в мышце сердца является процесс метаплазии, когда происходит замена зрелых клеток (мезенхимальных или эпителиальных) другими видами клеток (адипоцитами) [29]. Кроме того, липотоксическое воздействие на сердечную мышцу оказывают свободные жирные кислоты, недоокисленные формы которых могут вызывать апоптоз миоцитов. Со временем накопление жировых отложений между мышечными волокнами и замена части миоцитов адипоцитами приводит к нарушениям сердечного ритма, проводимости и нарушению насосной функции сердца. Было выявлено, что жировые скопления в сердце имеют вид полосок, берущих свое начало от эпикардального жира, большие скопления которого находятся в области правого желудочка и атриовентрикулярной борозды. Таким образом, в процесс жировой инфильтрации сердечной мышцы в первую очередь вовлекается правый желудочек, затем синусовый и атриовентрикулярный узлы. Со временем вся сердечная мышца накапливает жировые отложения, которые оказывают механическое давление на миоциты,

вызывая их атрофию. В исследованиях с использованием лабораторных животных было выявлено, что при ожирении происходит накопление триглицеридов (ТГ) в сердечной мышце. Накопление ТГ и таких метаболитов липидов как церамиды вызывает апоптоз кардиомиоцитов у крыс с ожирением. В другом исследовании было выявлено, что у крыс на фоне диеты, богатой насыщенными жирами, определялось увеличение очагов апоптоза кардиомиоцитов с развитием липотоксической кардиомиопатии [30].

Такие современные методики как эхокардиография (ЭхоКГ) и магниторезонансная томография (МРТ) позволили дифференцировать жировую ткань от сердечной мышцы и проводить расчет непосредственно массы миокарда (рис. 3).

Было выявлено, что количество эпикардального жира коррелирует с количеством висцерального жира и степенью ГЛЖ [31]. Также было обнаружено, что эпикардальная жировая ткань является одним из важных факторов риска развития аритмий [32]. С помощью магниторезонансной томографии (МРТ) было выявлено, что эпикардальный жир проникает в стенку правого желудочка. При использовании спектрометрии обнаружено, что количество триглицеридов в миокарде у людей с ожирением значительно больше, чем у пациентов с нормальным весом.

Развитие фиброза и апоптоза в миокарде. Изменение состава и структуры внеклеточного матрикса приводят к изменению размеров камер сердца, нарушению их функции и развитию ХСН. Было выявлено, что повышение металлопротеиназ во внеклеточном матриксе является ранним пусковым механизмом ремоделирования сердца у пациентов с ожирением. Доказано, что при ожирении непосредственное влияние на усиление продукции и активности металлопротеиназ оказывают адипокины, продуцируемые висцеральной жировой тканью. Так, лептин стимулирует продукцию и активацию металлопротеиназ. У пациентов с ожирением было выявлено увеличение количества коллагена во внеклеточном пространстве. В исследовании мышей с ХСН было обнаружено увеличение продуктов деградации коллагена и усиление продукции и активности металлопротеиназ. Формирование очагов фиброза в мышце сердца при ожирении было также описано в исследовании на *falfo* крысах и UCP-DTA мышцах [33]. У мышей с ожирением участки фиброза определялись, в основном, периваскулярно вокруг коронарных сосудов. Кроме того, очаги фиброза выявлялись также в миокарде на месте кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу. Интересно, что степень фиброза сердечной мышцы коррелировала с уровнем ингибитора активатора плазминогена (PAI-I) и трансформирующим фактором роста (TGF-β). Было доказано, что увеличение очагов фиброза связано с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы, т. к. в ответ на введение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов удавалось снизить уровень PAI-I и TGF- β , а также замедлить фиброзирование миокарда. Кроме того, важной составляющей ремоделирования сердца и структурных изменений в нем является апоптоз кардиомиоцитов. При проведении биопсии миокарда у пациентов с ожирением были выявлены многочисленные участки апоптоза миоцитов [34]. В формировании очагов некроза и нефункционирующего миокарда помимо апоптоза играет роль активация ряда протеиназ, участвующих в разрушении белков сокращения (актина, миозина, тропонина).

Структурные и функциональные изменения в сердце при ожирении

Левый желудочек. Доказано, что ожирение является независимым фактором риска ГЛЖ [11]. Были проведены исследования пациентов с ожирением старших и младших возрастных групп без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В данных исследованиях оценка размеров и формы камер сердца, толщины стенок и функции, проводилась с помощью ЭхоКГ, радионуклидных методов и МРТ [35]. На основании данных исследований было выявлено, что подавляющее большинство пациентов с ожирением, вне зависимости от сопутствующей патологии, имеют ГЛЖ. Причем такие показатели, как увеличение полости ЛЖ и толщины его стенки были прямо пропорционально связаны с возрастом пациентов [12]. Кроме того, было выявлено, что концентрическая ГЛЖ у пациентов с ожирением преобладает над эксцентрической.

При оценке влияния ожирения на *систолическую функцию ЛЖ*, существует большая проблема в исключении сопутствующей ожирению патологии, такой как ИБС, СД, АГ, которые также влияют на фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. В ранних исследованиях было обнаружено увеличение камер сердца и нарушение функции ЛЖ с развитием «кардиомиопатии ожирения» у пациентов с повышенным весом. Позже в нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с ожирением определяется нормальная ФВ ЛЖ, или гипердинамическая реакция сердца с увеличением ФВ более 80%. Впоследствии эти результаты были объяснены тем, что на ранних этапах ремоделирования ЛЖ при ожирении происходит рефлекторное увеличение экскурсии эндокарда, окруженного гипертрофированным слоем миокарда. При совершенствовании ЭхоКГ и использовании для оценки ФВ методики Симпсона с измерением скорости систолического изгнания крови из ЛЖ было выявлено, что даже при нормальной ФВ определяется снижение сократимости миокарда у пациентов с начальными стадиями ожирения [11]. В исследованиях на животных было показано, что

при ожирении нарушение систолической функции ЛЖ происходит за счет снижения чувствительности миокарда к ионам кальция и уменьшения количества β -рецепторов в мышце сердца. В одном из исследований у детей и подростков с ожирением была выявлена ГЛЖ с нарушением его систолической функции, причем аналогичные изменения были зафиксированы у пациентов с ожирением в тридцатилетнем, сорокалетнем и пятидесятилетнем возрасте [36], что отрицает зависимость нарушения систолической функции ЛЖ от возраста и продолжительности ожирения. В одном из исследований было выявлено, что у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ > 40) такие факторы риска как возраст и наличие эксцентрической ГЛЖ являются предикторами развития систолической дисфункции и усугубления диастолической дисфункции ЛЖ.

Исследование трансмитрального кровотока в импульсном режиме было самым первым доплеровским методом изучения *диастолической функции ЛЖ*. Так, в некоторых исследованиях было показано, что у пациентов с ожирением фиксируется снижение скорости Е-волны (поток раннего диастолического наполнения ЛЖ) и увеличение скорости А-волны (трансмитрального потока позднего систолического наполнения ЛЖ). Позже было выявлено, что с возрастом у здоровых людей происходит снижение скорости кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения. Более точным параметром для оценки диастолической дисфункции является время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT), которое было увеличено у пациентов с ожирением в ряде проведенных исследований [35]. С совершенствованием ЭхоКГ для оценки диастолической дисфункции ЛЖ стали использовать такие методики, как цветное М-модальное исследование скорости распространения раннего диастолического кровотока в ЛЖ и тканевое доплеровское исследование. При использовании этих методик было выявлено снижение скорости Е-волны у пациентов с ожирением в сравнении с группой пациентов с нормальным весом.

Правый желудочек. В ряде исследований было выявлено, что у пациентов с ожирением размеры правого желудочка (ПЖ) и толщина его свободной стенки значительно больше, чем у пациентов с нормальным весом [37]. При этом степень трикуспидальной регургитации у большинства пациентов была незначительной, что свидетельствовало об отсутствии легочной гипертензии, поэтому объяснить увеличение правых отделов сердца было нельзя наличием ассоциированной патологии бронхолегочной системы (синдром ночного апноэ, хроническая обструктивная болезнь легких).

До настоящего времени исследований, посвященных изучению дисфункции ПЖ при ожирении, про-

ведено мало. Так, в одном из исследований было выявлено снижение ФВ ПЖ у пациентов с ожирением [37]. У пациентов с ИМТ > 35 отмечалось снижение ФВ ПЖ по сравнению с пациентами с нормальным весом, при использовании методики оценки скорости транстрикуспидального потока. В этом исследовании была выявлена корреляция ИМТ со сниженной ФВ ПЖ, независимо от возраста, наличия инсулинорезистентности и АГ. В двух других исследованиях у пациентов с ожирением не определялось снижение систолической функции ПЖ, хотя в одном из них была выявлена его диастолическая дисфункция [38].

Левое предсердие. К настоящему времени проведены исследования, доказывающие, что у пациентов с ожирением происходит увеличение полости ЛП [11]. Увеличение полости ЛП является основным фактором риска фибрилляции предсердий. Во Фраммингемском исследовании размер ЛП был прямо пропорционален риску развития фибрилляции предсердий [39]. Механизмами увеличения ЛП является увеличение общей массы тела, системная гипертензия, перегрузка объемом и диастолическая дисфункция ЛЖ.

Изменение клапанного аппарата сердца. Плохая визуализация при проведении трансторакальной

ЭхоКГ осложняет изучение клапанной регургитации у пациентов с ожирением. Научных исследований, посвященных данной теме, крайне мало. Проблема изменения клапанного аппарата сердца при ожирении привлекала к себе внимание при изучении препаратов для снижения веса, побочным действием которых было появление митральной и аортальной регургитации [40].

Таким образом, при ожирении имеет место прямое липотоксическое повреждение миокарда. Кроме того, метаболические, дисгормональные, гемодинамические изменения при ожирении ведут к значительным структурным и функциональным изменениям сердца. Понимание основных механизмов ремоделирования сердца при ожирении может позволить изучить возможность защиты сердца от липотоксического поражения. Терапевтические подходы, способные вмешиваться в эти механизмы, изучены недостаточно. В основном они направлены на снижение степени ожирения. Поэтому в настоящее время актуальной задачей является не только разработка и внедрение мероприятий по борьбе с ожирением, но и изучение методов медикаментозной нормализации метаболизма и блокирование липотоксических эффектов в сердце для профилактики ХСН и других сердечно-сосудистых событий при ожирении.

Литература

- Hensrud D.D., Klein S. Extreme obesity: a new medical crisis in the United States. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:5–10.
- Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Block C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444:875–80.
- Artham S.M., Lavie C.J., Patel H.M., et al. Impact of obesity on the risk of heart failure and its prognosis. *Cardiometab Syndr* 2008; 3 (3):155–61.
- Boudina S., Abel E.D. Mitochondrial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes. *Physiology* 2006; 21:250–8.
- Boudina S., Sena S., Theobald H., et al. Mitochondrial energetic in the heart in obesity related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. *Diabetes* 2007; 56: 2457–66.
- Diamant M., Lamb H.J., Groeneweld Y., et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:328–35.
- Abel E.D. Insulin signaling in heart muscle: lessons from genetically engineered mouse models. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 416–23.
- Hu P., Zhang D., Swenson L., et al. Minimally invasive aortic banding in mice: effects of altered cardiomyocyte insulin signaling during pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 1261–69.
- Li SY, Sigmon V.K., Babcock S.A. Advanced glycation endproduct induces ROS accumulation, apoptosis, MAP kinase activation and nuclear O-GlcNAcylation in human cardiac myocytes. *Life Sci* 2007; 80:1051–56.
- Hashimoto N., Kanda J., Nakamura T., et al. Association of hypo adiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism* 2006; 55: 1653–57.
- Avelar E., Cloward T.V., Walker J.M., et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, body mass. *Hypertension* 2007; 49:34–39.
- Iacobellis G., Ribaudo M.C., Zappaterreno A., et al. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res* 2004; 12:1616–21.
- Yasue S., Masuzaki H., Okada S., et al. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. *Am J Hypertens* 2010; 23 (4):425–31.
- Han S.H., Quon M.J., Kim J.A., et al. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:531–8.
- Frystyk J., Berne C., Berglund L., et al. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:571–6.
- Iacobellis G., Petrone A., Leonetti F., et al. Left ventricular mass and +276 G/G single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene in uncomplicated obesity. *Obesity* 2006; 14:368–72.
- Pischon T., Rimm E.B. Adiponectin: a promising marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 2006; 52:797–9.
- Shibata R., Sato K., Pimentel D.R., et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005; 11: 1096–103.
- Fujioka D., Kawabata K., Saito Y., et al. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290:2409–16.
- Takahashi T., Saegusa S., Sumino H., et al. Adiponectin, T-cadherin and tumour necrosis factor- α in damaged cardiomyocytes from autopsy specimens. *J Int Med Res* 2005; 33:236–44.
- Lam K.S., Xu A. Adiponectin: protection of the endothelium. *Curr Diab Rep* 2005; 5:254–59.
- Fry M., Smith P.M., Hoyda T.D., et al. Area postrema neurons are modulated by the adipocyte hormone adiponectin. *J Neurosci* 2006; 26:9695–702.
- Correia M.L., Haynes W.G. Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6:230–5.
- Xu F.P., Chen M.S., Wang Y.Z., et al. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation* 2004; 110:1269–75.
- Abe Y., Ono K., Kawamura T., et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292 (5):2387–96.
- Lieb W., Sullivan L.M., Harris T.B., et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009; 32 (4):612–16.
- Rajapurohitam V., Gan X.T., Lorrie A., et al. The Obesity-Associated Peptide Leptin Induces Hypertrophy in Neonatal Rat Ventricular Myocytes. *Circulation Research* 2003; 93:277–87.
- Cheyne J.A. case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hosp Rep* 1818; 2:216–23.
- Adam R., Abel W. Lipotoxicity in the Heart. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801 (3): 311–319.
- Okere I.C., Chandler M.P., McElfresh T.A., et al. Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, serum leptin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291:38–44.

31. Iacobellis G., Leonetti F., Singh N. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol* 2007; 115:272–3.
32. Kim E., Choe Y.H., Han B.K., et al. Right ventricular fat infiltration in asymptomatic subjects: observations from ECG-gated 16-slice multidetector CT. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:22–8.
33. Buettner H.J., Mueller C., Gick M., et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:1694–701.
34. Garg S., Narula J., Chandrasekhar Y. Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38:73–9.
35. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R., et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004; 110:3081–7.
36. Chinali M., de Simone G., Roman M.J., et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2267–73.
37. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R., et al. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:611–6.
38. Her C., Cerabona T., Bairamian M., et al. Right ventricular systolic function is not depressed in morbid obesity. *Obes Surg* 2006; 16:1287–93.
39. Wang T.J., Parise H., Levy D., et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *J Am Med Assoc* 2004; 292:2471–7.
40. Surapaneni P., Vinales K., Najib M. et al. Valvular Heart Disease with the Use of Fenfluramine-Phentermin. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38 (5): 581–583.

Heart morphology, structure, and function in obesity

Chumakova G. A.^{1,2}, Veselovskaya N. G.^{2,3}, Kozarenko A. A.^{1,2}, Vorobyeva Yu. V.³

The prevalence of overweight and obesity is currently increasing worldwide. Obesity is a risk factor of cardiovascular disease and Type 2 diabetes mellitus. In obese individuals, metabolic, dys hormonal, and hemodynamic changes directly affect myocardial structure and function. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress, insulin resistance and hyperglycaemia, dysadipokinaemia, and direct lipotoxic effects of lipids and free fatty acids on myocardium are important pathogenetic mechanisms of cardiac remodelling and cardiac functional changes in obesity. Better understanding of these mechanisms could lead to the development of pharmacological methods of metabolic normalisation and inhibition of cardiac

lipotoxic effects, in order to prevent chronic heart failure and other cardiovascular events in obese patients.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 93-99

Key words: obesity, lipotoxic myocardial injury, cardiac remodelling.

¹Altay Medical University, Barnaul; ²Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo; ³Altay Region Cardiology Dispanser, Barnaul, Russia.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕПРЕССИИ И ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Помешкина С. А.

Существуют комплексные многофакторные взаимосвязи между депрессией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и эректильной дисфункцией (ЭрД). Депрессия считается независимым фактором риска развития ИБС, а также значимым предиктором более высокого уровня смертности и осложнений у пациентов с клиникой ИБС. Распространённость ЭрД у больных ИБС по разным данным составляет от 44 до 75%. Психологический фактор в той или иной степени имеется в подавляющем большинстве случаев ЭрД, вызванной структурными нарушениями. Причинно-следственная взаимосвязь между ЭрД и депрессией может выражаться в разных формах. ЭрД может быть симптомом депрессии. С другой стороны, депрессия может быть вторичной по отношению к ЭрД, и улучшение эректильной функции может ассоциироваться с ослаблением симптомов депрессии. ИБС, эректильная дисфункция и депрессия имеют ряд общих факторов риска, включая возраст, артериальную гипертензию, сахарный диабет, дислипидемию, ожирение, гиподинамию и курение, кроме того, эти состояния чаще всего коморбидны. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания, эректильная дисфункция и депрессия – звенья одной цепи, усугубляющие течение друг друга.

В настоящее время взаимосвязь между разными вариантами ишемической болезни сердца (ИБС) и психоэмоциональными расстройствами считается доказанной. Наибольшая доказательная база накоплена в отношении депрессии, являющейся, наряду с тревожными расстройствами, самой частой психической патологией. Распространённость депрессии и тревожных расстройств среди больных общемедицинской сети здравоохранения в России была оценена в ходе эпидемиологического исследования КОМПАС: депрессивные, тревожно-депрессивные, тревожно-ипохондрические и другие невротические состояния были выявлены у 46%, а выраженные депрессивные – у 24% больных [1]. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, ИБС, депрессивные расстройства встречаются еще чаще. По данным систематического обзора исследований, проведенных между 1980 и 2004 гг., распространённость «большой» депрессии среди пациентов, госпитализированных с инфарктом миокарда (ИМ), составила 19,8% [2]. В ходе выполнения эпидемиологической части крупного отечественного исследования КООРДИНАТА, включавшего 5038 больных с артериальной гипертензией (АГ) и/или ИБС в возрасте старше 55 лет, распространённость депрессии составила 30 и 38% у больных с АГ и ИБС [3]. Поэтому вполне справедливо говорить о коморбидности психических расстройств тревожно-депрессивного спектра и сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего – ИБС.

Многочисленные исследования последних десятилетий обнаружили, что депрессия является независимым фактором риска ИБС [4, 5]. К настоящему моменту выполнено достаточное количество методически качественных проспективных исследований,

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 100-103

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессия, эректильная дисфункция.

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

Помешкина С. А. – заведующая лабораторией реабилитации.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Pomesa@cardio.kem.ru 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЭрД – эректильная дисфункция, ИМ – инфаркт миокарда.

Рукопись получена 06.03.2012

Принята к публикации 16.07.2012

в которых оценивалась первичная заболеваемость ИБС у пациентов с депрессией, на момент начала исследования не имевших заболеваний сердца. Результаты исследований подтвердили, что депрессия сопряжена с 1,5–2х-кратным относительным риском развития ИБС, и этот эффект не зависит от наличия других факторов риска [6, 7]. При этом вклад депрессии в развитие ИБС вполне сопоставим с воздействием других факторов риска, изучавшихся во Фрамингемском исследовании [8].

Депрессия – не только фактор риска развития ИБС, но и значительно отягощает ее клиническое течение, а также влияет на прогноз заболевания.

Результаты исследований свидетельствуют, что больные ИБС с депрессией чаще жалуются на приступы стенокардии, ограничение физической активности, имеют низкий функциональный статус, более низкое качество жизни. Они реже возвращаются к трудовой деятельности после перенесенного ИМ или коронарного шунтирования (КШ), чем пациенты без депрессии [4, 9]. При изучении влияния депрессии на прогноз ИБС установлено, что депрессия является мощным независимым предиктором смертности у больных с установленной ИБС. По данным разных авторов [2, 6, 10], уровень смертности у пациентов, перенесших ИМ и страдающих депрессией, в 3–6 раз выше, чем у больных, перенесших ИМ и не имеющих признаков депрессии.

Пациенты с ИБС в состоянии депрессии могут попадать в группу высокого риска развития кардиальных осложнений и высокой летальности, поскольку они более склонны к табакокурению, менее готовы соблюдать предписанные схемы приема препаратов и изменять свои привычки во время периода реабилитации в соответствии с требовани-

ями к здоровому образу жизни [11–13]. Именно депрессии отводится главная роль в ограничении уровня и объема профессиональной деятельности после операции КШ [14]. Кроме этих поведенческих механизмов также предполагается существование нескольких патофизиологических механизмов, которые могут объяснить взаимосвязь между депрессией и кардиальными событиями. Современные исследователи в обосновании родства патогенетических механизмов и закономерностей развития депрессивных и сердечно-сосудистых расстройств опираются на понятие стресса как неизменно присутствующего, в том и другом случае, провоцирующего фактора. Однако, следует внести уточнение в понимание стресса, поскольку речь может идти не столько о стрессе, как нормальном физиологическом механизме адаптации к тем или иным нагрузкам, сколько о накоплении непрерывно повторяющихся, чрезмерных и стресс-провоцирующих воздействий. Стресс, связанный с развитием депрессии, сопровождается гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) в виде повышения уровня кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) в спинномозговой жидкости, увеличением концентрации кортизола в плазме крови и отсутствием подавления секреции кортизола в ответ на введение дексаметазона [15]. В норме эти процессы вскоре прекращаются, поскольку ГГАС регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Известно, что в передней доле гипофиза локализуются глюкокортикоидные рецепторы, которые играют ключевую роль в торможении ГГАС и избыточной секреции глюкокортикоидов в условиях стресса. Однако при депрессии этот механизм обратной связи, по-видимому, нарушается. Избыточная активация ГГАС приводит к уменьшению активности мозгового нейротрофического фактора и синтеза гормона роста с последующим развитием дислипидемии (повышение уровня липопротеинов низкой плотности и снижение уровня липопротеинов высокой плотности), артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции. Гиперкортизолемиа индуцирует гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию. Введение КРФ в центральную нервную систему у лабораторных животных вызывает изменения, сходные с реакциями стресса, а именно — учащение сердечных сокращений, повышение среднего артериального давления (АД) и снижение половой активности [16].

У пациентов с депрессией отмечаются гиперактивация симпатно-адреналовой системы (САС), повышение уровня катехоламинов в плазме, что приводит к относительной тахикардии, повышению потребления миокардом кислорода, изменениям в системе гемостаза и наряду с гиперкортизолемией — к артериальной гипертензии [17, 18].

Кроме того, у пациентов с депрессией определяется дисбаланс в деятельности звеньев автономной нервной системы, выявляемый при изучении вариабельности ритма сердца (ВРС). Чрезмерный симпатический тонус способствует предрасположенности пациентов ИБС к нарушениям ритма сердца и внезапной кардиальной смерти [19]. Еще одним возможным механизмом является нарушение деятельности серотонинэргической системы организма [20]. Как известно, серотонин провоцирует агрегацию тромбоцитов, сосудистый спазм и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [20].

Обсуждаются также нарушения в свертывающей системе крови [21]. У больных с депрессией отмечаются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, включая повышенную реактивность и усиленную выработку тромбоцитарного фактора 4 и b-тромбоглобулина [8].

Есть сведения о влиянии депрессии на воспалительные процессы. Наличие депрессии ассоциируется с более высоким уровнем интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли-а (ФНО-а) [17, 22, 23]. В последнее время установлено, что симптомы депрессии ассоциируются с широким спектром изменений параметров иммунной системы, включая увеличение количества лейкоцитов в периферической крови (особенно нейтрофилов и моноцитов), снижение количества лимфоцитов [24]. Вместе с тем, обсуждаемые механизмы являются важными патогенетическими звеньями возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

В ряде исследований показано, что снижение или отсутствие сексуальной функции влияет не только на качество жизни мужчины, но и сказывается на ее продолжительности. Так, в исследовании, проводившемся на протяжении 25 лет и включавшем 270 мужчин и женщин в возрасте 60–94 лет, частота половых актов коррелировала с продолжительностью жизни мужчин [25]. Согласно результатам шведского исследования, в котором в течение 5 лет наблюдались 128 женатых мужчин, более высокая летальность ассоциировалась с ранним прекращением сексуальной жизни [26]. В проводившемся в Уэллсе исследовании, включавшем 918 мужчин в возрасте 45–59 лет, летальность за 10 лет наблюдения была статистически выше среди мужчин с низкой сексуальной активностью (менее 1 раза в месяц) по сравнению с мужчинами, имевшими оргазм 2 раза в неделю и чаще [8].

До недавнего времени считалось, что эректильная дисфункция (ЭрД) в большинстве случаев имеет психогенную природу. Однако современные исследования показали, что эректильная дисфункция примерно в 80% случаев заболеваемости является следствием атеросклероза артерий [27]. А повреждение

эндотелия сосудов считается одним из первых этапов формирования атеросклеротической бляшки. Множество биологически активных субстанций — медиаторов и модуляторов — обеспечивает или регулирует процесс эрекции на центральном и периферическом уровнях. И все же ключевая роль в возникновении, нарастании и поддержании эрекции принадлежит усиленной выработке NO. Таким образом, развитие дисфункции эндотелия с дефицитом NO является атрибутом и ЭрД, которая является своего рода «барометром» состояния сосудистой системы мужчин [28].

По данным различных авторов, ИБС и ЭрД коморбидны в 38–85% случаев и имеют общие факторы риска — такие, как возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, гиподинамия [29]. Рациональным объяснением является существование зависимых от факторов риска общих патогенетических механизмов — таких, как расстройство и дезинтеграция функций автономной нервной системы, метаболический синдром и дисфункция эндотелия, которые вызывают нарушения регуляции сосудистого тонуса и структуры сосудов [2].

При анкетировании 76 амбулаторных больных ИБС (средний возраст 64 года) оказалось, что 75% мужчин испытывают трудности с достижением эрекции и 67% — с ее поддержанием [30]; в исследовании S. Hood et al. [31] среди 150 пациентов кардиологического профиля ЭрД была выявлена у 61% больных, а среди мужчин старше 55 лет — у 75%. F. Monrorsi et al. [32] с помощью анкетирования 300 мужчин с ангиографически подтвержденной коронарной болезнью выявили ЭрД у 49 пациентов.

Кроме того, доказано, что ЭрД является маркером поражения коронарных артерий [29]; показана даже корреляция между половой активностью и количеством пораженных артерий [30]. Более того, установлено, что на основании только выявления васкулогенной ЭрД атеросклеротическое поражение коронарных артерий может быть заподозрено у больных без клинических признаков ИБС. Это подтверждается результатами исследований, показавших повышение вероятности наличия у больных ЭрД скрытой ИБС [33].

Не только ИБС, но и сама ЭрД усугубляют нарушения в психоэмоциональной сфере пациента с сочетанием этих проблем. Психологический фактор в той или иной степени имеются в подавляющем большинстве случаев ЭрД, вызванной структурными нарушениями. Причинно-следственная взаимосвязь между ЭрД и депрессией может выражаться в разных формах. ЭрД может быть симптомом депрессии. Депрессия характеризуется потерей интереса, снижением энергии, уверенности и способности получать удовольствие. Все эти симптомы производят трудности в поддержании адекватных сексуальных отношений. Социальная самоизоляция

в дальнейшем ухудшает способность формировать и поддерживать близкие отношения. Так, потеря сексуального желания очень часто развивается у пациентов с депрессией [34].

С другой стороны, депрессия может быть вторичной по отношению к ЭрД, и улучшение эректильной функции может ассоциироваться с ослаблением симптомов депрессии. По результатам крупнейшего на сегодняшний день исследования DRIVER [35], 25% мужчин с ЭрД жалуются на депрессию и нервозность, а 26% мужчин, испытывающих депрессию и нервозность, страдают ЭрД. Это первое международное многоцентровое исследование проводилось в Канаде, Франции, Италии, Испании и США. В нем принимали участие мужчины с легкой формой общего депрессивного нарушения и ЭрД. Выяснилось, что прием варденафила не только значительно ограничивает ЭрД, но и существенно повышает самооценку пациентов.

Прогностически особенно неблагоприятным считается сочетание кардио-васкулярной патологии, депрессии и ЭрД, которое некоторые авторы предлагают обозначать как «взаимно потенцирующая триада».

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы, ни одна из представленных теорий не может претендовать на роль единой гипотезы, объясняющей патофизиологические механизмы, связывающие эти состояния. Однако, если у пациента диагностировано одно из них, необходимо учитывать возможность наличия другого состояния [36].

Существуют комплексные многофакторные взаимосвязи между депрессией, ИБС и ЭрД. Депрессия считается независимым фактором риска развития ИБС, а также значимым предиктором более высокого уровня смертности и осложнений у пациентов с клиникой ИБС. ИБС, ЭрД и депрессия имеют ряд общих факторов риска, включая возраст, АГ, сахарный диабет, дислипидемию, ожирение, гиподинамию и курение, кроме того, эти состояния чаще всего коморбидны. Так, если у пациента диагностировано одно из этих состояний — ИБС или ЭрД, необходимо учитывать возможность наличия другого состояния. Депрессия и ЭрД также часто встречаются одновременно, однако во многих случаях сложно установить причинно-следственную связь между ними, поскольку депрессия может вызывать ЭрД и, в свою очередь, симптомы депрессии могут появляться при наличии ЭрД.

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания, эректильная дисфункция и депрессия — звенья одной цепи, усугубляющие течение друг друга. Представленные факты должны быть основой патогенетически обоснованной комплексной терапии этих расстройств.

Литература

- Oganov R.G., Pogosova G.V., Shal'nova S.A. et al. Depressive disorders in general medical practice based on the COMPAS study data; a cardiologist's perspective. *Kardiologiya*. 2005; 8: 38–44. Russian (Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А. и др. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС; взгляд кардиолога. *Кардиология*. 2005; 8: 38–44).
- Thombs B.D., Bass E.B., Ford D.E. et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. Review of the evidence. *J Gen Intern Med*. 2006; 21: 30–8.
- Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V. et al. Clinical and epidemiologic program of depression study in cardiology practice in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease (COORDINATA): results of a multicentre trial. *Kardiologiya*. 2007; 3: 28–37. Russian (Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 3: 28–37).
- Osadchij K.K. Depression, anxiety and ischemic heart disease: what should a cardiologist know? *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 70–6. Russian (Осадчий К.К. Депрессия, тревога и ишемическая болезнь сердца: что необходимо знать кардиологу? *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 70–6).
- Rozanski A., Blumenthal J.A., Davidson K.W. et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 637–51.
- Empena J.P., Sykes D.H., Luc G. et al. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the Prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). *Circulation*. 2005; 111: 2299–305.
- Thurston R., Kubzansky L.D., Kawachi I et al. Do depression and anxiety mediate the link between educational attainment and coronary heart disease? *Psychosom Med*. 2006; 68: 25–32.
- Wulsin L.R., Evans J.C., Vasan R.S. et al. Depressive symptoms, coronary heart disease, and overall mortality in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med*. 2005; 67 (5): 697–702.
- Todini L., Majorana M., Luciani A. et al. Depression and cardiovascular risk. relationship, pathogenetic mechanisms, treatment and patient management. A review of the literature. *Clin Ter*. 2012; 163 (2): e77–84.
- Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P et al. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009; 6 (1): 38–51.
- Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a metaanalysis. *Psychosom Med*. 2004; 66: 802–13.
- Schroeder S.A. Depression, smoking, and heart disease: how can psychiatrists be effective? *Am J Psychiatry*. 2011; 168 (9): 876–78.
- Katon W., Lin E.H., Von Korff M. et al. Mar Integrating depression and chronic disease care among patients with diabetes and/or coronary heart disease: the design of the TEAMcare study. *Contemp Clin Trials*. 2010; 31 (4): 312–22.
- Rieckmann N., Kronish I.M., Haas D. et al. Persistent depressive symptoms lower aspirin adherence after acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2006; 152: 922–7.
- Samushija M.A. Borderline mental disorders before and after coronary artery bypass surgery. *Psihicheskie rasstrojstva v obvej medicine*. 2007; 02 (1): 28–33. Russian (Самушия М.А. Пограничные психические расстройства в пред- и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования. *Психические расстройства в общей медицине*. 2007; 02 (1): 28–33).
- Vasjuk Ju.A., Dovzhenko T.V., Shkol'nik E.L. Characteristic features of the pathogenetic association between depression and cardiovascular diseases. *Psihicheskie rasstrojstva v obvej medicine*. 2007; 02 (1): 14–9. Russian (Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л. Особенности патогенетической взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. *Психические расстройства в общей медицине*. 2007; 02 (1): 14–9).
- Chen Y.W., Rada P.V., Bützler B.P. et al. Corticotropin-releasing factor in the nucleus accumbens shell induces swim depression, anxiety, and anhedonia along with changes in local dopamine/acetylcholine balance. *Neuroscience*. 2012; 206: 155–66.
- Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B. et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108: 2317–22.
- Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A.C. et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005; 352: 539–48.
- Grippe A.J., Johnson A.K. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*. 2009; 12 (1): 1–21.
- Coto E., Reguero J.R., Alvarez V. et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction. *Clinical Science*. 2003; 104: 241–5.
- Bruce E.C., Musselman D.L. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med*. 2005; 67 (1): S34–S36.
- Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2005; 67 (1): S29–S33.
- Howren M., Lamkin D.M., Suls J. Association of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009; 71: 171–86.
- Pasic J., Levy W.C., Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med*. 2003; 65: 181–93.
- Kop W.J., Gottdiener J.S. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med*. 2005; 67 (1): S37–S41.
- Salem S., Abdi S., Mehra S. et al. Erectile dysfunction severity as a risk predictor for coronary artery disease. *J Sex Med*. 2009; 6: 3425–32.
- La Vignera S., Condorelli R., Vicari E. et al. Arterial erectile dysfunction: reliability of new markers of endothelial dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34 (10): e314–20.
- Pomeshkina S.A., Pomeshkin E.V., Barbarash O.L. et al. Cardiovascular diseases and erectile dysfunction. *Terapevticheskij arhiv*. 2010; 10: 37–40. Russian (Помешкина С.А., Помешкин Е.В., Барбараш О.Л. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и эректильная дисфункция. *Терапевтический архив*. 2010; 10: 37–40).
- Billups K.L., Bank A.J., Padma-Nathan H. et al. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the minority health institute expert advisory panel. *J Sex Med*. 2005; 2: 40–52.
- Hood S., Robertson I. Erectile dysfunction: a significant health need in patients with coronary heart disease. *Scott. Med. J*. 2004; 49 (3): 97–8.
- Montorsi F., Briganti A., Salania A. et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery. *Eur. Urol*. 2003; 44 (3): 360–64.
- Vlachopoulos C., Rokkas K., Ioakeimidis N. et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol*. 2005; 48: 996–1002.
- Jeong J.Y., Lee S.K., Kang Y.W. et al. Relationship between ED and depression among middle-aged and elderly men in Korea: Hallym aging study. *Int J Impot Res*. 2011; 23 (5): 227–34.
- Hu L. Efficacy and safety of vardenafil in men with erectile dysfunction and depression. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004; 10 (11): 876–9.
- Ahmed I El-Sakka MD. Erectile Dysfunction, depression, and ischemic heart disease: does the existence of one component of this triad necessitate inquiring the other two? (CME) *The Journal of Sexual Medicine*. 2011; 8 (4): 937–40.

Association of depression and erectile dysfunction in cardiac patients

Pomeshkina S.A.

There are complex multifactorial associations between depression, coronary heart disease (CHD), and erectile dysfunction (ED). Depression is considered as an independent risk factor of CHD, as well as a strong predictor of higher risk of mortality and complications in CHD patients. The reported prevalence of ED among CHD patients ranges from 44% to 75%. In most cases of structural ED, a psychological component is also present. The manifestations of the cause-effect relationship between ED and depression could vary: ED might be a symptom of depression, while depression could also be caused by ED, and the improvement in erectile function can reduce the severity of depressive symptoms. CHD, depression, and ED have common risk factors, such as age, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, low physical activity,

and smoking. Moreover, these diseases often coexist. Therefore, cardiovascular disease, ED, and depression belong to the same pathophysiological pathway and affect the clinical course of each other.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 100-103

Key words: coronary heart disease, depression, erectile dysfunction.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia.

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ И ЕГО КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ В ПРОГРАММАХ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Карпова Э. С., Котельникова Е. В., Лямина Н. П.

При инициировании эффекта ишемического preconditionирования у больных с ишемической болезнью сердца запускаются механизмы кардиопротекции и метаболической адаптации к нелетальной ишемии, что очень важно для пациентов со сниженным коронарным резервом. Разработка новых реабилитационных программ на основе использования феномена ишемического preconditionирования является перспективным немедикаментозным направлением лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 104-108

Ключевые слова: ишемическое preconditionирование, кардиопротекция, вторичная профилактика.

ФГБУ «СарНИИК» Минздравсоцразвития России, Саратов, Россия.

Карпова Э. С.* – к. м. н., м. н. с. лаборатории артериальной гипертензии, Котельникова Е. В. – к. м. н., ст. науч. сотр. лаборатории артериальной гипертензии, Лямина Н. П. – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ella.doc@rambler.ru; 410028 г. Саратов, ул. Чернышевского, д. 141.

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИМ – инфаркт миокарда, ФТ – физические тренировки, ИП – ишемическое preconditionирование, АФК – активные формы кислорода, ХМ – холтеровское мониторирование.

Рукопись получена 29.03.2012
Принята к публикации 16.07.2012

В настоящее время сложившиеся неблагоприятные тенденции с сердечно-сосудистой заболеваемостью делают проблему кардиореабилитации наиболее актуальной в современном здравоохранении. Ключевым трендом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности последние годы остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и продолжающийся рост уже высоких показателей неоспоримо диктует принятие незамедлительных мер для решения данной проблемы, в том числе проведение и создание новых эффективных многоцелевых стратегий профилактики и реабилитации больных с ИБС.

Сегодня, несмотря на то, что механизмы развития и прогрессирования атеросклероза достаточно хорошо изучены, остановить пока эту проблему не представляется возможным. Агрессивная медикаментозная терапия, направленная на достижение целевого уровня артериального давления, коррекцию уровня липидов, оптимизацию уровня глюкозы и других факторов риска, позволяет значительным образом снизить уровень развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но не дает возможности полностью предупредить их развитие. Методы хирургического лечения ИБС также не решают проблему лечения в целом, поскольку не оказывают влияние на течение и прогрессирование атеросклероза. Доказано, что только 3/5 больных через 5 лет и 1/3 больных через 10 лет не имеют серьезных неблагоприятных кардиальных событий после проведения эндоваскулярных вмешательств [1]. К тому же, существует целый ряд факторов ограничивающих, проведение процедур полной реваскуляризации миокарда: неблагоприятные морфологические характеристики стеноза, многососудистое поражение коронарного русла, сопутствующая патология. Поэтому, наряду

с пациентами, имеющим успешный ангиографический результат, есть пациенты, у которых не удается достичь полной реваскуляризации миокарда, или пациенты, которым оперативное вмешательство не может быть выполнено. Кроме того, не решена проблема улучшения кровотока на уровне микроциркуляции, что определяет краткосрочный положительный эффект операции. При проведении неполной реваскуляризации миокарда рецидивы ишемии миокарда в форме стенокардии напряжения, безболевой ишемии и их сочетаний встречается в 33,3% случаев в течение 2 лет после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), а инфаркт миокарда (ИМ) развивается у 3,7% больных [2]. Это дает основание включить пациентов с неполной реваскуляризацией в группу повышенного риска развития повторных коронарных событий и проведения повторных ЧКВ.

В этой связи именно этой категории больных необходимо более тщательное наблюдение с использованием современных методов исследования и подбором оптимальной терапии. Кроме того, проведенная неполная реваскуляризация миокарда служит поводом для оптимизации и определения долгосрочных программ кардиореабилитации у данной категории больных.

В настоящее время основным компонентом программ кардиореабилитации являются физические тренировки (ФТ). Многочисленные мета-анализы позволили установить, что ФТ достоверно и существенно снижают общую (на 20%) и кардиальную (на 26%) смертность [3]. Введение ФТ в комплекс реабилитационно-профилактических мероприятий у больных ИБС после ЧКВ существенно улучшает прогноз и течение заболевания. Их эффекты чрезвычайно разнообразны: повышение толерантности

к физическим нагрузкам, улучшение показателей сократительной функции сердца, благоприятные изменения липидного спектра крови, снижение массы тела, повышение чувствительности тканей к инсулину, снижение уровня фибриногена и агрегации тромбоцитов, повышение фибринолитической активности крови. Чрезвычайно важно отметить, что ФТ сопряжены с существенным улучшением «качества жизни», и, по данным многочисленных исследований и мета-анализов, снижением риска развития ИМ, повторными госпитализациями по поводу прогрессирования ИБС [3]. Поэтому использование положительных эффектов физических тренировок у больных с полной или частичной реваскуляризацией миокарда является необходимым компонентом проводимых реабилитационно-профилактических программ.

Это служит основанием для дальнейшего проведения исследований по углублению изучения механизмов терапевтического и профилактического действия физических нагрузок, с целью разработки новых методик их применения для повышения адаптационных и резервных возможностей организма в процессе реабилитации и профилактики ИБС у больных с неполной реваскуляризацией. В настоящее время на основании интеграции научных разработок и практических достижений весьма перспективным представляется возможность использования фактора физической активности, как воздействия на уровень устойчивости миокарда к ишемии при регулярных физических нагрузках, проявляющегося в виде эффекта ишемического preconditionирования (ИП). Феномен ИП представляет большой клинический интерес, так как при его инициировании запускаются механизмы кардиопротекции и метаболической адаптации к нелетальной ишемии, что очень важно для пациентов со сниженным коронарным резервом. Применение феномена ИП в реабилитационных программах является патогенетически обоснованным и инновационным в настоящее время.

Клеточно-молекулярные механизмы ишемического preconditionирования в основе кардиопротекции

Представление о возможности защиты миокарда от ишемического повреждения с помощью кратковременных преходящих эпизодов ишемии, выполненных перед наступлением длительной ишемии, сформировалось с открытием в 1986 г С. Murry et al. феномена ишемического preconditionирования.

Экспериментальным путем было доказано, что кратковременная ишемия миокарда, инициирует каскад определенных биохимических процессов в кардиомиоцитах, которые способствуют лучшему их «выживанию» в условиях последующей длительной ишемии и реперфузии, уменьшению размеров миокардиального некроза, сохранению функцио-

нальной способности левого желудочка, снижению риска развития желудочковых аритмий, а также уменьшению реперфузионного повреждения миокарда и способности ослаблять стенозирование и постишемическую дисфункцию эндотелия. В последующие годы молекулярные механизмы ишемического preconditionирования интенсивно изучались и к настоящему времени по этому вопросу накоплено большое количество данных. Если не описывать подробно довольно сложные механизмы формирования кардиопротективного эффекта, и обобщить все полученные данные, то феномен ИП можно представить как сложный каскад внутриклеточных событий, начинающийся после кратковременного (нефатального) ишемического эпизода, после которого кардиомиоциты начинают выделять определённые вещества-триггеры, которые делятся на две группы: рецептор-зависимые и независимые [4]. К первой группе относят вещества (опиоиды, норадреналин, аденозин, брадикинин и др.), инициирующие процесс путём активации специфических рецепторов на мембране кардиомиоцитов, ко второй — активные формы кислорода — АФК, ионы кальция, оксид азота и др., воздействующие на эндотелий, ионные каналы мембран клеток сердца и сосудов. По происхождению триггеры могут быть эндогенными и экзогенными. Наиболее подробно изучены механизмы preconditionирования, запускаемые рецептор-зависимыми триггерами. Передача сигнала от рецепторов к клеточным мишеням кардиопротекции осуществляется системой медиаторов ферментативной природы, к которым относятся протеинкиназа С, тирозинкиназа, митоген-активирующая протеинкиназа, киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; фосфатидилинозитол-3-киназа [5–9, 10].

Следующим этапом механизма preconditionирования является активация белков-эффекторов, а именно митохондриальных и сарколеммальных K_{ATP} -каналов, NO-синтазы. Следствием такой активации является открытие K_{ATP} -каналов сарколеммы и митохондрий клеток миокарда, предотвращение чрезмерного образования АФК, препятствование открытию специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий, оптимизация метаболизма жирных кислот [11, 12].

Всё вышеперечисленное в итоге приводит к: 1) ослаблению внутриклеточной, в том числе и внутримитохондриальной, перегрузки ионами Ca^{2+} ; 2) снижению сократительной способности миокарда и, соответственно, его потребности в энергии; 3) стимулированию образования необходимого количества АФК и уменьшению выраженности оксидативного стресса; 4) предотвращению отёка матрикса митохондрий; 5) оптимизации синтеза АТФ; 6) замедлению процесса апоптоза; 7) стабилизации структуры мембран кардиомиоцитов. Отдельно следует отметить

роль АФК в процессе передачи и реализации ферментно-медиаторного сигнала — образующиеся в умеренных количествах свободные радикалы могут служить как триггерами, так и эффекторами в процессе preconditionирования. Однако избыточное их образование является губительным и приводит к оксидативному стрессу и повреждению миокарда [13]. Имеются также сведения об участии в изучаемом эффекте белков теплового шока, СО, ионов хлора, железа и прочих биологически активных веществ, выступающих в роли конечных звеньев preconditionирования [14].

Ранее полагали, что кардиопротективный эффект ИП проявляется немедленно после очередного эпизода ишемии и затем через 1–2 ч ослабевает (Tani R. et al.). Однако позже было показано, что через 12–24 ч он возобновляется и продолжается до 72 часов (хотя и в менее выраженной форме) [15]. Стандартное ишемическое preconditionирование, при котором короткие периоды ишемии и реперфузии вызывают повышенную устойчивость миокарда к последующей, более выраженной ишемии, проявляется бифазным характером кардиопротекции: ранним (длительность кардиопротекции составляет 60–90 минут) и поздним (защитное действие возникает через 24 часа после первоначального эпизода ишемии миокарда и сохраняется в течение 3-х суток) [16]. Действие поздней фазы ИП является отсроченным и длительно действующим вариантом эндогенной ишемической кардиопротекции. Защитный эффект феномена позднего ИП менее выражен, по сравнению с ранним, однако значительно большая продолжительность действия предполагает возможность его клинического применения у больных ИБС и дает основание как для поиска лекарственных препаратов, активизирующих внутриклеточные механизмы его развития (стратегия фармакологической имитации «позднего preconditionирования»), так и поиска других лечебных и немедикаментозных подходов с возможностью развития метаболической адаптации миокарда к ишемии..

Адаптационный эффект ишемического preconditionирования в кардиологической практике

Учитывая большой интерес исследователей к использованию ИП в клинической практике, немаловажным является поиск методик выявления феномена ИП. В ходе обследования больных ИБС специалисты в области функциональной диагностики очень часто встречаются с явлениями, которые могут найти объяснение с позиции феномена ИП, и, в частности, по нагрузочным пробам, позволяющим количественно оценивать резерв адаптации у конкретного больного. Так М. Jaffe и N. Quinn выявили уменьшение ишемических электрокардиографических прояв-

лений в виде смещения сегмента ST у пациентов, которые после начального нагрузочного тестирования в течение 30 минут занимались ходьбой и затем после 20 минут отдыха проходили повторное нагрузочное тестирование. В итоге «двойное произведение» было выше при втором тестировании, что объясняется формированием у данных пациентов фазы раннего ИП.

Протективный эффект ИП в клинической практике диагностируется и при проведении холтеровского мониторинга. В работах, выполненных Тодосийчук В. В., методом двухсуточного холтеровского мониторинга, у больных ИБС было продемонстрировано позитивное действие поздней фазы ишемического preconditionирования. Во время вторых суток мониторинга, по сравнению с первыми, количество эпизодов депрессии сегмента ST не изменилось, однако статистически значимо уменьшились их суммарная длительность, суммарный интеграл смещения сегмента ST и средний уровень депрессии сегмента ST. Отмечено также уменьшение количества спровоцированных ишемией одиночных и парных желудочковых экстрасистол. Имевшие место у 3-х больных во время первых суток ХМ пробежки желудочковой тахикардии во время вторых суток не регистрировались [17, 18].

К настоящему времени имеются доказательства существования позитивных эффектов феномена ИП, реализуемого в различных его видах: фармакологической кардиопротекции, метаболической кардиопротекции и эндогенной кардиопротекции, что предоставляет возможность использования данного феномена в клинической практике, и, прежде всего, на этапе реабилитации и вторичной профилактики у больных ИБС после неполного восстановления коронарного кровотока при эндоваскулярных вмешательствах и у большого контингента больных ИБС, которым операции по реваскуляризации миокарда не могут быть выполнены, а проводимая медикаментозная терапия неэффективна.

Следуя основным канонам проводимых реабилитационных программ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, совместное использование фармакологической кардиопротекции и ишемического preconditionирования, индуцированного физическими нагрузками, может значительно повысить эффективность реабилитационно-профилактических мероприятий и улучшить качество жизни больных.

Подтверждением вышесказанного, являются исследования, в которых фармакологическое ИП стимулировалось с помощью ряда лекарственных препаратов (никорандила, нитроглицерина, β -блокаторов, ингибиторов АПФ и др.). В работе В. В. Тодосийчук и В. А. Кузнецова оценивалась способность эналаприла и триметазидина потенцировать

феномен ИП. В качестве модели ишемического preconditionирования у больных с ИБС использовались серийные нагрузочные пробы. Полученные результаты показали, что на фоне приема лекарственных препаратов, время продолжительности депрессии и время восстановительного периода нагрузочной пробы сокращается, соответственно уменьшалось и значение двойного произведения [7]. Однако получаемый эффект фармакологической протекции является неустойчивым, так как он часто является ускользающим и дозозависимым.

Поэтому особую важность и интерес для реабилитационно-профилактических программ у больных ИБС представляет возможность стимулирования эффекта preconditionирования с помощью физических факторов (немедикаментозных методов), что существенно расширяет возможности их применения. При использовании физических факторов, а именно физических нагрузок у больных ИБС, полученная ишемия миокарда выступает в качестве фактора, индуцирующего эндогенное preconditionирование, которое предохраняет клетки сердечной мышцы от глубокого повреждения во время последующих тяжелых эпизодов гипоксии, т.е. возникает адаптация, в результате которой изменяется метаболизм миокарда, приспосабливаясь к снижению поступлению кислорода и позволяя осуществлять выполнение физических нагрузок на более низком уровне потребления кислорода миокардом при достоверно меньшей частоте сердечных сокращений, более низком уровне артериального давления, при определенном снижении сердечного выброса. Констатированные антиангинальный, антиишемический эффекты, увеличение мощности переносимой нагрузки при функционировании миокарда на выраженном энергосберегающем уровне при снижении выделения повреждающего миокард во время ишемии норадреналина, отсутствии снижения показателя уровня перекисного окисления липидов, являются доказательством улучшения клинико-функционального состояния больных ИБС вследствие развития, под влиянием физических тренировок, защитного механизма метаболической адаптации миокарда к ишемии.

Известно, что адаптационные изменения в организме после физических нагрузок могут носить как краткосрочный, так и долгосрочный характер. В связи с этим широко обсуждается вопрос продолжительности позитивного эффекта ИП, вызванного физическими тренировками, особенно если ИП планируется использовать на этапе реабилитации и восстановительного лечения. Существует мнение, что эффект ИП имеет неустойчивый характер (F. Tomaï et al. 1999). Наряду с этим, ряд экспериментальных и клинических исследований указывают на то, что физическая нагрузка может способствовать удлинению

эффекта ишемического preconditionирования. Если в обычных условиях кардиопротективное действие preconditionирования, как правило, исчерпывается в течение часа после инициированной ишемии, то ишемия, обусловленная физической нагрузкой, в ряде случаев продлевает защитные эффекты preconditionирования до 24–72 часов (N. Yamashita et al., 1999; P.D. Lambiase et al., 2003). Поэтому сердечно-сосудистым больным должны быть рекомендованы регулярные, по возможности ежедневные, физические нагрузки, особенно лицам пожилого возраста, у которых достаточная физическая активность отодвигает момент «возрастного угасания» феномена ишемического preconditionирования [19].

Немаловажным в клиническом аспекте при индуцировании феномена ИП физическими нагрузками, является определение безопасности проводимых физических тренировок. Существующие методики оценки безопасности физических тренировок у больных ИБС не всегда персонализированы и учитывают степень поражения коронарных сосудов, а также, если проводилось хирургическое лечение ИБС, то степень проведенной реваскуляризации миокарда. Так как использование физических тренировок у больных с неполной реваскуляризацией имеет некоторые ограничения, которые определяются выраженностью коронарного атеросклероза и тяжестью клинического статуса, это требует более жесткого подхода в определении уровня допустимых нагрузок с точки зрения безопасности. Поэтому, учитывая молекулярные механизмы, лежащие в основе формирования феномена ИП, инициирующим фактором которых является прерывистая ишемия, целесообразным будет использовать при определении безопасности проводимых физических нагрузок комплекс инструментальных и лабораторных методов диагностики, исключающих необратимые повреждения миокарда и, прежде всего, некроз.

С клинической точки зрения, разработка новых реабилитационных программ на основе использования феномена ИП является перспективным немедикаментозным направлением лечения пациентов с наличием доказанной ишемии. Исследований, посвященных разработке методики физической реабилитации с использованием эффекта ИП у больных ИБС в настоящее время немного. Поэтому вопрос воспроизведения и практического использования феномена ИП сегодня остается открытым и требует дальнейшего клинического изучения.

Таким образом, на протяжении многих лет представление о неблагоприятном влиянии транзиторной ишемии миокарда на последующее течение ИБС коренным образом изменилось после проведенных экспериментальных и клинических исследований. Вероятно, в ближайшем будущем оценка способно-

сти миокарда к ишемическому прекондиционированию и перспективность целенаправленного стимулирования этого механизма может стать одной из важных составляющих кардиологической медицинской помощи и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также в urgentных ситуациях.

Возможность использования феномена ишемического прекондиционирования в программах кардиореабилитации у больных ИБС и больных ИБС с неполной реваскуляризацией заслуживает самого детального изучения. Внедрение в практику подходов, способствующих активации и продлению действия этого естественного защитного механизма,

позволит улучшить качество жизни и прогноз больных ИБС. Некоторые из таких подходов современной науке уже известны, они подразумевают применение фармакологических средств и немедикаментозные методы, среди которых наиболее физиологичным методом являются физические тренировки. К тому же физические тренировки можно сочетать с фармакологическим прекондиционированием, что повысит безопасность их проведения. Таким образом, перспектива практического использования варианта прекондиционирования миокарда позволит повысить эффективность не только лечения, но и вторичной профилактики ИБС.

Литература

- Samko A.N., Buza V.V., Karpov Ju. A. Place koronarnogo stenting in the treatment of heart disease. Russian Journal of Medicine, 2002; 10 (19):4–6. Russian (Самко А.Н., Буза В.В., Карпов Ю. А. Место коронарного стентирования в лечении ишемической болезни сердца. Русский медицинский журнал, 2002; 10, 19:4–6).
- Mal'gina M. P., Prokudina M. N., Esipovich I. D. et al. Recurrence of myocardial ischemia after successful percutaneous coronary intervention: diagnosis and prognosis. Arterial hypertension, 2008; 14 (1). Prilozhenie 2:113–19. Russian (Малгина М.П., Прокудина М.Н., Есипович И.Д. и др. Рецидив ишемии миокарда после успешного чрескожного коронарного вмешательства: диагностика и прогнозирование. Артериальная гипертензия, 2008; 14, 1. Приложение 2:113–19).
- Aronov D. M., Bubnova M. G. The real way to reduce mortality in Russia from coronary heart disease. Kardiosomatika, 2010; 1 (1):11–7. Russian (Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. Кардиосоматика, 2010; 1, 1:11–7).
- Petrishhev N.N., Shljahito E.V., Galagudza M. M. New ways to protect the myocardium from ischemia and reperfusion injury: molecular mechanisms and prospects for clinical application. Cardiology, 2007; 5:179–184. Russian (Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Галагудза М.М. Новые способы защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения: молекулярные механизмы и перспективы клинического применения. Кардиология, 2007; 5:179–184).
- Shljahito E.V., Nifontov E.M., Galagudza M. M. Pre- and postconditioning as a means of kardiotsitoprotektsii: pathophysiological and clinical aspects. Heart failure, 2008; 1:4–10. Russian (Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопroteкции: патофизиологические и клинические аспекты. Сердечная недостаточность, 2008; 1:4–10).
- Babak N. L. Continuous physical exercise as a model of ischemic preconditioning: the first results and prospects. Journal of the First Regional Clinical Hospital, Ekaterinburg 2002; 3–4: 22–3. Russian (Бабак Н.Л. Серийная физическая нагрузка как модель ишемического прекондиционирования: первые результаты и перспективы. Вестник Первой областной клинической больницы г. Екатеринбурга 2002; 3–4: 22–3).
- Todosijchuk V.V., Kuznecov V.A., Nohrina O. Ju. et al. Evaluation of late phase of myocardial ischemic preconditioning in patients with coronary heart disease. Journal of arrhythmology, 2010; 61:30–1. Russian (Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А., Нохрина О.Ю. и др. Оценка поздней фазы ишемического прекондиционирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Вестник аритмологии, 2010; 61:30–1).
- Badriddinova L. Ju., Jurgel' N.V., Pavlova L. I. et al. Efficacy and safety of nicorandil in patients with stable angina pectoris. Farmateka, 2009; 8:65–8. Russian (Бадридина Л.Ю., Юргель Н.В., Павлова Л.И. и др. Эффективность и безопасность никорандила у больных стабильной стенокардией. Фарматека. 2009; 8:65–8).
- Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation, 1986; 5:1124–36.
- Herrmann J. L., Abarbanell A. M., Weil B. R. Optimizing Stem Cell Function for the Treatment of Ischemic Heart Disease. J Surg Res, 2010; 161:173.
- Bolli R., Li Q. H., Tang X. L. et al. The late phase of preconditioning and its natural clinical application-gene therapy. Heart. Fail. Rev, 2007; 12:189–99.
- Kim M. Y., Kim M. J., Yoon I. S. et al. Diazoxide acts more as a PKC-epsilon activator, and indirectly activates the mitochondrial K (ATP) channel conferring cardioprotection against hypoxic injury. Br J Pharmacol, 2006, Dec.; 149 (8):1059–70.
- Kristiansen S. B., Henning O., Kharbanda R. K. et al. Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channel-dependent Mechanism. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, Mar.; 288 (3): 1252–6.
- Lebuffle G., Schumacker P. T., Shao Z. H. et al. ROS and NO trigger early preconditioning: relationship to mitochondrial KATP channel. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, Jan.; 284 (1): 299–308.
- Meyer K., Schipke J. D. Inotropic, vasodilating and preconditioning actions of levosimendan in the heart. Thorac Cardiovasc Surg, 2008; 56: 379–85.
- Lu Xh., Ran K., Xu Jm. Preconditioning of morphine protects rabbit myocardium from ischemia-reperfusion injury. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009; 8:399–403.
- Pantos C., Mourouzis I. Protection of the abnormal heart. Heart Fail Rev, 2007; 12:319–330.
- Domenech R. Preconditioning: A New Concept About the Benefit of Exercise. Circulation, 2006; 113: 1–3.
- Abete P, Rengo F. Ischemic preconditioning in the aging heart: from bench to bedside. Ageing Res Rev, 2010; 9:153–162.

Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in post-intervention cardiac rehabilitation programmes for patients with coronary heart disease

Karpova E. S., Kotelnikova E. V., Lyamina N. P.

In patients with coronary heart disease (CHD), ischemic preconditioning facilitates the mechanisms of cardioprotection and metabolic adaptation to non-fatal ischemia, which is particularly important for the individuals with reduced coronary flow reserve. Development of new cardiac rehabilitation programmes, based on the phenomenon of ischemic preconditioning, is a promising non-pharmacological method of CHD management.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 104-108

Key words: ischemic preconditioning, cardioprotection, secondary prevention.

Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov, Russia.



I МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ «КАРДИОЛОГИЯ: НА СТЫКЕ НАСТОЯЩЕГО И БУДУЩЕГО»

Впечатления, итоги, перспективы

1–2 июня 2012 года в г. Самаре прошел I Международный научно-образовательный Форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего». Первым это событие было не только в России, но и в Европе, европейское движение молодых кардиологов ESC Cardiologists of tomorrow, основанное в 2009 году, до этого проводило отдельные научные и практические сессии в рамках Европейского конгресса кардиологов или региональных конгрессов. Идея провести отдельное мероприятие международного уровня, зародилась и была успешно реализована в России.

Идея проведения Форума молодых кардиологов

В рамках конгрессов и конференций обычно проводятся конкурсы молодых ученых или отдельные сессии, поэтому с устным докладом может выступить лишь несколько человек. Отдельный Форум был организован с целью предоставления возможности продемонстрировать результаты своей научной работы гораздо большему числу молодых специалистов из России и стран СНГ. Кроме того, участие в Форуме — это возможность представить свои достижения на серьезном международном уровне, развить навыки презентации, обсудить свои результаты с экспертами и коллегами, пообщаться

в неформальной обстановке как с ведущими отечественными и зарубежными учеными, так и с молодыми коллегами из других городов и стран. Надеемся, что Форум станет стартовой площадкой молодых кардиологов для представления результатов собственных исследований на крупных международных конгрессах за рубежом.

Подготовка к мероприятию

Секция молодых кардиологов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) была создана в 2010 году, за это время был проведен целый ряд различных мероприятий: интернет-школы, сессия клинических случаев на Национальном конгрессе кардиологов и др. Форум молодых кардиологов, безусловно, стал самым масштабным и значительным событием за всю историю существования рабочей группы.

Идея проведения Форума принадлежит председателю секции молодых кардиологов Российского кардиологического общества (РКО) д.м.н. Концевой А. В., а главный кардиолог Самарской области д.м.н. Дупляков Д. В. предложил провести его в Самаре, в сердце России.

Подготовка мероприятия заняла 10 месяцев. Была разработана концепция Форума, согласно которой максимальная возможность выступить пре-



доставлялась молодым кардиологам. Программа Форума включала научные и практические сессии с представлением клинических случаев, модерлируемые постерные сессии, а также целый день заседаний на английском языке. Научный комитет состоял из 2 частей: ведущих экспертов и молодежного научного комитета, который принял самое активное участие в формировании научной программы. Молодежный научный комитет включал активных представителей секции молодых кардиологов, которые уже зарекомендовали себя как региональные лидеры и достигли определенных результатов в научной работе.

Формат сессий в целом был следующий: председатели 1–2 эксперта и 1 молодой кардиолог; доклады — 1 доклад эксперта с описанием проблемы и 4–5 докладов молодых специалистов. Доклады молодых кардиологов отбирали по результатам независимого рецензирования тремя экспертами, рецензирование проводилось по пяти позициям и на основании итогового балла отбирали доклады для участия в Форуме.

Подготовительные работы включали переговоры с Президиумом правления РКО и Европейским обществом кардиологов (ЕОК).

Кто нас поддержал

Форум получил поддержку Президиума Правления РКО — так с мая 2012 года называется ВНОК. Для общества содействие научному и практическому

развитию молодых кардиологов становится одним из векторов в развитии организации. В работе Форума приняли участие Президент РКО, академик РАМН Е. В. Шляхто, два вице-президента и члены Президиума Правления РКО, что является несомненным показателем серьезного отношения Общества к молодым коллегам.

Секция молодых кардиологов РКО является частью движения ESC Cardiologists of tomorrow, поэтому поддержка ЕОК не случайна. ЕОК широко анонсировало Форум, информация о нем была размещена на сайте Общества и в рассылках по всем Национальным обществам — членам ЕОК. На Форум приехали представители ЕОК — члены nucleus ESC Cardiologists of tomorrow — Stephane Zuily (Франция), Janine Poss (Германия) и председатель молодых кардиологов Чешской республики Michal Pazdernik.

Локальный организационный комитет провел огромную подготовительную работу.

Посетители Форума

В работе Форума приняли участие 436 кардиологов из 8 стран (Россия, Франция, Германия, Чехия, Украина, Кыргызстан, Таджикистан, Эстония). В Самару приехали кардиологи из 25 российских городов.

Научная программа Форума

Научная программа Форума включала пленарное заседание, три сессии на английском языке, 18 сессий на русском языке. Спектр рассматриваемых

проблем был очень широк: от генетических исследований в кардиологии, некоронарогенных заболеваний миокарда до вопросов профилактики и эпидемиологии.

На пленарном заседании с приветственным словом выступили ректор Самарского государственного медицинского университета академик РАМН Котельников Г. П. и заместитель министра здравоохранения и социального развития Самарской области Кузнецов С. И. Президент РКО, академик РАМН, профессор Шляхто Е. В. выступил с обзором достижений трансляционной медицины.

В рамках пленарного заседания состоялось награждение 5 лучших научных работ, отобранных по результатам независимого рецензирования.

Выбранный формат сессий (сочетание докладов экспертов и молодых кардиологов) оказался очень удачным, все заседания сопровождались оживленной и неформальной дискуссией. Интересно было всем: и молодым кардиологам — послушать ведущих отечественных ученых и получить от них оценку своих работ, и экспертам — оценить работы молодых коллег, и услышать их точку зрения на проблему.

Большой интерес вызвали сессии на английском языке, в которых выступили молодые кардиологи России, Франции, Германии, Чехии, Украины. Английский язык не оказался препятствием ни для докладчиков, ни для слушателей, ни для активной дискуссии.

Модерируемая постерная сессия была организована в соответствии с принципами крупных международных конгрессов, каждый участник имел возможность обсудить свою работу с двумя модераторами и коллегами. В рамках 7 тематических рубрик постерной сессии было отобрано по 1 лучшему докладу, автор которого получил диплом и денежную премию.

Взаимодействие

с европейским обществом кардиологов

В рамках Форума состоялся совместный круглый стол Рабочей группы молодых кардиологов РКО и представителей nucleus ESC Cardiologists of tomorrow. В Самару приехал французский кардиолог Stephane Zuily, который является основоположником движения молодых кардиологов в Европе. В рамках круглого стола участники в неформальной обстановке обсуждали дальнейшую интеграцию молодых российских кардиологов в европейское научное и образовательное пространство. Европейские кардиологи описали возможности предоставляемые молодым специалистам: снятие регистрационного взноса на европейский конгресс, гранты для молодых специалистов, специальная научная и пра-

ктическая программа и др. Европейские кардиологи приняли активное участие в обсуждении перспектив развития российской группы молодых кардиологов.

Перспективы секции молодых кардиологов РКО

Прошедший Форум, несомненно, дал мощный импульс для развития движения молодых кардиологов в России. Молодые кардиологи получили идеи, рекомендации и новые возможности для дальнейшего развития своей научной и практической деятельности.

Молодых кардиологов поддерживает правление РКО, которое учредило новые премии для молодых ученых. С 2012 года введены специальные сниженные регистрационные взносы на Российский национальный конгресс кардиологов. Молодые кардиологи будут принимать активное участие в переводе и подготовке к печати рекомендаций ЕОК.

В планах рабочей группы: привлечение активных молодых кардиологов из регионов к управлению секцией и разработке стратегии ее развития, проведение научных исследований, оказание помощи в поиске и получении грантов и др. Также мы планируем расширить свое присутствие на различных интернет-площадках и, тем самым, увеличить вовлеченность молодых кардиологов в наше движение.

Мы постараемся приложить все силы для реализации научного проекта с участием молодых кардиологов из разных регионов РФ и СНГ.

Организаторы Форума выражают благодарность:

За поддержку и участие в Форуме со стороны РКО: Президенту РКО академику РАМН Шляхто Е. В., вице-президентам РКО — Шальной С. А., Галевичу А. С., члену Президиума правления РКО Конради А. О., исполнительному директору РКО Юсуповой М. М., директору по социальным программам РКО Таничевой А. А.

За организацию Форума: ректору СамГУ Котельникову Г. П., проректорам Крюкову Н. Н., Шукину Ю. В., главному кардиологу Самарской области Дуплякову Д. В.

За поддержку и распространение информации о Форуме в Европе: Президенту-элект Паносу Вардасу, вице-президенту Фаусто Пинто, ответственной за программу ESC Cardiologists of tomorrow Марии Тессерон, Европейскому обществу кардиологов в целом.

За участие в подготовке научной программы и организационную работу: Дроздовой Л. Ю., Гарькиной С. В., Курапееву Д. И., Лотиной А. С., Малышевой А. М., Мензорову М. В., Полупанову А. Г., Поповой И. В., Ротарь О. П., Сыромятниковой Л. И., Шестерне П. А., Школьникову Е. Л.

ЯНУ ЛЬВОВИЧУ ГАБИНСКОМУ – 60 ЛЕТ

9 октября 2012 года Яну Львовичу Габинскому главному кардиологу УрФО и свердловской области, директору Уральского Института Кардиологии исполняется 60 лет. Ян Львович талантливейший ученый создавший свою научную школу, яркая творческая личность, врач кардиолог, на счету которого сотни спасенных жизней. От имени Российских кардиологов поздравляем Габинского Яна Львовича с юбилеем! Желаем ему здоровья, счастья и процветания Уральской кардиологии, одним из создателей которой является Ян Габинский.

Габинский Ян Львович — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач России, зав. кафедрой внутренних болезней Уральской медицинской академии, Действительный член РАЕН, член президиума Российского общества кардиологов, главный кардиолог УРФО и Свердловской области, директор Уральского института кардиологии.

Яном Габинским создана научная школа, в которой занимаются разработкой новых методов диагностики и лечения больных с ишемической болезнью

сердца. Под его руководством защищено более 30 диссертаций.

Габинским Яном Львовичем создан Уральский институт кардиологии, который является одним из ведущих научно-практических кардиологических центров. Результаты работы института по лечению больных острым инфарктом миокарда сопоставимы с показателями Европы и США. С апреля 2012 года Яну Львовичу Габинскому присвоен статус ведущего эксперта России по кардиологии Национальной Медицинской Палаты. Габинский Ян Львович создал Уральский Кардиологический Журнал в котором публикуются научные статьи и практические рекомендации для врачей — кардиологов, а также оригинальные работы молодых специалистов. Он является главным редактором этого журнала.

Новаторские идеи Я.Л. Габинского (конвейерный замкнутый цикл лечения больных с инфарктом миокарда, автоматизированная сетевая история болезни (внедрена в 1991 году впервые в России), биофизические методы контроля гемостаза у кардиологических больных, лаборатория биodeградируемых стентов, лаборатория лечения острого инфаркта миокарда стволовыми клетками и др.) тиражируются во многих крупных городах страны.

Являясь сторонником конституционных прав россиян на доступную и бесплатную медицинскую помощь Ян Габинский на примере деятельности, руководимого им Уральского института кардиологии доказал возможность оказания высокоспециализированной кардиологической медицинской помощи бесплатно для жителей Свердловской области.

Ян Габинский человек творческий. Кроме научных трудов (он является автором более 250 научных трудов, трех монографий) он написал публицистическую книгу — «Кардиограмма судьбы», рассказывающую о становлении кардиологии на Урале.

Ян Габинский — поэт и композитор. Он является автором трех музыкальных дисков. Им создан «Гимн кардиологов России», который принят съездом кардиологов России.

Ян Габинский награжден орденом «За пользу отечеству» им. В.Н. Татищева, орденом «Звезда Славы Отечества», орденом Екатерины Великой, дипломами Всероссийского научного общества кардиологов, в том числе за создание гимна Российских кардиологов. За выдающиеся заслуги в науке и реализации их в практической деятельности, Габинскому Я.Л. присвоено звание почетного Ученого Европы Европейским Научным Медицинским обществом, удостоен звания «Почетный кардиолог России».

Редакция Российского кардиологического журнала присоединяется к поздравлениям.