



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

№ 5 (97) 2012

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атьков О. Ю. (Москва)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Алекян Б. Г. (Москва)

Мареев В. Ю. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Бойцов С. А. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Ревизивили А. Ш. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Галевич А. С. (Казань)

Таратухин Е. О. (Москва)

Карпов Р. С. (Томск)

Чазова И. Е. (Москва)

Карпов Ю. А. (Москва)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Козилова Н. А. (Пермь)

Шальнова С. А. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Якушин С. С. (Рязань)

Крюков Н. Н. (Самара)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Некрасова Л. И.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О.

ШЕФ-РЕДАКТОР

Родионова Ю. В.

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Рыжова Е. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Либис Р. А. (Оренбург)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Нетбайкин А. М. (Брянск)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Першуков И. В. (Воронеж)

Дупляков Д. В. (Самара)

Протасов К. В. (Иркутск)

Искендеров Б. Г. (Пенза)

Тюрин Т. В. (Ленинградская область)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Колтаков Е. В. (Москва)

Шугушев Х. Х. (Нальчик)

Концевая А. В. (Москва)

Шульман В. А. (Красноярск)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Щекотов В. В. (Пермь)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стивен Ленц (США)

Стефан Анкер (Германия)

Жильбер Массад (Франция)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Владимир Габинский (США)

Питер Нильсон (Швеция)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Джанфранко Парати (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Адам Торбицки (Польша)

Владимир Коваленко (Украина)

Ярле Вааге (Норвегия)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Маргус Вишимаа (Эстония)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity – 6 issues per year

Circulation – 7000 copies

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

Journal is included in citation indexes (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.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru

Instructions for authors: www.roscardio.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

№ 5 (97) 2012

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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)

Koziolova N. A. (Perm)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kryukov N. N. (Samara)

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)

Arutyunov G. P. (Moscow)

Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)

Gafarov V. V. (Novosibirsk)

Dzemeshevich S. L. (Moscow)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Dupljakov D. V. (Samara)

Iskenderov B. G. (Moscow)

Karaskov A. M. (Novosibirsk)

Kolpakov E. V. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbajev (Kazakhstan)

Vladimir Gabinskiy (USA)

Richard Ceska (Czech Republic)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

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)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

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)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

CLINICAL MEDICINE NEWS

5 Clinical medicine updates: a review of international news

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А., Концевая А. В., Деев А. Д., Капустина А. В., Худяков М. Б., Шляхто Е. В., Бойцов С. А.

Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России»

ORIGINAL ARTICLES

6 *Shalnova S. A., Konradi A. O., Karpov Yu. A., Kontsevaya A. V., Deev A. D., Kapustina A. V., Khudyakov M. B., Shlyakhto E. V., Boytsov S. A.*

Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the “Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions” study

Эрлих А. Д., Грацианский Н. А., от имени участников регистра РЕКОРД

Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией. Результаты регистра РЕКОРД

12 *Erlikh A. D., Gratsianskyi N. A., on behalf of the RECORD Registry participants*

Treatment specifics and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome and anaemia: RECORD Registry results

Беленькова Ю. А., Тавлуева Е. В., Каретникова В. Н., Зыков М. В., Кашталап В. В., Ганюков В. Н., Барбараш О. Л.

Прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и выбранной тактики ведения острого периода заболевания

17 *Belen'kova Yu. A., Tavlyueva E. V., Karetnikova V. N., Zikov M. V., Kashtalap V. V., Ganyukov V. N., Barbarash O. L.*

Prognosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction, in regard to the presence of Type 2 diabetes mellitus and selected treatment strategy in the acute period

Макоева М. Х., Семитко С. П., Автандилов А. Г.

Влияние эндоваскулярного вмешательства на внутрисердечную гемодинамику и ремоделирование левого желудочка при остром инфаркте миокарда в сравнении с тромболитической терапией

25 *Makoeva M. Kh., Semitko S. P., Avtandilov A. G.*
Effects of endovascular intervention vs. thrombolysis on intracardiac hemodynamics and left ventricular remodelling in acute myocardial infarction

Ярошук Н. А., Кочмашева В. В., Дитятев В. П.
Сравнительный анализ значений объемов левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от метода визуализации

30 *Yaroshchuk N. A., Kochmasheva V. V., Dityatev V. P.*
Comparative analysis of left ventricular volume parameters by visualisation method in patients with myocardial infarction

Осадчий В. А., Сергеев А. Н., Рассказова Ю. В., Буканова Т. Ю.

Клинико-морфологические особенности гастродуоденальных эрозий и язв, ассоциированных с нестабильной стенокардией, и значение физиологических нарушений в их генезе

34 *Osadchyi V. A., Sergeev A. N., Rasskazova Yu. V., Bukanova T. Yu.*
Gastro-duodenal ulcers and erosions associated with unstable angina: clinical and morphological features and the role of pathophysiological factors in their development

Провоторов В. М., Шевченко И. И.

Долговременные тренды и предикторы течения и исхода острого коронарного синдрома

40 *Provotorov V. M., Shevchenko I. I.*
Long-term trends and predictors of the clinical course and outcome in acute coronary syndrome

Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М.
Влияние антигипертензивной терапии на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–II функциональных классов

46 *Kanorskyi S. G., Tregubov V. G., Pokrovskiy V. M.*
Antihypertensive therapy effects on regulatory and adaptive status of patients with Functional Class I–II chronic heart failure

Суровцева М. В., Козиолова Н. А., Чернявина А. И., Шатунова И. М.

Анализ маркеров повышенного риска внезапной сердечной смерти у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка

52 *Surovtseva M. V., Koziolova N. A., Chernyavina A. I., Shatunova I. M.*
Markers of increased risk of sudden cardiac death in patients with stable angina and arterial hypertension: association with the progression of left ventricular hypertrophy

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Краснова О. А., Ситникова М. Ю., Иванов С. Г., Федотов П. А.

Эффективность Сиэттлской модели выживаемости при ИХС для определения долгосрочного прогноза мужчин с ишемической болезнью

Сумин А. Н., Осокина А. В., Кочергина А. М.

Проблемы «листа ожидания»: причины отказов пациентов от планового коронарного шунтирования

Шайдюк О. Ю.

Влияние синдрома апноэ во сне на клиническое течение и качество жизни больных ишемической болезнью сердца

Падыганова А. В., Чичерина Е. Н.

Кардиометаболический риск у беременных с хронической артериальной гипертензией и современные подходы к его коррекции

Касумова Ф. Н.

Гормональный гомеостаз у женщин с ишемической болезнью сердца в разных возрастных группах

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Филиппова Т. В., Мельникова Ю. А., Ефремушкин Г. Г.

Центральная гемодинамика у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью в процессе комплексного лечения с применением периндоприла/индапамида и низкоинтенсивного лазерного излучения

Саката Я., Накатани Д., Шимицу М., Сунна Ш., Усами М., Матsumoto С., Хара М., Сумитсуи С., Кавано Ш., Ивакура К., Хамасаки Т., Сато Х., Нанто Ш., Хори М., Комуро И., от имени Рабочей Группы исследования OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study).

Снижение смертности у больных после острого инфаркта миокарда связанное с пероральной терапией никорандилом при выписке из стационара

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Горбунов В. М.

Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин

Адашева Т. В., Задюнченко В. С., Гринева З. О., Щикота А. М.

Ренессанс монотерапии артериальной гипертензии – место тиазидных диуретиков

58 Krasnova O. A., Sitnikova M. Yu., Ivanov S. G., Fedotov P. A. Effectiveness of the Seattle Heart Failure Model in predicting the long-term prognosis among men with coronary heart disease

63 Sumin A. N., Osokina A. V., Kochergina A. M. "Waiting list" problems: reasons for patients' refusal of planned coronary artery bypass graft surgery

70 Shaidyuk O. Yu. Sleep apnoea syndrome effects on clinical course and quality of life in patients with coronary heart disease

75 Padyganova A. V., Chicherina E. N. Cardiometabolic risk and modern methods of its correction in pregnant women with chronic arterial hypertension

81 Kasumova F. N. Hormonal homeostasis in female coronary heart disease patients from different age groups

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

84 Filippova T. V., Mel'nikova Yu. A., Efremushkin G. G. Central hemodynamics in elderly patients with chronic heart failure: the effects of complex treatment including perindopril/indapamide and low-intensity laser therapy

90 Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M., Suna Sh., Usami M., Matsumoto S., Hara M., Sumitsuji S., Kawano Sh., Iwakura K., Hamasaki T., Sato H., Nanto Sh., Hori M., Komuro I., on Behalf of the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction

LITERATURE REVIEW

98 Gorbunov V. M. Blood pressure variability as a new target for antihypertensive therapy: focus on the fixed combination of amlodipine and perindopril arginin

105 Adasheva T. V., Zadionchenko V. S., Grineva Z. O., Shchikota A. M. Renaissance of arterial hypertension monotherapy – the position of thiazide diuretics

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Японскими авторами (Kawaji et al.) сообщается о случае воздушной эмболии ветвей правой коронарной артерии, осложнившей процедуру трансракальной пункции средней доли правого лёгкого, и приведшей к острому инфаркту миокарда с подъёмом ST, полной АВ-блокадой и кардиогенным шоком. Такое очень редкое осложнение этой рутинной процедуры, когда в систему лёгочных вен попадает атмосферный воздух, вызывая затем системную эмболию, может быть предупреждено созданием положительного давления в дыхательных путях и подавлением кашля, — подчёркивают авторы. Семидесяти семилетнему пациенту было выполнено экстренное чрескожное вмешательство с аспирацией воздуха и введением в окклюзированные ветки артерии вазодилататоров. Он выжил и был выписан спустя 13 дней.

(По данным: *Circulation*, 2012)

Крупное генетическое исследование ассоциации липопротеидов плазмы крови и инфаркта миокарда было проведено международной командой Voight et al. Были исследованы гены эндотелиальной липазы, связанной только с липопротеидами высокой плотности; анализ проводился у 20913 пациентов с инфарктом миокарда и у 95407 — в контрольной группе. Авторы утверждают, что положительное влияние липопротеидов высокой плотности далеко не определено, и не во всех случаях повышенного их уровня имелась ассоциация с факторами, способствовавшими снижению риска инфаркта миокарда.

(По данным: *The Lancet*, 2012)

Фрамингемское исследование представляет всё новые данные кардиологам. Wang et al. (США) анализировали некоторые маркёры стресса миокарда в качестве факторов прогноза неблагоприятного течения ИБС. При анализе у 3428 участников (средний возраст — 59 лет) высокочувствительного тропонина I, растворимого белка ST2 и фактора роста дифференцировки-15 установлено, что лица с повышенным уровнем всех трёх показателей имеют трёхкратный риск более ранней смерти, шестикратный риск развития сердечной недостаточности, двукратный риск других средечно-сосудистых событий. Авторы рекомендуют эти маркёры в дополнение к уже имеющимся.

(По данным: *Circulation*, 2012)

У пациентов с персистирующей формой мерцательной аритмии, не поддающихся удерживающей ритм терапии, выявлено повышение в крови медиаторов воспаления (С-реактивного протеина

и интерлейкина-6), а также увеличен объём эпикардального жира. В исследовании Okumura et al. (Япония) показано, что у страдающих пароксизмальной фибрилляцией предсердий больных объём жировой ткани вокруг левого предсердия составлял 34,8 куб. см, тогда как при персистирующей — 52,9 куб. см. Локализация жира оказалась максимальной в участках самой высокой частоты f-волн при ЭКГ-картировании предсердий. Другими исследователями (Koduri et al., США) в лабораторных условиях также показано, что с энтропией электрической активности предсердия коррелирует фиброз автономной нервной системы сердца, окончания которой находятся как в миокарде, так и в эпикардальной жировой ткани.

(По данным: *Arrhythmia and Electrophysiology*, 2012)

Согласно данным исследований, терапия статинами может быть фактором риска острого панкреатита у лиц с гипертриглицеридемией. Preiss et al. (Великобритания) проанализировали 16 исследований гиполипидемической терапии с общим числом участников 113800 и пришли к выводу о том, что при мягкой и умеренной гипертриглицеридемии риск панкреатита не выше, чем при приёме плацебо. При сопоставлении данных с семью исследованиями фибратов (40162 пациента) относительный риск панкреатита составил 1,4.

(По данным: *JAMA*, 2012)

О возможном положительном влиянии статинов на течение контрастиндуцированной нефропатии (КИН) сообщают Yan et al. (Китай). В мета-анализе 5 исследований с 1009 участниками было показано, что при ранней КИН (1 и 2 стадии) кратковременное назначение высоких доз статинов приводило к достоверно более редкому повышению уровня креатинина после эндоваскулярного вмешательства, чем в группе плацебо. Для более тяжёлой КИН, 3–5 стадии, достоверных различий выявлено не было.

(По данным: *Zhonghua Nei*, 2012)

Влияние потребления какао, богатого флавонолами, на артериальное давление по данным анализа двадцати исследований, установили Ried et al. (Австралия). В исследованиях 856 здоровых добровольцев показано, что шоколад и какао в дозе от 3,6 до 105 граммов в день способствуют снижению АД. В отличие от использованных для группы контроля какао-продуктов, лишённых флавонолов, в группе натурального продукта среднее АД было достоверно снижено на 3 мм рт.ст.

(По данным: *Cochrane Database*, 2012)

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В 12 РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, УЧАСТВУЮЩИХ В ИССЛЕДОВАНИИ «ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ»

Шальнова С. А.¹, Конради А. О.², Карпов Ю. А.³, Концевая А. В.¹, Деев А. Д.¹, Капустина А. В.¹, Худяков М. Б.¹, Шляхто Е. В.², Бойцов С. А.¹

Среди причин смертности населения в России, как и в большинстве развитых стран, ведущее место занимают болезни системы кровообращения (БСК). Показатели смертности от БСК среди мужчин и женщин трудоспособного возраста России самые высокие в Европе и отличаются значительными колебаниями. Известно, что до 60% сердечно-сосудистой смертности зависит от распространенности в популяции факторов риска. К сожалению, в настоящее время мы не располагаем данными, которые в полной мере могли бы продемонстрировать вариабельность распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране. Данные о реальном состоянии здоровья населения в популяции страны с позиций сердечно-сосудистого риска можно получить только в эпидемиологических исследованиях. В связи с этим, Министерство здравоохранения и социального развития России инициировало проведение исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» в 12 регионах России, отличающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам. В данной работе представлены результаты анализа смертности от БСК по данным официальной статистики в регионах, участвующих в исследовании, и связь смертности со среднедушевым доходом региона. Выявленная межрегиональная неоднородность показателей смертности от БСК и достоверный региональный градиент смертности в зависимости от уровня дохода, демонстрируют настоятельную необходимость внедрения мониторинга факторов риска в регионах страны.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 6-11

Ключевые слова: эпидемиология, болезни системы кровообращения, регионы России, смертность, среднедушевой доход.

Несмотря на существенные достижения последних лет в области снижения смертности и повышения рождаемости, демографическая ситуация в Российской Федерации остается неблагоприятной. Сокращение численности населения из-за превышения числа умерших над числом родившихся, начавшееся в 1992 году, продолжается. В 1992–2010 годах естественная убыль населения составила 13,2 млн человек. Вместе с тем, темпы снижения численности населения в последние годы существенно снизились: с 700 тыс. человек ежегодно в период 2000–2005 годов до 213 тысяч человек в 2007 году. В 2009 году уже зарегистрирован естественный прирост населения в 25 субъектах Российской Федерации, рождаемость повысилась на 16%, продолжительность жизни – на 2,6%, общая смертность снизилась на 10%. За период с 2003 по 2009 годы смертность от болезней системы кровообращения (БСК) снизилась на 13,6%, в большей степени за счет лиц трудоспособного возраста, среди которых уровень смертности уменьшился на 18,9% [1].

Среди причин смертности населения в России, как и в большинстве развитых стран, ведущее место занимают БСК. Начиная с 1975 года доля умерших

¹ ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России, Москва; ² ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург; ³ ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Москва, Россия.

Шальнова С. А.* – д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Конради А. О. – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, Карпов Ю. А. – д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, Концевая А. В. – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела первичной профилактики ХНИЗ, Деев А. Д. – д. физ.-мат. н., руководитель лаборатории биостатистики, Капустина А. В. – старший научный сотрудник, Худяков М. Б. – старший инженер, Шляхто Е. В. – д. м. н., академик РАМН, директор, ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова, Бойцов С. А. – д. м. н., профессор, директор, ГНИЦ профилактической медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sshanova@gnicpm.ru

БСК – болезни системы кровообращения, ВВП – валовой внутренний продукт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь.

Рукопись получена 06.09.2012

Принята к публикации 10.09.2012

от этой патологии прочно занимает первое место в структуре общей смертности населения. В 2009 году в России от БСК умерло 1136,7 тыс. человек, на их долю приходилось 56,5% всех смертей. Для сравнения число умерших от БСК в 2008 году в США составило 811,9 тыс., или 32,3% в структуре общей смертности [2, 3].

В трудоспособном возрасте, на который ложится основное бремя выработки валового внутреннего продукта (ВВП) и от величины которого зависит благосостояние нации, БСК составляют более трети всех смертей. Более того, можно говорить о сверхсмертности мужчин, уровень смертности среди которых превышает уровень смертности среди женщин от БСК в целом в 4,7 раза, от ишемической болезни сердца (ИБС) – в 7,2, от инфаркта миокарда – в 9,1 и от цереброваскулярных болезней – в 3,4 раза [2].

БСК составляют 18,8% в общей структуре заболеваний, занимая первое место. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющихся причинами смерти, основными остаются ИБС, в том числе инфаркт миокарда, цереброваскулярные болезни и гипертоническая болезнь. Высокая смертность от БСК обуславливает значительный экономический

ущерб, который в 2008–2009 годах превысил 1 трлн рублей и составил 3% от ВВП страны [4].

Растущее бремя неинфекционных заболеваний, в значительной степени обусловленное БСК, представляет собой одну из самых больших опасностей для здоровья человечества. Осознание этой угрозы привело ВОЗ к необходимости повысить приоритетность программ по профилактике, контролю и мониторингу распространения факторов риска и неинфекционных заболеваний [5].

Известно, что до 60% сердечно-сосудистой смертности зависит от распространенности в популяции так называемых факторов риска, к которым относятся артериальная гипертония, нарушение углеводного и липидного обмена, ожирение, курение, чрезмерное употребление алкоголя, низкая физическая активность, иными словами, – элементы нездорового образа жизни [6].

Среди основных причин сложившейся ситуации с крайне высокой заболеваемостью и смертностью от болезней сердечно-сосудистой системы в нашей стране можно назвать:

- высокую распространенность факторов риска сердечно-сосудистой патологии и отсутствие мультидисциплинарного подхода к борьбе с факторами риска, включая научно-обоснованные социальные и медицинские мероприятия;
- отсутствие достоверной информации об эпидемиологии, структуре заболеваемости БСК и факторах риска последних;
- отсутствие систем эпидемиологического моделирования и прогнозирования развития ситуации в ближайшей и отдаленной перспективе.

К сожалению, в настоящее время мы не располагаем данными, которые в полной мере могли бы продемонстрировать вариабельность распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране. В 90-е годы было выполнено исследование, которое было частью Russian Longitudinal Monitoring Survey, но которое не включало показателей липидного и углеводного обмена [7]. В 2003–2010 в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» выполнялся эпидемиологический мониторинг артериальной гипертонии, в котором наибольшее внимание уделялось артериальной гипертонии и допускалось использование уже выполненных анализов крови у обследованных пациентов, что приводило зачастую к неполным данным [8]. В последние годы проводится изучение распространенности МС и его компонентов в многоцентровом исследовании НИКА (Национальное Исследование риска сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме), которое показало высокую распространенность, прежде всего, АГ и абдоминального ожирения с наличием

явных региональных различий. Однако данное исследование проведено лишь на пилотной выборке по 300 человек в регионе и не может пока обеспечить репрезентативных данных о полной структуре факторов риска в российской популяции [9].

В России, как и во многих других странах, в действующих в настоящее время формах медицинской статистики не отражается в полной мере информация о заболеваемости и смертности населения. Показатели заболеваемости БСК оцениваются только по обращаемости населения за медицинской помощью и не отражают истинной заболеваемости, которая в значительной степени зависит как от самого больного и его отношения к своему здоровью, так и от малодоступности первичной медицинской помощи в отдаленных районах и сельской местности, организации динамического наблюдения больных, степени развития специализированной кардиологической помощи. Не предусмотрена регистрация показателей по полу и возрасту. Эти данные не объясняют высокого уровня распространенности факторов риска и заболеваний, а также не дают возможности оценить прогноз и полноту необходимых профилактических мероприятий.

Данные о реальном состоянии здоровья населения и популяции страны с позиций сердечно-сосудистого риска можно получить только в эпидемиологических исследованиях. В связи с этим Министерство здравоохранения и социального развития России инициировало проведение исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» в 12 регионах России, отличающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам.

В связи с планируемой географией данного исследования в статье приведены предварительные результаты анализа смертности от БСК по данным официальной статистики в регионах, участвующих в исследовании: Владивосток (Приморье) (ДВФО), Вологда (СЗФО), Воронеж (ЦФО), Иваново (ЦФО), Красноярск (СФО), Оренбург (ПФО), Самара (ПФО), Волгоград (ЮФО), Санкт-Петербург (СЗФО), Северная Осетия (Алания) (СКФО), Томск (СФО), Тюмень (УФО). Смертность рассчитывалась на 100 000 населения соответствующего возраста с использованием прямой стандартизации по Европейскому стандарту. **В данной работе использовались данные смертности за 2009 год, поскольку в настоящее время официальные данные Росстата за более поздний период не опубликованы.**

На рисунке 1 А представлены стандартизованные коэффициенты смертности от БСК у мужчин и женщин 25–64 лет в регионах, включенных в исследование. Показано превалирование смертности от БСК у мужчин по сравнению с женщинами в РФ в 3,3 раза. Такое соотношение, к сожалению, является характер-

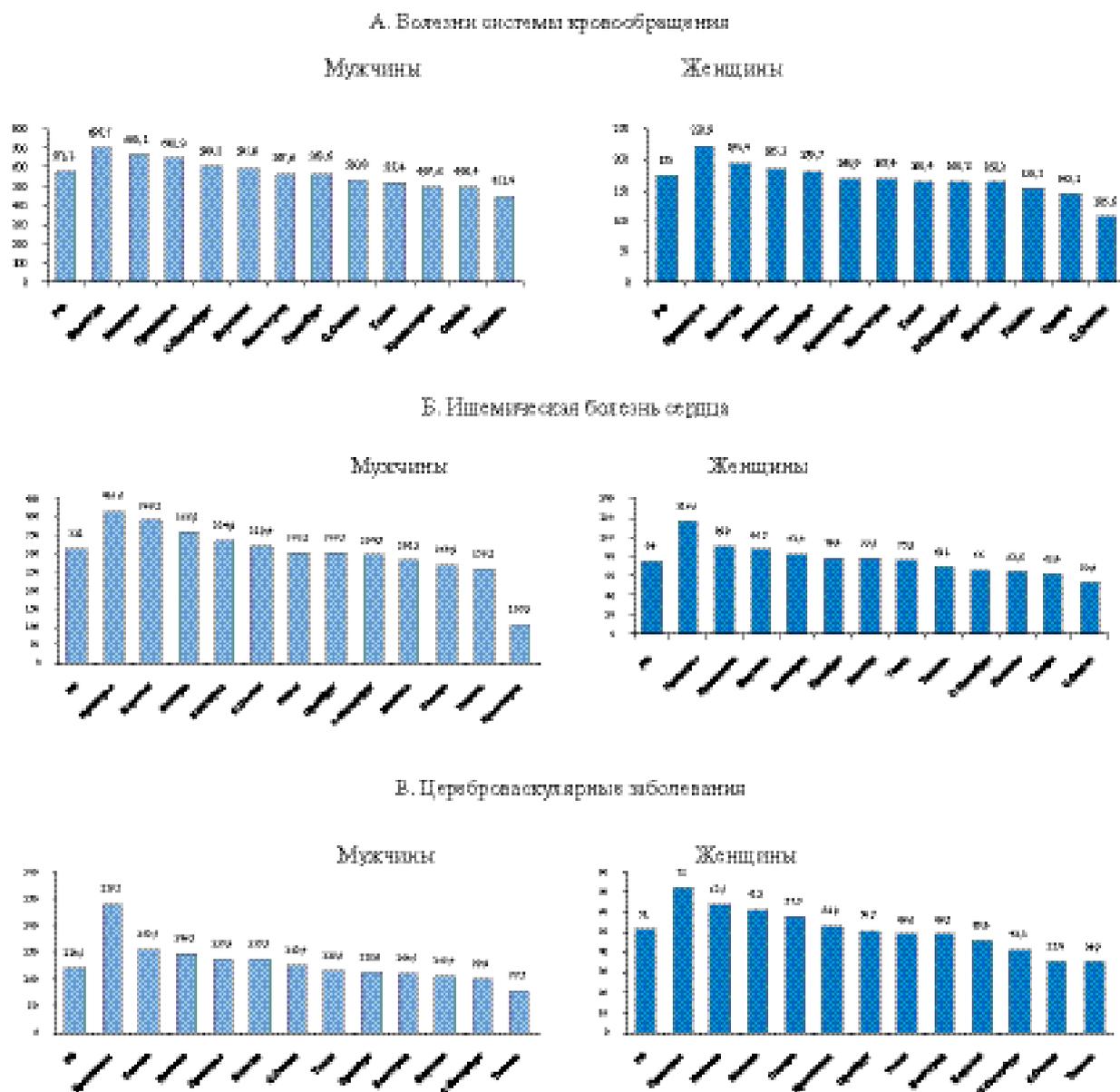


Рис. 1. Стандартизованные коэффициенты смертности на 100000 у мужчин и женщин 25–64 лет в различных регионах России в 2009 г.

ным для страны в течение многих лет. Отметим, что более высокая смертность мужского населения в этом возрасте регистрируется во всех развитых странах, но столь существенная разница характера именно для России. Обращает на себя внимание различие показателя смертности от БСК в регионах. Так, в пяти регионах смертность от БСК у мужчин превышает средний показатель по РФ, первые три (Вологодская, Ивановская области и Приморский край) имеют наивысший коэффициент, превышающий 600 на 100 000. Среди женского населения первые три места по смертности от БСК занимают те же регионы, превышая средний показатель по РФ. Наименьший показатель смертности у мужчин (ниже, чем в РФ в целом) – в Тюменской и Самарской областях и Красноярском крае, у женщин – в республике

Северная Осетия (Алания) и Самарской и Тюменской областях. Доля смертности от БСК в структуре смертности от всех причин в РФ составляет в мужской и женской популяции данного возраста 38,8% и 36,8%, соответственно, что отмечается примерно во всех регионах. Обращает на себя внимание, что в Санкт-Петербурге доля смертности от БСК среди мужчин данной возрастной категории составляет 47,0%, существенно превышая средне-российский показатель.

Рисунок 1 Б демонстрирует распределение стандартизованного коэффициента смертности от ИБС в изучаемых регионах. Следует отметить, что показатель смертности от ИБС в трудоспособном возрасте среди мужчин более, чем в 4 раза выше, нежели среди женщин, хотя абсолютное число умерших от ИБС

женщин выше, чем у мужчин — так же, как от цереброваскулярной болезни (ЦВБ) и в целом от БСК. Наибольшая смертность от ИБС среди мужчин отмечается в Приморском крае, где коэффициент смертности на четверть выше, чем в целом по РФ, а также в Воронежской и Вологодской областях. Наименьший показатель — в Красноярском крае (почти в 3 раза ниже, чем средне-российский). Анализ смертности от ИБС среди женщин продемонстрировал наиболее высокую смертность в тех же регионах, что и среди мужчин — в Приморском крае и Воронежской области. Причем, в Приморье смертность от ИБС на треть выше, чем в среднем по РФ. Однако, удивительно, что в первую тройку самых высоких показателей смертности среди женщин вошел и Красноярский край, тогда как самая низкая смертность отмечена в республике Северная Осетия (Алания).

Смертность от ЦВБ примерно в 2 раза выше среди мужчин по сравнению с женщинами (рис. 1 В). Самый высокий коэффициент смертности зарегистрирован в Красноярском крае и составил 239,3 на 100 000, что в 2 раза выше, чем средне-российский. Самарская, Ивановская области, Приморский край, Вологодская область и республика Северная Осетия (Алания) занимают следующие места среди регионов с высокой смертностью от ЦВБ. Среди женщин самый высокий показатель смертности от ЦВБ отмечается в Приморском крае. В печальную тройку «лидеров» входят также Ивановская и Вологодская области. Самый низкий коэффициент смертности от ЦВБ среди лиц обоего пола отмечен в Тюменской области.

ИБС и ЦВБ являются основными причинами смертности от БСК в России, составляя среди мужчин 25–64 лет 74,9%, среди женщин — 72,2%. Вместе с тем отмечаются региональные различия этого показателя. Так, в Приморском крае доля этих заболеваний в структуре смертности от БСК составляет 86,3% среди мужчин и 84,5% среди женщин, в Самарской области — 85,1% и 84,5%, соответственно, тогда как в Ивановской области доля смертности от ИБС и ЦВБ составляет 64,6% и 68,3%, а в Санкт-Петербурге этот показатель одинаков среди лиц обоего пола и составляет 65,8%, что примерно на 10% ниже, чем в РФ.

Несмотря на снижение смертности от БСК в РФ в последние годы, этот показатель на 100 000 населения среди мужчин и женщин у нас в стране существенно выше, чем в странах Евросоюза (573 против 81 и 173 против 28, соответственно) [10]. В настоящее время считается установленным, что распространенность БСК в значительной степени обусловлена высоким уровнем таких факторов риска, как курение, артериальная гипертензия, ожирение, гиперхолестеринемия и др. Кроме того, важную роль играют психо-социальные факторы. Как показали последние исследования по изучению причин снижения смерт-

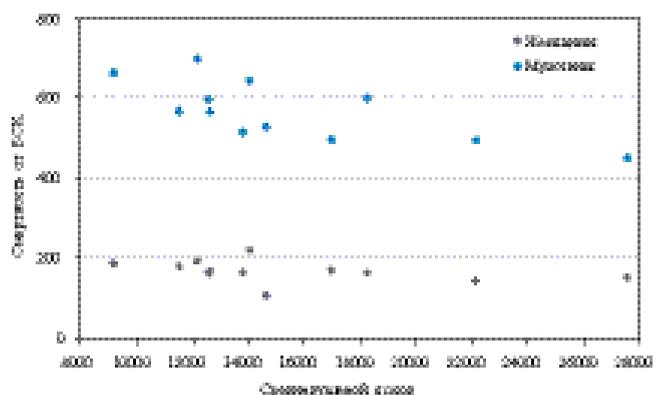


Рис. 2. Зависимость между уровнем смертности от БСК у мужчин и женщин и среднему душевому доходом*.

Примечание: * среднедушевой доход определялся по данным, представленным в «Регионы России. Социально-экономические показатели – 2011. Росстат 2011»; r – коэффициент ранговой корреляции Спирмана. Для мужчин: $r = -0,692$, $p = 0,01$, для женщин: $r = -0,608$, $p = 0,04$.

ности, в некоторых странах вклад снижения факторов риска в снижение смертности от ИБС составляет от 44% до 60% [6, 11].

Важной характеристикой региона являются экономические показатели, в частности, средний доход на душу населения. По мнению экспертов ВОЗ, более 80% случаев смерти от ССЗ происходит в странах со средним и низким доходом, причем почти в равной мере среди мужчин и женщин [12]. Имеются противоречивые данные о взаимосвязи смертности с уровнем доходов. С одной стороны, как только уровень ВВП на душу населения превышает 10 000\$, начинает преобладать смертность от хронических неинфекционных заболеваний (75%). В странах с низким и средним уровнем дохода зависимость смертности от уровня дохода достаточно четкая, однако в странах с высоким уровнем дохода она становится менее очевидной [13]. Зависимость от уровня дохода существует внутри стран, состоятельные люди живут дольше, чем бедные. Так, в США у 5% самых состоятельных лиц продолжительность жизни была на 25% больше, чем у 5% самых бедных [14], а в Великобритании, по данным D. Catler et al. [13], люди умственного труда в 1997–2001 гг жили на 8,4 года дольше, чем рабочие. Вместе с тем показано, что от уровня доходов в большей степени зависит детская смертность, смертность в молодом возрасте и смертность пожилого населения, тогда как смертность лиц среднего возраста в меньшей степени определяется макроэкономическими параметрами [13]. В то же время величина ВВП на душу населения оказалась наиболее значимым фактором, определяющим градиент смертности лиц трудоспособного возраста в 31 европейской стране (особенно у мужчин моложе 45 лет) [15]. Однако, как показывают исследования, увеличение ВВП на душу населения выше определенного порогового уровня не приводит к снижению

смертности, если оно не сопровождается качественными изменениями системы здравоохранения. Среди причин таких градиентов смертности называют затраты систем здравоохранения страны, которые отчасти определяются величиной ее ВВП и др. Затраты здравоохранения на душу населения составляют 27\$ в странах с низким доходом, 71\$ – в странах со средним уровнем доходов, 382\$ – в странах верхнего уровня средних доходов и 4879\$ – в странах с высоким уровнем доходов. Но эта зависимость относительная. И увеличение финансирования и доступности медицинской помощи часто не оказывает должного позитивного эффекта на смертность лиц с низким уровнем доходов. Например, США – страна с высоким ВВП на душу населения и значительными расходами системы здравоохранения – имеет показатели смертности и продолжительности жизни ниже, чем Япония или некоторые европейские страны (такие, как Италия или Финляндия), где затраты существенно меньше [16].

На рисунке 2 представлены результаты корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмана между уровнем смертности от БСК для населения трудоспособного возраста в 12 регионах и соответствующим уровнем среднедушевого дохода. Среднедушевой доход определялся по данным, представленным Росстатом в 2011 г. [14]. Коэффициент Спирмана для мужчин составил – 0,69 ($p=0,01$), для женщин – 0,608 ($p=0,04$), общий КК с учетом контроля по полу составил 0,65 ($p=0,0008$). Иными словами, имеется достоверная отрицательная (не сильно выраженная) корреляционная зависимость между смертностью и уровнем дохода, независимая от пола: чем выше доход, тем ниже смертность от БСК. Это подтверждает описанные ранее закономерности. Однако, к сожалению, при относительно высоком ВВП на душу населения (относящимся к верхней страте среднего уровня доходов по классификации Всемирного Банка), смертность в России относительно высока. Так, в странах с сопоставимым ВВП (Венгрия, Польша) или даже более низким (Индонезия, Бразилия) показатели смертности ниже, а продолжительность жизни больше, чем в России [17].

Литература

1. Shalnova S. A., Deev A. D. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 10 (6): 5–10 (Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011, 10 (6), 5–10).
2. The Demographic Yearbook of Russia. 2010. Federal State Statistical Service (Rosstat). Moscow, 2010. (Демографический ежегодник России, 2010).
3. Roger V.L., Go A. S., Lloyd-Jones D.M., et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update: A Report From the American Heart Association Circulation 2012, 125: e2-e220: originally published online December 15, 2011 <http://circ.ahajournals.org/content/125/1/e2>
4. Oganov R. G., Kontsevaya A. V., Kalinina A. M. Economic burden of cardiovascular disease in the Russian Federation. Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 10 (4): 4–9 (Оганов Р. Г., Концевая А. В., Калинина А. М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (4):4–9).
5. 2008–2013 Action plan for the global strategy for prevention and control of noncommunicable diseases. WHO, 2009.
6. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. Annu Rev Public Health. 2011 Apr 21;32:5–22.

Выявленный региональный градиент смертности в зависимости от уровня дохода обусловлен не столько различной степенью доступности медицинской помощи, определяемой уровнем доходов, сколько связью уровня доходов с доступностью компонентов здорового образа жизни. Более высокие средние доходы обеспечивают больше возможностей для правильного питания, занятий физической активностью, потребления качественного алкоголя и др. Но, поскольку региональные различия доходов были умеренными, то и корреляционная зависимость оказалась не сильно выраженной. Результаты эпидемиологического мониторинга позволят проверить гипотезу о том, что уровень дохода влияет на образ жизни, а, следовательно, на распространенность факторов риска в российских регионах.

Ограничения исследования. В работе использовались данные официальной статистики, в материалах которой отсутствует информация, позволяющая объяснить наблюдаемые тенденции: влияние профилактики, факторов риска и лечения. Для этого необходимо проведение крупных эпидемиологических исследований, регистров, результаты которых смогут оценить качество медицинской помощи и объяснить причины наблюдаемой ситуации. Данная статья не отражает в полной мере динамики демографических тенденций в России в течение 2010 и 2011 годов в связи с отсутствием стандартизованных показателей структуры смертности в эти периоды. Однако, целью проведенного анализа было формирование статистического обоснования планируемого многоцентрового эпидемиологического исследования, необходимость которого продиктована охарактеризованными демографическими проблемами и реализуемыми программами, нацеленными на улучшение демографической ситуации и формирование здорового образа жизни.

Таким образом, межрегиональная неоднородность показателей смертности от БСК демонстрирует настоятельную необходимость внедрения мониторинга факторов риска в регионах страны. С этих позиций проведение эпидемиологического исследования по изучению распространенности факторов риска в регионах РФ является важнейшим шагом к анализу ситуации и последующему внедрению адресных профилактических программ.

7. Shalnova S.A. Risk factors of cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. National Survey. Doctor thesis. M. 1999. (Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки). Дисс. докт. мед. наук. М. 1999).
8. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 federal monitoring Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 10 (1): 9–13. (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., и соавт. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13).
9. Rotar O.P., Libis R.A., Isaeva E.N. et al. Prevalence of metabolic syndrom in different cities of RF. Russian cardiological journal. 2012; 2 (94): 55–62. (Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., и соавт. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал. 2012; 2 (94): 55–62).
10. Oganov R.G., Maslennikova G.J. Demographic tendency in Russian Federation: Impact of cardiovascular diseases. Cardiovascular therapy and prevention. 2012; 11 (2): 5–10 (Цит. по Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11: 5–10).
11. Young F., Capewell S., Ford E. S., Critchley J. A. Coronary mortality declines in the U. S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. Am J Prev Med. 2010 Sep; 39 (3):228–34.
12. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index.html>
13. Culter D., Deaton A., Lleras-Muney A. The determinants of mortality. Journal of economic perspectives 2006; 20 (3); 97–120.
14. Rogot E., Sorlie P.D., Norman J.J., Schmitt C. Mortality study of 1,3 Million Persons. Bethesda, MD: National Institutes of health National Heart, Lung and Blood Institute. 1992.
15. Health and quality in work. Impact of Macroeconomic Factors on Mortality in Europe and the OECD. European Commission Directorate General for Employment, Social Affairs and Equal Opportunities, 2006. VC/2004/0256, p.184.
16. OECD Health Data 2012. <http://www.oecd.org/health/healthpoliciesanddata/oecdhealthdata2012.htm>
17. Regions of Russia. Social and economy indices – 2011. Rosstat. Russian (Регионы России. Социально-экономические показатели – 2011. Росстат 2011).

Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the “Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions” study

Shalnova S. A.¹, Konradi A. O.², Karpov Yu. A.³, Kontsevaya A. V.¹, Deev A. D.¹, Kapustina A. V.¹, Khudyakov M. B.¹, Shlyakhto E. V.², Boytsov S. A.¹

Similar to most developed countries, cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of mortality in Russia. The levels of CVD mortality in working-age Russian men and women are the highest in Europe and characterised by marked fluctuations. Up to 60% of fatal CVD cases could be explained by the population levels of cardiovascular risk factors. Presently, however, no data are available to demonstrate the varied prevalence of these risk factors in Russia. The information on the actual health status and cardiovascular risk factor levels in the Russian population could be obtained only in epidemiological studies. Therefore, the Russian Ministry of Health and Social Development initiated the study “Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions”. This study involves 12 Russian regions which differ by their climatic, geographic, economic, and demographic characteristics. This analysis presents the official levels of CVD mortality in respective Russian regions and the associations between mortality and regional per

capita income. A marked inter-regional heterogeneity in fatal CVD levels, as well as a significant regional gradient in CVD mortality by income, demonstrates the urgent need for the wide implementation of risk factor monitoring across the Russian regions.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 6-11

Key words: epidemiology, cardiovascular disease, Russian regions, mortality, per capita income.

¹State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow; ²V.A. Almazov Heart, Blood, and Endocrinology Federal Centre, St. Petersburg; ³Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Moscow, Russia.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И АНЕМИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА РЕКОРД

Эрлих А. Д., Грацианский Н. А., от имени участников регистра РЕКОРД

Цель. Анализ данных о характеристиках и особенностях лечения у больных с анемией, полученных в ходе проведения российского регистра ОКС РЕКОРД.

Материал и методы. Набор больных в исследование проводился в рамках независимого российского регистра ОКС РЕКОРД, который проводился в 18 стационарах 13 российских городов и проходил с ноября 2007 по февраль 2008 года.

Результаты. Было включено 796 больных (средний возраст – 64,7±12,1 лет, мужчины – 57,2%). ОКС с подъемами сегмента ST (ОКСпST) выявлен у 246 больных (30,1%), а ОКС без подъемов сегмента ST (ОКСбпST) – у 550 (69,9%). Анемия при поступлении была выявлена у 228 больных (29,0%). В группе больных с анемией было достоверно больше пожилых – тех, кто имел сахарный диабет, сердечную недостаточность в анамнезе и при поступлении, высокий риск по шкале GRACE. Эти больные реже госпитализировались в «инвазивные» стационары. Больным с анемией в стационарах реже назначался клопидогрель, реже проводилась реперфузионная терапия при ОКСпST и выполнялись инвазивные вмешательства при ОКСбпST.

Исходный сниженный уровень гемоглобина (<110 г/л) стал одним из независимых предикторов развития смертельного исхода за время госпитализации (отношение шансов 4,6; 95%-й доверительный интервал 1,9–11,2; $p=0,001$). У больных с анемией частота развития смертельного исхода за время госпитализации была достоверно больше (10% против 5,2%; $p=0,012$).

Было выявлено, что при ОКСбпST в группе больных с анемией частота неблагоприятных исходов (смерть+новый инфаркт миокарда) за время госпитализации была достоверно ниже у тех больных, кому проводилось ЧКВ (4,1% против 18,2%; $p=0,04$) и ЧКВ+коронарное шунтирование (3,6% против 17,6%; $p=0,013$). При этом в группе больных без анемии такого различия выявлено не было (5,8% против 4,2%; $p=0,6$ и 5,6% против 4,1%; $p=0,6$, соответственно).

Клиническое значение сниженного уровня гемоглобина у больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), хорошо известно и показано в разных исследованиях. Так, например, E. Lipsic et al., в регистрационной программе, куда было включено более 1800 больных с острым ИМ показали, что 30-дневная смертность в группе больных с анемией (гемоглобин ≤ 100 г/л) была достоверно выше (21,6% против 9,3%; $p<0,001$) [1]. В нескольких других исследованиях также была показана неблагоприятная роль анемии у различных категорий больных с ОКС [2–5].

Значение низкого гемоглобина при ОКС важно даже не само по себе, а поскольку может влиять на выбор лечения. При этом лечебные подходы у больных с ОКС и анемия в широкой клинической практике российских стационаров пока мало изучены.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы проанализировать данные о характеристиках и особенностях лечения у больных с анемией, полученных в ходе проведения российского регистра ОКС РЕКОРД.

Заключение. 1) У больных с ОКС, включенных в регистр РЕКОРД, значение гемоглобина <110 г/л стало независимым предиктором смертельного исхода за время госпитализации. 2) В группе больных с анемией было больше факторов риска, реже выполнялись инвазивные процедуры, достоверно чаще развивался смертельный исход во время госпитализации. 3) В группе больных с ОКСпST и анемией невыполнение коронарных вмешательств было связано с достоверно большей частотой смерти или нового ИМ за время госпитализации.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 12-16

Ключевые слова: острый коронарный синдром, регистр, анемия.

Лаборатория клинической кардиологии НИИ Физико-химической медицины ФМБА России, Москва.

Эрлих А. Д.* – к. м. н., старший научный сотрудник, Грацианский Н. А. – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexeyerlikh@yahoo.com

ОКС – острый коронарный синдром, ИМ – инфаркт миокарда, ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемами сегмента ST, ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST, АПФ – ангиотензин – превращающий фермент, НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярный гепарин, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КАГ – коронароангиография, КШ – коронарное шунтирование, ТЛТ – тромболитическая терапия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 14.07.2012

Принята к публикации 10.09.2012

Материал и методы

Набор больных в исследование проводился в рамках российского независимого регистра ОКС РЕКОРД, который был организован и осуществлен по инициативе самих его участников в 18 стационарах 13 российских городов. Процедура включения больных в регистр РЕКОРД описана нами ранее [6]. Включение в регистр проводилось с 01.11.07 по 10.02.08 года. За время проведения регистра в него было включено 796 больных (средний возраст – 64,7±12,1 лет, минимум – 31 год, максимум – 93 года, мужчин – 57,2%). Наличие ОКС с подъемами сегмента ST (ОКСпST) выявлено у 246 больных (30,1%), а ОКС без подъемов сегмента ST (ОКСбпST) – у 550 (69,9%).

Наличие анемии проводилось по критериям Всемирной Организации Здравоохранения (<120 г/л для женщин и <130 г/л для мужчин) [7].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ STATISTICA 6.0 и SPSS 8.0. Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с коррекцией непрерывности по Йетсу.

Таблица 1

Анамнестические и клинические данные на момент поступления у больных с анемией и без неё

	С анемией (n=228)	Без анемии (n=558)	p	
Возраст \geq 65 лет	154; 67,5%	216; 38,7%	<0,001	
Перенесённые заболевания				
Инфаркт миокарда	102; 44,7%	201; 36,0%	0,06	
Хроническая сердечная недостаточность	106; 46,5%	148; 26,5%	<0,001	
Хроническая почечная недостаточность	10; 4,4%	13; 2,3%	0,12	
Факторы риска (%)				
Известная гиперхолестеринемия	60; 26,3%	128; 22,9%	0,3	
Продолжающееся курение	23; 10,1%	192; 34,4%	<0,001	
Сахарный диабет	49; 21,5%	75; 13,4%	0,005	
Данные при поступлении				
Госпитализация в «инвазивный» стационар	103; 45,1%	307; 55,0%	0,012	
Основной симптом	боль	197; 86,4%	505; 90,5%	0,09
	одышка	18; 7,9%	26; 4,6%	0,07
Время от начала симптомов до поступления, часы*	5,9 (2,9–16,3)	6,2 (2,8–19,4)	0,25	
Класс Killip \geq II	57; 25,0%	94; 16,8%	0,008	
ОКС с подъёмом сегмента ST	72; 31,6%	170; 30,4%	0,8	
Высокий риск смерти в стационаре по шкале GRACE	89; 39,0%	105; 18,9%	<0,001	

Примечание: * медиана (1-й,3-й квартили распределения).

Результаты

Распределение больных по уровню гемоглобина

Определение уровня гемоглобина происходило в момент поступления больных в стационар или в ближайшие минуты после госпитализации. Медиана распределения уровня гемоглобина 138,0 г/л (1-й и 3-й квартили распределения 125,0–150,0). Минимальный уровень гемоглобина был 46 г/л, а максимальный – 193 г/л. Анемия при поступлении была выявлена у 228 больных (29,0%).

Сравнение анамнестических и клинических данных

Сравнительная характеристика некоторых анамнестических и клинических данных, полученных на момент поступления в стационар у больных с анемией и без неё, представлена в таблице 1.

Среди больных с анемией было достоверно больше пожилых людей, а также тех, у кого был сахарный диабет. У больных с анемией чаще была хроническая сердечная недостаточность в прошлом и признаки недостаточности кровообращения при поступлении, но они реже госпитализировались в стационары, имеющие возможность выполнять инвазивные вмешательства. Кроме того, в этой группе было достоверно больше больных высокого риска.

Лечение в стационаре

Частота использования различных препаратов у больных с анемией и без анемии представлена в таблице 2. Среди больных с анемией больным достоверно реже назначался клопидогрель, и достоверно чаще – диуретики.

Инвазивные процедуры за время госпитализации

Частота проведения инвазивных процедур у больных с анемией и без неё представлена в таблице 3. Больным с анемией, госпитализированным в «инвазивные» стационары, достоверно реже выполнялась диагностическая коронарография, но частота выявления значимых стенозов была не меньшей, чем у больных без анемии. В группе больных с анемией достоверно реже выполнялись любые реперфузионные процедуры при ОКС с подъёмами сегмента ST (ОКСпST), а также любое ЧКВ и сумма всех коронарных вмешательств при ОКС без подъёмов сегмента ST (ОКСбпST).

Исходы в стационаре и связь лечения с исходами

Частота развития смертельного исхода за время госпитализации была достоверно большей среди больных с анемией по сравнению с группой больных без анемии (10% против 5,2%; $p=0,012$). В отношении суммы смертельных исходов и новых инфарктов миокарда (ИМ), развившихся за время госпитализации, достоверного различия между группами выявлено не было: 12,3% среди больных с анемией и 8,8% среди больных без анемии ($p=0,13$).

По данным многофакторного регрессионного анализа одним из независимых предикторов развития смертельного исхода за время госпитализации стал исходный уровень гемоглобина <110 г/л (отношение шансов 4,6; 95%-й доверительный интервал 1,9–11,2; $p=0,001$).

В группе больных с анемией не было выявлено достоверной связи между неблагоприятными исхо-

Таблица 2

Частота использования различных препаратов за время госпитализации у больных с анемией и без неё (%)

Препараты	С анемией (n=228)	Без анемии (n=558)	p
Аспирин			
в первые 24 часа госпитализации	207; 90,8%	515; 92,3%	0,5
в стационаре	209; 91,6%	525; 94,1%	0,2
Клопидогрель	61; 26,8%	300; 35,8%	0,014
Бета-блокаторы	197; 86,4%	497; 89,0%	0,3
Ингибиторы АПФ	195; 85,5%	470; 84,2%	0,65
Диуретики	127; 55,7%	236; 42,2%	<0,001
Парентеральные антикоагулянты			
Все	195; 85,5%	496; 88,9%	0,19
НФГ	172; 75,4%	423; 75,8%	0,9
НМГ/Фондапаринукс	22; 9,6%	78; 14,0%	0,1
Тромболитическая терапия при ОКСпST	18; 25,0%	61; 35,9%	0,1

Сокращения: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярный гепарин, ОКСпST – ОКС с подъёмами сегмента ST.

Таблица 3

Диагностические и терапевтические коронарные процедуры

Применяемые методы	С анемией (n=228)	Без анемии (n=558)	p
Диагностическая КАГ (в «инвазивных» стационарах)	41; 39,8%	174; 56,7%	<0,001
Больные с выявленными коронарными стенозами (из тех, кому проводилась КАГ)	36; 87,8%	145; 83,3%	0,48
ОКСпST			
Первичное ЧКВ	11; 15,3%	38; 22,4%	0,2
Первичная реперфузионная терапия (ТЛТ+первичная ЧКВ)	27; 37,5%	100; 58,8%	0,002
ОКСбпST			
ЧКВ	11; 7,1%	52; 13,4%	0,036
ЧКВ в первые 72 часа	8; 5,1%	35; 9,0%	0,13
ЧКВ + КШ	17; 10,9%	72; 18,6%	0,03

Сокращения: ОКСпST – ОКС с подъёмами сегмента ST, ОКСбпST – ОКС без подъёмов сегмента ST, КАГ – коронароангиография, КШ – коронарное шунтирование, ТЛТ – тромболитическая терапия.

дами (смерть или смерть+ИМ) и фактом использования или неиспользования различных анти тромботических препаратов, а также проведением или отсутствием инвазивных вмешательств. Исключением оказалась выявленная связь между исходами (смерть+ИМ) за время госпитализации и фактом проведения инвазивных процедур у больных с ОКСбпST и анемией. На рис. 1, А можно видеть, что в группе больных с анемией частота неблагоприятных исходов была достоверно меньше у тех, кому было выполнено инвазивное вмешательство (ЧКВ или ЧКВ+КШ). При этом в группе больных без анемии такого различия не было выявлено (рис. 1, Б).

Сравнение основных анамнестических и клинических характеристик (ХСН, ИМ, диабет в анамнезе, возраст, класс Killip, риск по шкале GRACE) среди больных с ОКСбпST и анемией, которым выполнялись и не выполнялись коронарные вмешательства, достоверных различий не выявили ни по одному

из пунктов за исключением наличия ХСН в анамнезе (29,4% против 54,7%; p=0,049).

Обсуждение

Проблема наличия анемии у больных с ОКС важна не только сама по себе (как уже было сказано выше, анемия, оправдано или нет, порой является ограничением для полноценного лечения больных), но ещё и потому, что наличие анемии нередко сопряжено с другой сопутствующей патологией. Такие сочетающиеся с анемией факторы риска как почечная и сердечная недостаточность, онкологические заболевания, диабет и другие болезни крови могут быть причиной значительного ухудшения и без того плохого прогноза у таких больных при ОКС.

Вместе с тем, результаты российского регистра ОКС РЕКОРД показали, что анемия у больных, включённых в этот регистр, не только была сопряжена с различными состояниями, ухудшающими

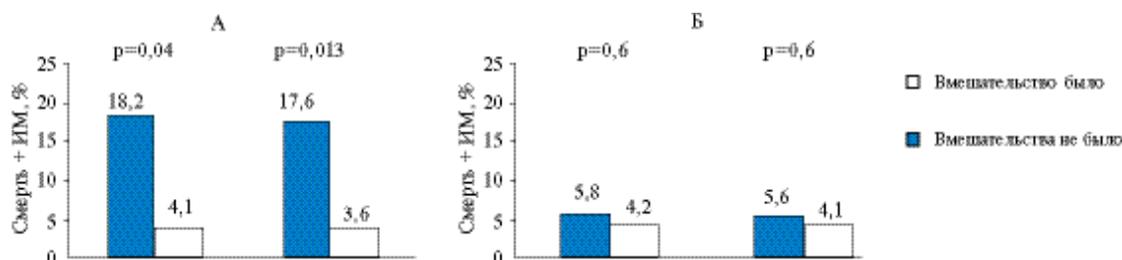


Рис. 1. Зависимость частоты исходов смерть+ИМ от проведения или отсутствия инвазивных коронарных вмешательств у больных с ОКСбпСТ и с анемией (А) и без анемии (Б).

прогноз при ОКС (возраст, сердечная недостаточность, диабет), но также явилась независимым предиктором развития смертельного исхода за время госпитализации (для уровня гемоглобина <110 г/л).

Но для проведения настоящего анализа в качестве критерия анемии было взято не это значение, а критерии ВОЗ. В связи с этим полученные результаты выглядят ещё более интересными. Ведь среди больных с анемией, установленной по таким «мягким» критериям было достоверно больше больных высокого риска и больных с сопутствующими заболеваниями. Поэтому можно было предположить, что причиной того, что в исследуемой группе у больных с анемией реже выполнялись диагностические и лечебные инвазивные коронарные вмешательства, была не столько анемия, сколько другие состояния, связанные с плохим прогнозом. Полученные результаты отчасти помогли проверить эту гипотезу. По большинству анамнестических и клинических показателей не было различий между больными, получившими и не получившими инвазивного лечения в группе больных с анемией и ОКСбпСТ. То есть, можно считать, что у этой группы больных связь непроведения инвазивных процедур с неблагоприятными исходами во многом обусловлена именно анемией.

Интересно, что в группе больных с ОКСбпСТ без анемии не было выявлено такой заметной пользы от использования внутрикоронарных вмешательств.

Результаты работы показывают, что наличие анемии является важным фактором плохого прогноза при ОКС, и что анемия может быть дополнительным показанием к тому, чтобы больному с ОКСбпСТ было выполнено инвазивное вмешательство во время госпитального лечения по поводу ОКС.

Ограничения исследования

Несомненным ограничением настоящего исследования можно считать относительно небольшое число его участников. С одной стороны, даже оно дало возможность выявить имеющиеся различия, а с другой – для получения более точной информации было бы полезным увеличить число больных.

Важно отметить, что настоящая работа является частью данных регистра, и что большую ценность

имело бы исследование, заранее спланированное с целью выявления значения анемии у больных с ОКС.

Заключение

1. У больных с ОКС, включённых в регистр РЕКОРД, значение гемоглобина <110 г/л стало независимым предиктором смертельного исхода за время госпитализации;

2. У больных с анемией было больше анамнестических и клинических факторов риска, и достоверно чаще развивался смертельный исход во время госпитализации;

3. Больным с анемией реже проводились диагностические и лечебные коронарные процедуры;

4. В группе больных с ОКСбпСТ и анемией невыполнение коронарных вмешательств за время госпитализации было связано с достоверно большей вероятностью наступления смерти или нового ИМ. В группе больных без анемии такой зависимости не было.

Приложение

Участники регистра РЕКОРД, предоставившие материал для этой работы:

Альметьевск: Бацигов Х.А., Ишмуратова З.Ш., Гатауллин М.М., Тагирова Д.Р.; *Белгород:* Константинов С.Л., Плетнёв С.Ю., Перуцкий Д.Н., Куприянова М.Н., Трифонова В.С.; *Воронеж:* Шевченко И.И., Красова Е.Е., Исламов Р.Р., Лихобицкая М.В., Провоторов В.М., Кравченко А.Я., Шаповалова М.М.; *Екатеринбург:* Козлов С.В., Фокина Е.Г., Грачев В.Г., Новосельцев С.Л., Горбенко П.И.; *Иваново:* Лебедева Л.В., Мишина И.Е., Мазанко О.Е., Довгалюк Ю.В., Березин М.В.; *Кемерово:* Барбараш О.Л., Тарасов Н.И., Берне С.А., Коваленко О.В., Херасков В.Ю.; *Кострома:* Строков А.А., Пришвина Н.В., Рыбалкин В.А.; *Краснодар:* Космачева Е.Д., Позднякова О.А., Круберг Л.К.; *Москва:* Линчак Р.М., Марчак Д.И., Каргашева Е.Д., Лебедева А.Ю., Арефьев М.Н., Матюшков Н.С., Аверков О.В., Эрлих А.Д., Харченко С.М., Данько Ю.А., Грацианский Н.А.; *Одиново:* Карпалов В.Т., Ярош В.Б., Бубнов А.Р.; *Пермь:* Гусев О.Л., Щепелев В.В., Дорофеев В.А., Малкин М.В., Гладков С.В., Лапин О.М., Калашников И.В., Бурдина Е.В.; *Санкт-Петербург:* Бурак Т.Я., Архаров И.В.; *Тверь:* Алексеев Д.В., Разыграев Р.А., Костюк Т.А.; *Томск:* Марков В.А., Лишманов А.Ю., Оюнаров Э.О., Максимов А.И., Бурыхина М.А.

Литература

1. Lipsic E., Van der Horst ICC, Voors A.A., et al. Hemoglobin levels and 30-day mortality in patients after myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2005 Apr 20; 100 (2):289–92.
2. Shu D.S., Ransom T.P., O'Connell P.M., et al. Anemia is an independent risk for mortality after acute myocardial infarction in patients with and without diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2006; 5:8.
3. Калюта Т.Ю., Токарев В.П., Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г. Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2006; 1:58–62. Russian (Kaluyla T. Yu., Tokarev V.P., Karimov R.N., Schwartz Yu. G. Anemia prognostic value in predicting recurrent acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology* 2006; 1:58–62).
4. Nikolsky E., Aymong E.D., Halkin A., et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Analysis from Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *JACC* 2004; 44:547–53.
5. Arant C.B., Wessel T.R., Olson M.B., et al. Hemoglobin Level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain. Results from National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2009–14.
6. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2009; 7:4–12. Russian (Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. and participant of RECORD registry. Registry of acute coronary syndrome RECORD. Characteristics of patients and results of in-hospital treatment. *Cardiologia* 2009; 7:4–12).
7. World health organization. Nutritional Anemia: Report of WHO Scientific Group. World Health Organization. Geneva, 1968.

Treatment specifics and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome and anaemia: RECORD Registry results

Erlikh A. D., Gratsianskyi N. A., on behalf of the RECORD Registry participants

Aim. To analyse the treatment characteristics and specifics in patients with acute coronary syndrome (ACS) and anaemia, based on the data from the Russian ACS registry (RECORD).

Material and methods. The recruitment of the patients (November 2007 – February 2008) was performed, using the independent Russian ACS register RECORD.

Results. The study included 796 patients (mean age 64,7±12,1 years; 57,2% men). ACS with ST segment elevation (ST ACS) was registered in 246 patients (30,1%), while ACS without ST segment elevation (non-ST ACS) was observed in 550 patients (69,9%). Anaemia at admission was registered in 228 participants (29,0%). The anaemia group had a higher proportion of elderly patients – those with diabetes mellitus, heart failure in anamnesis and at admission, and high risk by the GRACE scale. These patients were less often hospitalised in “invasive” hospitals. In hospital, anaemic patients less often received clopidogrel and underwent reperfusion in ST ACS or invasive procedures in non-ST ACS.

Low baseline levels of haemoglobin (<110 g/l) independently predicted the risk of in-hospital death (odds ratio 4,6; 95% confidence interval 1,9–11,2; p=0,001). Anaemic patients had significantly higher risk of in-hospital death, compared to their non-anaemic peers (10% vs. 5,2%; p=0,012).

In the group of anaemic patients with non-ST ACS, the risk of adverse outcomes (death or new myocardial infarction during hospitalisation) was significantly lower in those who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) (4,1% vs. 18,2%; p=0,04) or PCI and coronary artery bypass graft surgery (3,6% vs. 17,6%; p=0,013). However, in non-anaemic patients, no such difference was observed: 5,8% vs. 4,2% (p=0,6) and 5,6% vs. 4,1% (p=0,6), respectively.

Conclusion. First, in RECORD Registry participants, haemoglobin levels <110 g/l independently predicted the risk of in-hospital death. Second, anaemic patients were characterised by a higher number of risk factors, lower rates of invasive procedures, and a significantly higher risk of in-hospital death. Third, in patients with non-ST ACS and anaemia, the absence of coronary interventions was linked to a significantly higher risk of death or new MI during hospitalisation.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 12-16

Key words: acute coronary syndrome, registry, anaemia.

Clinical Cardiology Department, Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Russian Federal Medic-Biological Agency, Moscow, Russia.

ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ВЫБРАННОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Беленькова Ю. А.^{1,2}, Тавлуева Е. В.¹, Каретникова В. Н.^{2,1}, Зыков М. В.^{2,1}, Кашталап В. В.^{1,2}, Ганюков В. Н.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. Оценка результатов эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST с наличием и отсутствием СД 2 типа в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В исследование включено 423 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST. По признаку наличия СД 2 типа пациенты разделены на две группы – с наличием СД – 77 (18,20%). В группе пациентов с СД подверглись чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) со стентированием 45,5% (n=35) больных, в группе пациентов без СД – 54,91% (n=190). Период наблюдения составил один год. Отдаленный прогноз оценивался как неблагоприятный при выявлении у пациента повторных нефатальных инфарктов миокарда и инсультов, кардиальной смерти, нестабильной стенокардии, декомпенсированной сердечной недостаточности (комбинированная конечная точка).

Результаты. Выявлено, что в группе пациентов с выполненным ЧКВ наличие СД достоверно не повлияло ($p > 0,05$) на частоту развития неблагоприятных исходов: у пациентов с ИМ и СД 2 типа с выполнением ЧКВ их частота составила 28,57% (n=10), в группе больных ИМ без СД – 30,53% (n=58). В то же время у пациентов с ИМ без проведения ЧКВ наличие СД ассоциируется с большей вероятностью развития комбинированной конечной точки: в 52,38% (n=22) случаях у пациентов с перенесенным ИМ и СД 2 типа и в 42,95% (n=67) случаях у пациентов с изолированным ИМ. Повторные вмешательства по поводу тромбоза (n=2; 5,71%) или рестеноза (n=4; 11,43%) стента незначимо чаще ($p > 0,05$) выполняли у больных СД 2 типа, в сравнении с 1,05% (n=2) и 3,68% (n=7), соответственно, у больных без СД. Таким образом, проведение ЧКВ у пациентов с наличием СД значимо улучшает отдаленный прогноз, снижая вероятность развития комбинированной конечной точки в 2 раза, у пациентов с ИМ без СД выполнение ЧКВ также улучшает прогноз, но только в 1,5 раза, по сравнению с группой пациентов с консервативной тактикой ведения. Наличие СД 2 типа определяет развитие неблагоприятного отдаленного прогноза только у пациентов с ИМ без ЧКВ.

Заключение. Наличие СД 2 типа значимо ухудшает отдаленный прогноз больных ИМ у тех пациентов, которым не было проведено ЧКВ.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 17-24

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет, чрескожное коронарное вмешательство.

Сердечно-сосудистые осложнения – причина смерти более 60% больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, и особое место в их структуре принадлежит острому инфаркту миокарда (ИМ) [1]. Характерными особенностями острого ИМ у пациентов с СД 2 типа является высокая частота развития ранних осложнений и неблагоприятный отдаленный прогноз за счет множественного диффузного поражения коронарных артерий и нарушений микроциркуляции [2].

Ранняя коронарная реперфузия с использованием первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) снижает смертность среди пациентов с острым ИМ. Тем не менее, в эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что имеется значительная вариабельность в подходах к проведению реперфузионной терапии, и часть пациентов,

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово; ² ГБОУ высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ и СР РФ, Кемерово, Россия.

Беленькова Ю. А. – к. м. н., научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБУ, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО, Тавлуева Е. В. – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Каретникова В. Н. – д. м. н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБУ, Зыков М. В. – к. м. н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБУ, Кашталап В. В.* – к. м. н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБУ, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО, Ганюков В. Н. – д. м. н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения, Барбараш О. Л. – д. м. н., профессор, директор ФГБУ, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии

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

БАП – баллонная ангиопластика, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМПССТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ – коронарная ангиография, ККТ – комбинированная конечная точка, КШ – коронарное шунтирование, ЛЖ – левый желудочек, МФА – мультифокальный атеросклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, СН – сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТЛТ – тромболитическая терапия, ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 01.08.2012

Принята к публикации 10.09.2012

подходящих для ее проведения, ее не получает [3]. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов, пациентов с ИМПССТ следует подвергать коронарной реваскуляризации в первые 12 часов острого ИМ, не исключая пациентов высокого риска развития осложнений ИМ (такowymi являются пациенты с наличием СД 2 типа) [4]. Несмотря на то, что эффективность применения ангиопластики коронарных артерий со стентированием у пациентов с острым коронарным синдромом является общепризнанной, выбор тактики лечебных мероприятий у пациентов с ИМ и СД затруднен [5]. Больные диабетом обычно имеют повышенную частоту рестенозов и повторных реваскуляризаций после стентирования, по сравнению с пациентами без СД. Худший прогноз у больных СД, подвергшихся коронарной ангиопластике,

при сравнении с прогнозом у пациентов без этого заболевания связывают не только с более частым возникновением рестенозов, а также с неблагоприятным влиянием СД на течение ишемической болезни сердца (ИБС) – более быстрым ее прогрессированием [6].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке адекватности выполнения современных рекомендаций по реперфузионной терапии пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в том числе с сахарным диабетом и результатов эндоваскулярной реваскуляризации в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер и НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Протокол исследования одобрен Объединенным Локальным Этическим Комитетом учреждений. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие.

В исследование включено 423 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, последовательно поступивших в течение 24 часов от начала клинических проявлений ИМ.

Критерии исключения: ИМ, осложнившийся чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) или коронарным шунтированием (КШ), терминальная почечная недостаточность, диабетические комы в анамнезе, известная онкологическая патология, а также наличие других заболеваний, значимо сокращающих продолжительность жизни (декомпенсированная хроническая обструктивная болезнь легких, болезни крови).

По признаку наличия СД 2 типа пациенты были разделены на две группы. Основную группу исследования составили 77 (18,20%) больных ИМПсСТ в сочетании с СД 2 типа (из них у 12 (15,58%) – впервые выявленный СД). 346 (81,80%) больных ИМПсСТ не имели нарушений углеводного обмена.

Среди больных с сопутствующим СД, в сравнении с больными без СД, преобладали женщины (58,44% vs 26,01; $p < 0,0001$), пациенты пожилого возраста (71,42% vs 48,55%; $p = 0,0002$), чаще наблюдалась застойная сердечная недостаточность (15,79% vs 6,07%), дисфункция левого желудочка (ФВ ЛЖ $< 40\%$) (19,48% vs 13,78%; $p > 0,05$), наличие мультифокального атеросклероза (МФА) со стенозами периферических артерий $> 50\%$ (59,74% vs 44,50%; $p = 0,01$) и реже проводилась реперфузия миокарда (57,14% vs 63,83%; $p > 0,05$).

Диагноз ИМПсСТ был установлен согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 г. Впервые выявленный СД 2 типа диагностировали в течение госпитального периода с учетом данных повторного определения уровня гликемии, а также по результатам перорального глюкозо-

толерантного теста. Наличие СД в анамнезе учитывали по данным медицинской документации пациентов.

В течение госпитального периода лечение больных проводили с учетом рекомендаций ВНОК 2007 года по диагностике и лечению больных острым ИМПсСТ. По возможности, всем пациентам в кратчайшие сроки определяли метод реперфузии миокарда – ангиопластику или стентирование симптом-зависимого поражения коронарной артерии или проведение тромболитической терапии (ТЛТ) при наличии противопоказаний для проведения экстренной коронарографии (КАГ). В случае наличия противопоказаний к ТЛТ или ЧКВ ограничивались консервативной тактикой. Основным противопоказанием для ТЛТ явилось позднее время поступления пациента, для ЧКВ – диффузное поражение коронарных артерий без возможности определения инфаркт-зависимой артерии.

После распределения пациентов на группы с СД и без СД, в дальнейшем, в зависимости от выбранной тактики лечения, больные были распределены на группы с ЧКВ (без СД – 190 пациентов (54,91%), с СД – 35 пациентов (45,45%)) и без ЧКВ (без СД – 156 пациентов (45,09%) и с СД – 42 пациента (54,55%)).

Суммарное поражение коронарного русла оценивалось по балльной шкале The Syntax score, учитывающей локализацию поражения и ряд морфологических показателей стенозов (наличие окклюзии сосуда, бифуркационное поражение, устьевой стеноз, продленное поражение, кальциноз, интракоронарный тромбоз и др.) [7] с использованием on-line калькулятора (www.rnoik.ru).

Для оценки прогноза через один год анализировали конечные точки: общую и сердечно-сосудистую смертность, повторные ИМ, прогрессирование стенокардии, декомпенсацию сердечной недостаточности (СН), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации по поводу коронарных событий, повторные экстренные реваскуляризации. Данные события расценивали как неблагоприятный исход.

Полученные данные обработаны с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 фирмы InstallShield Software Corporation (США). С целью сравнения двух независимых групп по количественному признаку использован U-критерий Манна-Уитни, для анализа различия частот в двух независимых группах использован критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью и критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йетса. Для выявления независимых предикторов неблагоприятного прогноза использован регрессионный анализ с пошаговым отбором. Средние значения представлены в виде медианы и квартильного отклонения. Все переменные рассматривались как непараметрические. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ частоты выполненного коронароангиографического исследования показал, что пациентам без СД данную процедуру при поступлении в клинику выполняли чаще – 78,61% (n=272), нежели пациентам с диабетом – 61,04% (n=47; p=0,01). Однако не выявлено различий в частоте использования инвазивного подхода в лечении ИМПсСТ у пациентов с наличием и отсутствием СД. Так, в группе пациентов с СД подверглись ЧКВ 45,45% (n=35) больных, а в группе пациентов без СД – 54,91% (n=190; p>0,05).

Пациенты обеих групп имели одинаково тяжелое (по шкале Syntax) суммарное поражение коронарного русла. Вместе с тем пациенты с ИМПсСТ в сочетании с СД имели тенденцию к более высокой степени суммарного поражения коронарных артерий (21,0±10,3), по сравнению с пациентами без СД (17,6±9,0), однако эти различия не достигали статистической значимости (p=0,22).

При анализе реперфузионной терапии выявлено, что в группах с СД и без такового преимущественно проводили имплантацию металлического стента в инфаркт-связанную коронарную артерию: 80,0% (n=28) больным с СД и 86,32% (n=164) больным без СД. Среди больных с СД выявлена тенденция к большей частоте имплантации стентов с антипролиферативным покрытием (5,71% vs 3,16%; p>0,05). Также у данной категории больных чаще проводили интракоронарный тромболитический (11,43% vs 5,26%; p>0,05) и системную ТЛТ (20,78% vs 17,92%; p>0,05) как альтернативу эндоваскулярной реваскуляризации, что было обусловлено невозможностью проведения ЧКВ. Баллонной ангиопластикой (БАП) без стентирования чаще подвергали больных без диабета (5,26% vs 2,86%; p>0,05), что может быть оправдано меньшим объемом поражения коронарных артерий, позволяющим ограничиться только данной процедурой. Таким образом, различные виды реперфузионной терапии получили 51 (66,23%) пациентов с СД и 252 (72,83%) – без СД (p>0,05).

Восстановление просвета симптом – зависимой артерии и устранение гемодинамически значимого стеноза магистральной артерии достигнуто в 100% процентах случаев у всех больных, полная реваскуляризация миокарда (одномоментное стентирование всех гемодинамически значимых поражений коронарных артерий) выполнена 47,7% пациентам без СД и 50% пациентам с СД (p=0,11). Таким образом, СД не является фактором, ограничивающим эффективность эндоваскулярной реваскуляризации у больных ИМ при проведении экстренной КАГ.

Меньшая частота проведения КАГ у пациентов с СД, возможно, связана с их более тяжелым исходным клиническим состоянием, пожилым возрастом, наличием сопутствующей патологии. Возможно,

больным ИМ и СД зачастую необоснованно отказывают в проведении КАГ при определении показаний к экстренной визуализации коронарного русла.

Так, анализируя клинико-анамнестические особенности больных с наличием и отсутствием СД, выявлено, что среди пациентов с СД, независимо от выбора стратегии лечения, преобладали женщины (64,26% vs 35,71% в группе без инвазивного вмешательства, 51,43% vs 48,57% в группе с проведенным ЧКВ).

В целом, средний возраст пациентов в группе без СД составил 60,96 лет (32,0–91,0), а в группе с СД – 65,42 лет (40,0–89,0), (p>0,05). У больных СД частота встречаемости МФА составила 59,7%, тогда как при отсутствии СД – 44,5% (p=0,01). Анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов с ИМПсСТ в зависимости от наличия СД и проведенного ЧКВ показал, что самой «тяжелой» группой оказались пациенты с СД без инвазивного вмешательства, а самой «легкой» – пациенты без СД, подвергшиеся ЧКВ. Пациенты с СД и консервативной тактикой ведения острого периода ИМ в сравнении с пациентами, не имеющими СД и подвергшимися эндоваскулярному вмешательству, были старше (69,57 лет vs 56,97 лет; p=0,02), достоверно у большего количества больных в анамнезе наблюдались постинфарктный кардиосклероз (42,86% vs 15,26%; p=0,001), стенокардия (66,67% vs 40,0%; p=0,001), застойная СН (21,43% vs 3,68%; p=0,0004), ОНМК (11,90% vs 3,16%; p=0,04); имели более высокий средний балл по шкале ТИМІ (5,0 vs 2,0; p>0,05); среди них преобладали больные с ФВ ЛЖ<40% (54,76% vs 20,0%; p<0,001); в группе больных с СД без ЧКВ чаще регистрировали острую СН II класса (23,81% vs 10,53%; p=0,02) и реже – СН I класса (57,14% vs 87,37%; p<0,0001) по Killip; наблюдалась большая частота летальных исходов в период стационарного лечения (11,90% vs 3,16%; p=0,03). Сравнение основных характеристик индексного ИМ не выявило различий в его локализации.

Характер назначаемой медикаментозной терапии определялся «тяжестью» пациентов (табл. 1).

При анализе исходов через один год после перенесенного ИМПсСТ, у пациентов с СД использование ЧКВ в остром периоде заболевания сопровождалось двукратным (28,57% vs 52,38%; p=0,02) снижением частоты развития комбинированной конечной точки (смерть, нефатальные ИМ и ОНМК, прогрессирующие стенокардии, а также проведение экстренных реваскуляризаций (табл. 2), а у пациентов без СД – в 1,5 раза (30,53% vs 42,95%; p=0,01) по сравнению с группой пациентов с консервативной тактикой ведения (рис. 1). Вместе с тем развитие повторного нефатального ИМ, наоборот, у пациентов с наличием СД снижается только в 1,6 раз в сравнении с 2,5 раз у пациентов без СД. Таким образом, наличие диабета у пациентов с консервативной тактикой ведения острого периода заболевания, по сравнению с инва-

Таблица 1

Анамнестические факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия СД и проведения ЧКВ

Признак	Без СД (n=346; 81,80%)		С СД (n=77; 18,20%)		p
	Без ЧКВ (n=156; 45,08%) 1	С ЧКВ (n=190; 54,92%) 2	Без ЧКВ (n=42; 54,54%) 3	С ЧКВ (n=35; 45,45%) 4	
Мужчины, n (%)	104 (66,67)	152 (80,0)	15 (35,71)	17 (48,57)	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ =0,003 p ₁₋₄ =0,04 p ₂₋₄ =0,0002
Женщины, n (%)	52 (33,33)	38 (20,0)	27 (64,29)	18 (51,43)	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ =0,003 p ₁₋₄ =0,04 p ₂₋₄ =0,0002
Возраст, лет	65,81 (63,85–67,77)	56,97 (55,66–58,28)	69,57 (66,63–72,50)	60,45 (57,41–63,50)	p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₄ =0,02 p ₁₋₂ <0,0001 p ₃₋₄ <0,0001
ИМТ (>25), n (%)	111 (74,50)	125 (67,93)	31 (75,61)	29 (87,88)	p ₂₋₄ =0,01
Курение, n (%)	54 (34,62)	109 (57,37)	8 (19,05)	10 (28,57)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₄ =0,001 p ₂₋₃ <0,001
АГ, n (%)	135 (86,54)	166 (87,37)	40 (95,24)	34 (97,14)	p>0,05
ПИКС	48 (30,77)	29 (15,26)	18 (42,86)	8 (22,86)	p ₁₋₂ =0,0005 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =0,0002
Стенокардия	98 (62,82)	76 (40,0)	28 (66,67)	17 (48,57)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ =0,001
Застойная СН	14 (8,97)	7 (3,68)	9 (21,43)	3 (8,57)	p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,0004
ОНМК	19 (12,18)	6 (3,16)	5 (11,90)	6 (17,14)	p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₄ =0,002 p ₂₋₃ =0,04
Локализация по ЭКГ, n (%):					
– передняя	80 (51,28)	81 (42,63)	19 (45,24)	18 (51,43)	p ₁₋₂ =0,04
– задняя	64 (41,02)	104 (54,74)	21 (50,0)	15 (42,85)	
– задняя и ПЖ	5 (3,21)	3 (1,58)	0	1 (2,86)	p ₁₋₂ =0,01
– циркулярная	7 (4,49)	2 (1,05)	2 (4,76)	1 (2,86)	
Балл по TIMI	4,0 (2,0–6,0)	2,0 (1,0–4,0)	5,0 (3,0–7,0)	3,0 (2,0–5,0)	p>0,05
ФВ <40%, n (%)	53 (33,97)	37 (20,0)	23 (54,76)	7 (20,0)	p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ =0,01 p ₂₋₃ <0,001 p ₃₋₄ =0,001
Смерть в стационаре, n (%)	10 (6,41)	6 (3,16)	5 (11,90)	3 (8,57)	p ₂₋₃ =0,03
Балл по TIMI	4,0 (2,0–6,0)	2,0 (1,0–4,0)	5,0 (3,0–7,0)	3,0 (2,0–5,0)	p>0,05
Killip, n (%):					
– I	119 (76,28)	166 (87,37)	24 (57,14)	27 (77,14)	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,01 p ₃₋₄ =0,04 p ₂₋₃ <0,0001
– II	25 (16,03)	20 (10,53)	10 (23,81)	4 (11,43)	p ₂₋₃ =0,02
– III	9 (5,77)	0	7 (16,67)	3 (8,57)	p ₁₋₃ =0,02
– IV	3 (1,92)	4 (2,10)	3 (2,38)	1 (2,86)	

Таблица 2

Медикаментозное лечение пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия СД и проведения ЧКВ до и во время госпитализации

Препарат	Без СД (n=346; 81,80%)		С СД (n=77; 18,20%)		p
	Без ЧКВ (n=156; 45,08%) 1	С ЧКВ (n=190; 54,92%) 2	Без ЧКВ (n=42; 54,54%) 3	С ЧКВ (n=35; 45,45%) 4	
Лечение до госпитализации:					
аспирин, n (%)	28 (17,95)	26 (13,68)	10 (23,81)	2 (5,71)	$p_{1-4}=0,04$ $p_{3-4}=0,02$
β -блокаторы, n (%)	50 (32,05)	41 (21,58)	16 (38,10)	9 (25,71)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-3}=0,02$
иАПФ, n (%)	51 (32,69)	40 (21,05)	21 (50,0)	14 (40,0)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-4}=0,01$ $p_{2-3}<0,0001$
статины, n (%)	11 (7,05)	12 (6,32)	3 (7,14)	3 (8,57)	$p>0,05$
нитраты, n (%)	14 (8,97)	10 (5,26)	13 (30,95)	1 (2,86)	$p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{3-4}=0,001$
диуретики, n (%)	13 (8,33)	3 (1,57)	6 (14,29)	5 (14,29)	$p_{1-2}=0,002$ $p_{2-4}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$
антагонисты Са, n (%)	18 (11,54)	11 (5,79)	5 (11,90)	6 (17,14)	$p_{1-2}=0,04$ $p_{2-4}=0,03$
Лечение в стационаре:					
аспирин, n (%)	149 (95,51)	181 (95,26)	42 (100,0)	33 (94,29)	$p>0,05$
β -блокаторы, n (%)	146 (93,59)	185 (97,36)	38 (90,48)	32 (91,42)	$p_{2-3}=0,03$
иАПФ, n (%)	147 (94,23)	163 (85,79)	40 (95,24)	33 (94,29)	$p_{1-2}=0,007$
диуретики, n (%)	60 (38,46)	48 (25,26)	27 (64,29)	10 (28,57)	$p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{3-4}=0,001$
статины, n (%)	18 (11,53)	38 (20,0)	5 (11,90)	7 (20,0)	$p_{1-2}=0,02$
нитраты, n (%)	79 (50,64)	65 (34,21)	24 (57,14)	15 (42,86)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,005$
антагонисты Са, n (%)	102 (65,38)	143 (75,26)	24 (57,14)	27 (77,14)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{2-3}=0,02$
инотропные препараты, n (%)	15 (9,61)	18 (9,47)	4 (9,52)	8 (22,86)	$p_{1-4}=0,03$ $p_{2-4}=0,02$

живной, предопределяет большую частоту развития всех событий в течение года после ИМ.

Повторные вмешательства в течение одного года наблюдения по поводу тромбоза (n=2; 5,71%) или рестеноза (n=4; 11,43%) стента чаще ($p>0,05$) выполняли у больных СД, в сравнении с 1,05% (n=2) и 3,68% (n=7), соответственно, у больных без диабета.

Таким образом, наличие СД у пациентов с ИМ предопределяет более тяжелое течение индексного ИМ и неблагоприятный годовой прогноз. Вместе с тем, проведение ЧКВ у пациентов с наличием СД достоверно снижает развитие всех названных неблагоприятных событий в 2 раза, а у пациентов без СД – в 1,5 раза по сравнению с группой пациентов с консервативной тактикой ведения.

С целью определения независимых предикторов неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев после

перенесенного ИМпST проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором (табл. 3), куда были включены следующие параметры: возраст, пол, индекс массы тела, класс острой СН по Killip, наличие в анамнезе ПИКС, стенокардии, курения,

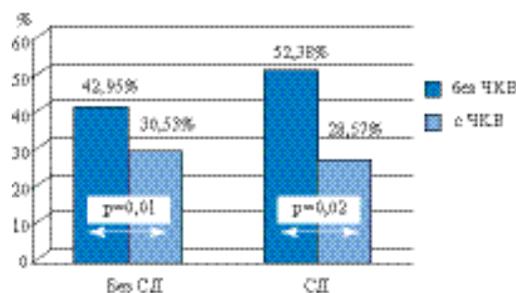


Рис. 1. Развитие комбинированных конечных точек через 1 год от начала наблюдения у больных ИМ и ЧКВ в зависимости от наличия СД.

Таблица 3

Конечные точки через 1 год от начала наблюдения у подвергнутых ЧКВ больных ИМ с подъемом сегмента ST, наличием и отсутствием СД

Конечные точки, n (%)	Без СД (n=346; 81,80%)		С СД (n=77; 18,20%)		p
	Без ЧКВ (n=156; 45,08%) 1	С ЧКВ (n=190; 54,92%) 2	Без ЧКВ (n=42; 54,54%) 3	С ЧКВ (n=35; 45,45%) 4	
ККТ	67 (42,95)	58 (30,53)	22 (52,38)	10 (28,57)	p ₁₋₂ =0,01 p ₂₋₃ =0,006 p ₃₋₄ =0,02
Повторный ИМ	24 (15,39)	12 (6,32)	12 (28,57)	6 (17,14)	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,0002
Прогрессирование стенокардии	35 (22,44)	29 (15,26)	14 (33,33)	3 (8,57)	p ₁₋₂ =0,05 p ₂₋₃ =0,008
Декомпенсация ХСН	38 (24,36)	33 (17,37)	13 (30,95)	5 (14,29)	p ₂₋₃ =0,04
ОНМК	4 (2,56)	2 (1,05)	1 (2,38)	0	p>0,05
Количество летальных исходов после выписки	16 (10,26)	6 (3,16)	6 (14,29)	0	p>0,05
Причина смерти (госпитальная + в течение года)					
1-ССЗ	25 (96,15)	11 (91,67)	10 (90,90)	3 (100,0)	p>0,05
2-другая	1 (3,85)	1 (8,33)	1 (9,10)	0	

Сокращения: ККТ – комбинированная конечная точка, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

СД, артериальной гипертензии, ОНМК, застойной СН, определяемые при поступлении в клинику клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта, уровни гликемии, гемоглобина, показатели липидограммы, активность МВ фракции креатинкиназы, систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ, МФА, локализация изменений на электрокардиограмме, наличие ранней постинфарктной стенокардии, жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, факт проведения успешного ЧКВ с реперфузией симптом – зависимой артерии, ТЛТ, время от начала ангинозных болей до реваскуляризации миокарда, регулярный в течение года приём аспирина, β-блокаторов, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, статинов. В качестве факторов, ассоциированных с риском отдалённых осложнений ИМ, идентифицированы следующие показатели: наличие в анамнезе застойной СН, женский пол, наличие систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%), возраст старше 60 лет, отсутствие экстренной реперфузии миокарда, наличие стенозов экстракраниальных артерий или артерий нижних конечностей от 30% и более. Значение χ^2 полученной модели составило 88,6 при p<0,0001, а площади под ROC-кривой – 0,78 (0,73;0,83), что превышает таковой показатель шкал PAMI, CADILLAC, GRACE и TIMI (рис. 2).

По результатам регрессионного анализа установлено, что СД самостоятельно не влияет на формирование годового прогноза больных ИМ. Однако, ряд показателей, включенных в вышеописанную модель

стратификации риска, а именно: возраст, наличие МФА, застойной СН, систолической дисфункции ЛЖ, отсутствие реперфузии миокарда, достоверно ассоциированы с СД. Выявлено, что у пациентов с СД и неблагоприятным прогнозом в сравнении с пациентами без СД частота встречаемости МФА была наибольшей и составила 86,36% (n=19) vs 64,94% (n=50); наблюдалось преобладание пациентов женского пола 75,0% (n=21) vs 69,57% (n=48); преобладание пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) 68,97% (n=20) vs 62,50% (n=60); пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ 84,62% (n=11) vs 70,45% (n=31); пациентов с застойной СН 100% (n=9) vs 88,24% (n=15); наблюдалось отсутствие реперфузии миокарда у 90,48% (n=19) vs 61,18% (n=52). По всей видимости, СД оказывает влияние на прогноз больных ИМ опосредованно, посредством вышеперечисленных механизмов.

Обсуждение

Во многих исследованиях показано, что пациенты с СД получают тот же, если не больший, эффект от лечения ИМ в сравнении с лицами без этого заболевания. Этот факт во многом может быть обусловлен тем, что абсолютный риск развития сердечно-сосудистых событий среди больных ИМ в сочетании с СД больше, соответственно, и абсолютная польза от терапии увеличивается [8]. И, тем не менее, несмотря на наличие показаний к применению инвазивной тактики ведения, у пациентов с СД и ИМПсСТ, даже в крупных исследованиях использование инвазив-

ного подхода среди пациентов с СД недостаточное. Результаты наблюдения за пациентами в «реальной жизни» еще более удручающие [9]. Данные настоящего исследования являются подтверждением представленных закономерностей, полученных в ходе проведения крупных исследований. В российской популяции пациентов больные с СД, несмотря на более высокий риск развития осложнений, не получают адекватной инвазивной терапии ИМ [10]. Безусловно, одной из главных причин этого факта является больший возраст пациентов с СД, более высокий класс сердечной недостаточности и сопутствующая патология при поступлении. Кроме того, одними из субъективных факторов, определяющих отказ врача от выбора инвазивной тактики ведения пациента с ИМПсСТ, являются экономические ограничения — при выборе инвазивной тактики предпочтение отдают молодым пациентам с меньшим числом сопутствующих патологических состояний. Результаты настоящего исследования подтверждают данные регистра РЕКОРД о том что, в России имеет место «тенденция к выполнению инвазивных процедур у больных с меньшим риском смерти» [11]. Вероятнее всего, нежелание проводить агрессивное лечение в группе с СД является проявлением обнаруженной в ряде исследований закономерности [10, 12], согласно которой — чем меньше базовый кардиоваскулярный риск пациента, тем больше у него вероятность получить более полноценное лечение. Этот феномен назван авторами одной из работ [12] «парадоксом лечения-риска» (treatment-risk paradox).

Данные, представленные в настоящем исследовании российских пациентов, в целом соответствуют результатам крупных международных регистров и исследований — госпитальная и постгоспитальная смертность при ИМ значительно выше при наличии СД, применение же реваскуляризирующих процедур в остром периоде ИМ оптимизирует прогноз данной категории пациентов. Так, по данным регистра GRACE [13], у больных СД, госпитализированных с ИМ, и не получающих реваскуляризирующую помощь, госпитальная смертность была выше (11,7% и 6,3% у больных ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST), чем у пациентов без СД (6,4% и 5,1%, соответственно).

Преимущества инвазивной стратегии ведения получают пациенты как с наличием, так и отсутствием СД. Но, несмотря на эти обнадеживающие

результаты, наличие СД является фактором риска развития ранних и поздних осложнений после первичного ЧКВ. Наличие СД увеличивает риск возникновения рестеноза в 1,86 раза, риск повторной реваскуляризации целевого стеноза — в 1,45 раза [14]. По данным V. Mathew (2004), наличие СД у пациентов, подвергшихся коронарному стентированию, увеличивает риск смертельного исхода через 9 месяцев после проведения коронарной ангиопластики в 1,87 раза, повторной реваскуляризации целевого стеноза — в 1,27 раза [15].

Существует целый ряд причин, определяющих риск развития ранних и поздних осложнений при проведении ЧКВ у больных с СД. Доказано, что у пациентов с СД высок риск рестеноза и повторных реваскуляризий. Пациенты с СД отличаются более высокими темпами прогрессирования атеросклероза не только в реваскуляризированных, но и в нереваскуляризированных областях. Кроме того, для пациентов с СД в условиях хронической гипергликемии и дислипидемии характерны более высокие проявления активности внутрисосудистого воспаления, что, наряду с повышенной активностью тромбоцитов, также свойственно пациентам с СД и является условием для более высоких темпов прогрессирования атеросклероза. Приведенные факты являются основанием для тщательного соблюдения рекомендаций по рациональной антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии, контролю уровней артериального давления и гликемии у такого рода пациентов, более агрессивным подходам к первичной реваскуляризации миокарда у больных ИМПсСТ с сопутствующим СД 2 типа.

Таким образом, в условиях российской реальной клинической практики наличие СД у пациентов с ИМ предопределяет более тяжелое течение индексного ИМ и неблагоприятный годовой прогноз. Вместе с тем, пациенты с ИМ и СД, по сравнению с пациентами без СД, реже подвергаются экстренной КАГ, несмотря на то, что проведение ЧКВ у пациентов с наличием СД достоверно снижает развитие неблагоприятных событий в 2 раза, а у пациентов без СД — в 1,5 раза, по сравнению с группой пациентов с консервативной тактикой ведения. Применение ЧКВ у пациентов с ИМПсСТ и СД 2 типа, по сравнению с пациентами без СД, имеет большую клинико-прогностическую «выгоду» по снижению частоты развития осложнений в течение одного года наблюдения.

Литература

1. Dedov I. I., Aleksandrov A. A. Statins and myocardial microvascular ischemia. *Consilium medicum* 2004; 6 (9):620–4. Russian (Дедов И. И., Александров А. А. Статины и «микрососудистая ишемия» миокарда. *Consilium medicum* 2004; 6 (9):620–4).
2. Keith A. A., Steg P. G., Kim A. E. et al. For the GRACE investigators decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 297:1892–900.
3. Eagle K. A., Goodman S. G., Avezum A. et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002; 359:373–7.
4. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). (ACC/AHA 2009 STEMI/PCI Guidelines Focused Update). Related Slide Set. <http://content.onlinejacc.org/>
5. Ganukov V. I., Protodopov A. V. Acute coronary syndrome. *Krasnoyarsk* 2005; 41–52. Russian (Ганюков В. И., Протопопов А. В. Острый коронарный синдром. *Красноярск* 2005; 41–52).

6. Morgan K.P., Kapur A., Beatt K.J. Anatomy of coronary disease in diabetic patients: an explanation for poorer outcomes after percutaneous coronary intervention and potential target for intervention. *Heart* 2004; 90:732–8.
7. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroInterv* 2005; 1:219–27.
8. Donahoe M.S., Stewart G.C., McCabe C.H. et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298:765–75.
9. Furnary A., Wu Y., Booking S. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusion on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004; 10 (2):21–33.
10. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. The RECORD Registry. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals with and without possibilities to perform invasive coronary procedures. *Cardiology* 2010; 7:8–14. Russian (Эрликх А.Д., Грацианский Н.А. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология* 2010; 7:8–14).
11. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. The RECORD Registry. Independent registry of acute coronary syndromes RECORD. Patients' profiles and treatment before the hospital discharge. *Atherothrombosis* 2009; 1 (2):105–19. Russian (Эрликх А.Д., Грацианский Н.А. Регистр РЕКОРД. Независимый регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Атеротромбоз* 2009; 1 (2):105–19).
12. Alter D.A., Ko D.T., Newman A. et al. Factors explaining the under-use of reperfusion therapy among ideal patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2006; 27:1539–49.
13. Fei G.Z., Huang Y.H., Swedenborg J. et al. Oxidised LDL modulates immune-activation by an IL-12 dependent mechanism. *Atherosclerosis* 2003; 169:77–85.
14. Gilbert J., Raboud J., Zinman B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care* 2004; 27:990–4.
15. Mathew V., Gersh B.J., Williams B.A. et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of RESTenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004; 109:476–80.

Prognosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction, in regard to the presence of Type 2 diabetes mellitus and selected treatment strategy in the acute period

Belen'kova Yu. A.^{1,2}, Tavlyueva E. V.¹, Karetnikova V. N.^{2,1}, Zykov M. V.^{2,1}, Kashtalap V.V.^{1,2}, Ganyukov V. N.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. To assess the results of endovascular revascularisation in patients with acute myocardial infarction (AMI) and ST segment elevation (STEMI), in regard to the presence of Type 2 diabetes mellitus (DM-2), in the real-world clinical settings.

Material and methods. The study included 423 STEMI patients, with or without concomitant DM-2. In the DM-2 group (n=77, 18,20%), percutaneous coronary intervention (PCI) was performed in 35 individuals (45,5%); in participants without DM-2, the respective figure was 54,91% (n=190). The follow-up period lasted for one year. The adverse long-term prognosis included repeated non-fatal MI and/or stroke, cardiac death, unstable angina, and decompensated heart failure (combined end-point).

Results. In patients who underwent PCI, the presence of DM-2 did not affect substantially (p>0,05) the incidence of adverse clinical outcomes: it reached 28,57% (n=10) in participants with STEMI and DM-2 and 30,53% (n=58) in STEMI patients without DM-2. However, among individuals who did not undergo PCI, DM-2 was associated with increased incidence of the combined end-point: 52,38% (n=22) among those with STEMI and DM-2 vs. 42,95% (n=67) among those with STEMI only. Repeated interventions due to stent thrombosis (n=2; 5,71%) or stent restenosis (n=4; 11,43%) were non-significantly more frequent

among patients with DM-2, compared to the non-diabetic patients (1,05% (n=2) and 3,68% (n=7), respectively). Therefore, PCI in STEMI patients with DM-2 substantially improved the long-term prognosis, halving the incidence of the combined end-point. By contrast, this incidence was reduced only by 1,5 among patients who did not undergo PCI. To summarise, the presence of DM-2 is associated with adverse long-term prognosis only in STEMI patients who do not undergo PCI.

Conclusion. The presence of DM-2 significantly aggravates long-term prognosis in AMI patients who do not undergo PCI.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 17-24

Key words: myocardial infarction, diabetes mellitus, percutaneous coronary intervention.

¹Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo; ²Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ВНУТРИСЕРДЕЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В СРАВНЕНИИ С ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ

Макоева М. Х., Семитко С. П., Автандилов А. Г.

Цель. Оценить динамику изменений показателей сократимости, геометрии и диастолической функции миокарда у больных острым инфарктом миокарда после эндоваскулярного вмешательства в сравнении с тромболитической терапией.

Материал методы. Обследовано 60 больных острым инфарктом миокарда (средний возраст – 48,9±2 лет) с подъёмом сегмента ST (ОИМпST) до 6 часов от начала заболевания. Больные разделены на три группы: I группа – 22 больных с первичным стентированием, II группа – 22 больных с отсроченным стентированием в течение 24 часов после эффективной тромболитической терапии и III группа – 16 больных с эффективной тромболитической терапией без эндоваскулярного вмешательства. Во всех группах оценивали доплер-эхокардиографическим методом изменение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), динамику линейных и объёмных показателей миокарда ЛЖ, нарушение общей и сегментарной сократимости миокарда по методу дисков Симпсона на 1 и 7 сутки инфаркта миокарда.

Результаты. По данным сравнительного анализа полученных результатов исследования на 1 и 7 сутки только в I группе больных объёмные показатели ЛЖ не переносили значимых патологических изменений. На 7 сутки течения инфаркта миокарда у пациентов III группы отмечено формирование рестриктивного типа диастолической дисфункции ЛЖ, а также стойкое снижение фракции выброса и исходно наиболее высокий показатель нарушения сегментарной сократимости миокарда ЛЖ, по сравнению с пациентами I и II групп.

Заключение. Первичное стентирование инфаркт-ответственной артерии у больных ОИМпST позволяет наиболее максимально предупредить развитие раннего патологического ремоделирования ЛЖ по сравнению с пациентами, которым выполнена как эффективная тромболитическая терапия, так и последующая эндоваскулярная процедура.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 25-29

Успешное применение тромболитической терапии (ТЛТ) привело к снижению летальности от острого инфаркта миокарда (ОИМ) до 20%. Вместе с тем, отсутствие адекватного восстановления антеградного кровотока в 45% случаев, а также большое количество противопоказаний к применению ТЛТ и высокий риск геморрагических осложнений способствовали развитию и широкому использованию эффективного эндоваскулярного метода восстановления коронарного кровотока [1].

Первичное эндоваскулярное восстановление коронарного кровотока имеет ряд преимуществ перед тромболитической терапией. Так, если реперфузия миокарда при проведении эндоваскулярной процедуры происходит более чем у 95% больных с острым инфарктом миокарда с подъёмом ST (ОИМпST), то при ТЛТ восстановление кровотока достигается лишь в 70–75% [2–5]. Эндоваскулярный метод способствует эффективному ограничению размеров поврежденного миокарда в ранние сроки от начала заболевания, предупреждает развитие резидуального стеноза в инфаркт-ответственной артерии (ИОА) и патологического ремоделиро-

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, эндоваскулярная процедура, ремоделирование.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ и СР РФ; ГБУЗ Городская клиническая больница № 81, Москва, Россия.

Макоева М. Х.* – аспирант кафедры терапии и подростковой медицины, врач кардиолог, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации для больных кардиологического профиля Семитко С. П. – д. м. н., профессор кафедры рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, заведующий отделением рентгенинтервенционных методов исследования, Автандилов А. Г. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): makotimaryana@gmail.com 127644, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10, ГКБ № 81

ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъёмом ST, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ИМ – инфаркт миокарда, ТЛТ – тромболитическая терапия, ИОА – инфаркт-ответственная артерия, ЭКГ – электрокардиограмма, КДД – конечно-диастолическое давление, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ИНССМ – индекс нарушения сегментарной сократимости миокарда, КДО – конечно-диастолический объём, КСО – конечно-систолический объём, УО – ударный объём, КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, ФВ – фракция выброса.

Рукопись получена 17.02.2012

Принята к публикации 10.09.2012

вания миокарда левого желудочка (ЛЖ) и, как результат, приводит к снижению не только госпитальной летальности, но и повышению выживаемости пациентов в отдалённые сроки. [6–9]

После восстановления кровотока тем или иным способом в зоне ИОА происходит изменение показателей сократимости, геометрии миокарда и центральной гемодинамики в целом, которые, в свою очередь, определяют дальнейшее течение заболевания и тактику лечения больного. На сегодняшний день в связи с развитием и широким использованием современных методов восстановления коронарного кровотока при ОИМпST большое внимание уделяется проблеме предупреждения развития раннего патологического ремоделирования ЛЖ, что позволяет повлиять на прогноз заболевания и выживаемость больных [9,10].

Цель работы: оценить динамику изменений показателей сократимости, геометрии и диастолической функции миокарда у больных острым инфарктом миокарда после эндоваскулярного вмешательства в сравнении с тромболитической терапией.

Таблица 1

Динамика показателей сократимости, геометрии левого желудочка

Параметры	I группа M±m		p1	II группа M±m		p2	III группа M±m		p3
	1 сутки	7 сутки		1 сутки	7 сутки		1 сутки	7 сутки	
КДРЛЖ, см	5±0,09	4,8±0,07	>0,05	4,9±0,13	5,5±0,12	<0,01	4,9±0,09	5±0,08	>0,05
КСРЛЖ, см	3,7±0,08	3,5±0,08	<0,05	3,6±0,11	4,1±0,02	<0,01	3,5±0,08	3,8±0,08	=0,01
КДОЛЖ, мл	119,4±4,8	119,9±3	>0,05	109,8±3,3	126,9±3,7	<0,05	98,5±2,8	126,4±4	<0,001
КСОЛЖ, мл	54,7±3,2	54,6±3,8	>0,05	55,6±3,2	56,1±4,3	>0,05	49,8±2,5	61,4±4,5	<0,001
УО, мл	60±2,4	59±3,6	>0,05	47±2,7	71±3,1	<0,001	49±2,1	65±1,9	<0,001
ФВ%	54,7±1,2	59,6±1,3	=0,01	50,5±1,3	56,3±1	<0,01	50,9±1,4	50,1±1,3	>0,05

Сокращения: КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объём, КСО – конечно-систолический объём, УО – ударный объём, ФВ – фракция выброса.

Материал и методы

В исследование включены 60 больных ОИМпСТ до 6 часов от начала заболевания, из них 56 мужчин и 4 женщины со средним индексом массы тела 27,4±2,9. Средний возраст больных составил 48,9±2 года.

Критериями исключения стали пациенты, ранее перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, с атеросклерозом периферических артерий, имплантацией постоянного кардиостимулятора, постоянной формой фибрилляции предсердий, сахарным диабетом, ожирением III–IV степени.

Все больные разделены на 3 группы: в первую группу вошли 22 больных с ОИМпСТ, которым в течение первых 6 часов была выполнена первичная эндоваскулярная процедура (ангиопластика и стентирование); во вторую группу отобраны 22 больных с ОИМпСТ, которым выполнено отсроченное стентирование ИОА после эффективной ТЛТ в течение 24 часов от начала острого инфаркта миокарда при выявлении на контрольной коронароангиографии субокклюзирующего поражения ИОА; и, наконец, в третью группу вошли 16 больных с ОИМпСТ, которым была выполнена только ТЛТ в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда с положительным эффектом, без последующего эндоваскулярного вмешательства.

Эффективность восстановления коронарного кровотока оценивалась по степени регресса сегмента ST к изолинии в отведении с максимальным подъёмом к 7 суткам течения инфаркта миокарда с помощью электрокардиографического (ЭКГ) метода и по данным коронароангиографии с использованием шкалы, предложенные в исследовании TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction).

Всем больным проведено доплерэхокардиографическое исследование с оценкой диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), представляющей собой сложный процесс расслабления ЛЖ.

Для её оценки использовалось соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ (E/A), IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ (2-я фаза диастолы), DT – время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (4-я фаза диастолы).

Как известно, различают три типа диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. 1 тип – замедление релаксации ЛЖ – не сопровождается увеличением конечно – диастолического давления (КДД) ЛЖ и левого предсердия (ЛП), чаще всего встречается при хронической и острой ишемии миокарда. При прогрессировании нарушений внутрисердечной гемодинамики и с ростом КДД в ЛЖ и в ЛП формируется 2 тип – «псевдонормализация» – диастолического наполнения ЛЖ. Данный тип является переходным к 3 типу диастолической дисфункции ЛЖ – «рестриктивному», так как сопровождается дальнейшим ростом КДД ЛЖ и ЛП. Рестриктивный тип наблюдается при застойной недостаточности кровообращения, рестриктивной кардиомиопатии и является прогностически неблагоприятным [11].

Анализ динамики изменения линейных и объёмных параметров ЛЖ в исследовании производился в «В» – режиме, фракция выброса ЛЖ рассчитывалась по методу дисков Симпсона, сегментарная сократимость миокарда оценивалась с помощью вычисления индекса нарушения сегментарной сократимости миокарда ЛЖ (ИНССМ) на 1 и 7 сутки после восстановления коронарного кровотока.

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием t- критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали отклонения при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Как видно из представленного рисунка 1, к 7 суткам течения ОИМп СТ регресс сегмента ST к изолинии в I, II и III группах пациентов соответствовал

Таблица 2

Динамика параметров диастолической функции миокарда левого желудочка

Параметры	I группа M±m		p1	II группа M±m		p2	III группа M±m		p3
	1 сутки	7 сутки		1 сутки	7 сутки		1 сутки	7 сутки	
E/A	0,9±0,05	1,4±0,08	<0,001	1,1±0,06	1,2±0,05	>0,05	1±0,05	1,7±0,2	<0,01
DT, мс	177±8,4	182±8,9	>0,05	133±11	127±6,5	>0,05	131±11,9	131±4,9	>0,05
IVRT, мс	76,5±4,6	84,3±5,4	>0,05	93,3±5,8	99,9±6,5	>0,05	105±8,9	76,9±4,5	<0,05
ИН ССМ	1,2±0,04	1,1±0,03	=0,001	1,2±0,17	1,1±0,02	>0,05	1,6±0,04	1,2±0,04	<0,001

Сокращение: ИНССМ – индекс нарушения сегментарной сократимости миокарда.

89%, 83% и 79% от исходной элевации ($p < 0,001$) При этом процентное соотношение регресса сегмента ST соответствовало степени восстановленного кровотока по данным коронарографии. Так, если в I и II группе больных выявлено полное восстановление коронарного кровотока – TIMI3, то в III группе – частичное – с медленным заполнением коронарного русла контрастным веществом – TIMI2.

По данным сравнительного анализа полученных результатов эхокардиографического исследования (табл. 1), на 1 и 7 сутки после первичного стентирования ИОА в I группе больных показатели конечно – диастолического (КДО), конечно-систолического (КСО) и ударного объёмов (УО) ЛЖ не претерпевали статистически значимых изменений ($p > 0,05$). Исключение составил только конечно-систолический размер ЛЖ (КСР), который достоверно уменьшался к 7 суткам ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении амплитуды сокращения стенок ЛЖ сразу после восстановления коронарного кровотока эндоваскулярным методом. Во II группе пациентов, наоборот, к 7 суткам течения ИМ отмечено достоверное увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ (КДР), КСР ЛЖ ($p < 0,01$), КДО ЛЖ ($p < 0,05$), УО ($p < 0,001$), кроме КСО ЛЖ ($p > 0,05$) по сравнению с первой группой. В III группе больных после ТЛТ выявлено достоверное увеличение КСР ЛЖ ($p < 0,01$), КДО, КСО ЛЖ, УО ($p < 0,001$) к 7 суткам ИМ, однако КДР ЛЖ не претерпевал достоверных изменений ($p > 0,05$). Снижение фракции выброса (ФВ) ниже физиологической нормы к концу 1 суток отмечено во II и III группах пациентов. На 7 сутки течения ИМ в I и II группах отмечался достоверный рост ФВ – на 6% от исходной ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Показатель ФВ в III группе оставался неизменно пониженным ($p > 0,05$) с 1 по 7 сутки течения ИМ.

На 1 сутки течения ОИМ в I группе пациентов (табл. 2) развивался наиболее благоприятный I тип диастолической дисфункции ЛЖ ($E/A = 0,9 \pm 0,05$). Тогда как во II ($E/A = 1,1 \pm 0,06$) и III ($E/A = 1,1 \pm 0,05$) группах уже к концу первых суток инфаркта миокарда, несмотря на эффективную ТЛТ, формирова-

лась псевдонормализация диастолического наполнения ЛЖ (2 тип). На 7 сутки исследования в I ($E/A = 1,4 \pm 0,08$, $p < 0,001$) и во II ($E/A = 1,2 \pm 0,05$, $p > 0,05$) группах пациентов также регистрировалась псевдонормализация диастолического наполнения ЛЖ, что, вероятно, связано с рутинным назначением всем больным со 2 суток лечения β -блокаторов, и только в III группе больных к 7 суткам течения ИМ выявлено нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по рестриктивному типу ($E/A = 1,7 \pm 0,2$, $p < 0,01$).

Время изоволюметрического расслабления в III группе больных достоверно снижалось уже к 7 суткам течения ИМ (IVRT 1 суток = $105 \pm 8,9$, IVRT 7 суток = $76,9 \pm 4,5$, $p < 0,05$), тогда как в I и II группе больных изменения были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Время замедления раннего диастолического наполнения (DT) во всех группах больных на 7 сутки ИМ не претерпевали достоверных изменений ($p > 0,05$, $p > 0,05$, $p > 0,05$) Индекс нарушения сегментарной сократимости ЛЖ (ИНССЛЖ) достоверно снижался к 7 суткам инфаркта миокарда только в I и III группе больных ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p > 0,05$). При этом ИНССМ ЛЖ I группы оказался идентичным ИНССМ ЛЖ II группы как в первые сутки, так и на 7 сутки течения инфаркта миокарда, но максимально приближен к норме

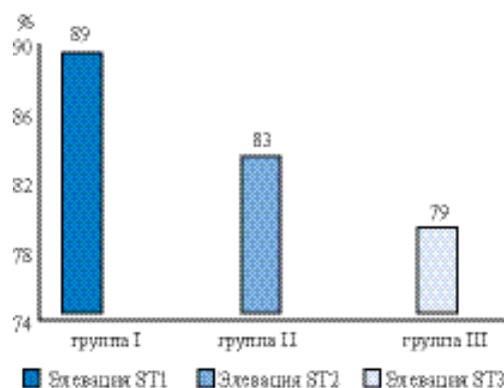


Рис. 1. Сравнение степени снижения сегмента ST от исходной элевации после первичного эндоваскулярного вмешательства, тромболитической терапии и комбинированного лечения.

(равной 1,0), чего нельзя сказать о ИНССМ ЛЖ III группы, который значительно снижается уже к 1 суткам ИМ, но также достоверно возрастает к 7 суткам, как и в I группе больных ($p < 0,001$, $p1 = 0,001$).

Таким образом, первичное стентирование ИОА в I группе больных позволило максимально сохранить сократительную способность миокарда как в остром, так и в подостром периоде течения инфаркта миокарда. Во II группе больных, несмотря на эффективную ТЛТ и последующее эндоваскулярное вмешательство в течение первых суток от начала заболевания, к 7 суткам формировались первые признаки раннего патологического ремоделирования ЛЖ в виде увеличения КСР и КДР ЛЖ, УО и КДО ЛЖ. При этом, к концу 1 суток инфаркта миокарда отмечалось развитие псевдонормализации диастолического наполнения ЛЖ. Для пациентов III группы, помимо увеличения КСО, КДО, УО ЛЖ, КСР ЛЖ и исходно наиболее высокого показателя ИНССМ ЛЖ, характерно формирование прогностически неблагоприятного в отношении развития патологического ремоделирования ЛЖ и сердечной недостаточности рестриктивного типа диастолической дисфункции ЛЖ, а также стойкое снижение ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами I и II групп.

Процентное соотношение степени регресса сегмента ST к изолинии, дилатация полостей сердца, снижение фракции выброса ЛЖ, высокий ИНССМ ЛЖ, ранняя псевдонормализация диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, уменьшение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ и последующее нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ по рестриктивному типу в подостром периоде инфаркта миокарда, могут служить неза-

висимыми прогностически неблагоприятными критериями развития раннего патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

Заключение

Первичное стентирование инфаркт-ответственной артерии у больных с ОИМпСТ позволяет максимально предупредить развитие раннего патологического ремоделирования ЛЖ как в остром, так и в подостром периоде течения инфаркта миокарда.

Отсроченная эндоваскулярная процедура в срок от 6 до 24 часов после завершения эффективной тромболитической терапии позволила дополнительно обеспечить улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики к 7 суткам течения инфаркта миокарда.

Несмотря на эффективную ТЛТ и даже последующее эндоваскулярное вмешательство в течение первых суток от начала заболевания, к 7 суткам формируются первые признаки раннего патологического ремоделирования ЛЖ в виде увеличения конечно-систолического и конечно-диастолического размеров ЛЖ сердца, ударного и конечно-диастолического объёмов ЛЖ, а также развитие псевдонормализации диастолического наполнения ЛЖ уже к концу 1 суток инфаркта миокарда.

Больные с эффективной ТЛТ без последующего эндоваскулярного вмешательства в течение 24 часов от начала ангинозного приступа имеют неблагоприятный прогноз в развитии раннего патологического ремоделирования ЛЖ и сердечной недостаточности, что подтверждается формированием рестриктивного типа диастолической дисфункции ЛЖ и характерным статистически значимым уменьшением времени изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ.

Литература

- Merculov E.V., Samko A.N. Application of percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Bolezni srca i sudova* 2009; 1:39–45. Russian (Меркулов Е.В., Самко А.Н. Применение чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме с подъёмом сегмента ST. *Болезни сердца и сосудов* 2009; 1:39–45).
- The PCAT Collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow-up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145:47–57.
- Grzybowski M, Clements EA, Parsons L et al. Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy. *JAMA* 2003; 290:1891–8.
- Gibson C. M, Karha J., Murphy S.A. et al. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis In Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:7–16.
- Dalby M., Bouzamondo A., Lechat P. et al. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108:1809–14.
- Nielsen P.H., Maeng M., Busk M. et al. Primary angioplasty versus fibrinolysis in acute myocardial infarction: long term follow-up in the danish acute myocardial infarction 2 trial. *Circulation* 2010; 121 (13):1484–91.
- Topol E.J., Neuman F.-J., Montalescot G. A preferred reperfusion Strategy for Acute Myocardial Infarction. *J. Amer. Coll. Cardiol* 2003; 42, 11:1886–9.
- Ioseliani A.G., Rogan S.V., Elkis I.S. et al. Combination of endovascular procedures and prehospital systemic thrombolytic therapy in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Cardiology* 2005; 3:4–9. Russian (Иоселиани А.Г., Роган С.В., Элькис И.С. и др. Комбинация эндоваскулярных процедур и догоспитальной системной тромболитической терапии при лечении больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология* 2005; 3:4–9).
- Rogan S.V., Semitko S.P., Kononov A.V. et. al. Longterm results of stenting of the infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Interventional Cardiology* 2008; 14:61. Russian (Роган С.В., Семитко С.П., Кононов А.В. и др. Отдалённые результаты стентирования инфаркт-ответственной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Международный журнал интервенционной кардиологии* 2008; 14:61).
- Semitko S.P., Chernyshov I.E., Ioseliani D.G. Left ventricular function in patients with acute myocardial infarction after reperfusion therapy. In the collection *Early phased restoration of the blood supply to the heart and improve the immediate and medium-term prognosis in patients with acute myocardial infarction*. Moscow. Dep. of health, 2009. p 26–28. Russian (Семитко С.П., Чернышов И.Е., Иоселиани Д.Г. Функция левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда после реперфузионной терапии. В сборнике «Раннее поэтапное восстановление нарушенного кровоснабжения сердца и улучшение ближайшего и средне-отдалённого прогноза у больных острым инфарктом миокарда». М. ДЗ: 2009. с. 26–28).
- Janashia P.H., Krylova N.S. Basic echocardiography for therapists and cardiologists. Textbook. Moscow: GOU VPO RGMU, 2009. p 40–44. Russian (Джанашия П.Х. Крылова Н.С. Основы эхокардиографии для терапевтов и кардиологов. Учебное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ, 2009. с 40–44).

Effects of endovascular intervention vs. thrombolysis on intracardiac hemodynamics and left ventricular remodelling in acute myocardial infarction

Makoeva M.Kh., Semitko S.P., Avtandilov A.G.

Aim. To assess the dynamics of myocardial contractility, geometry, and diastolic function in patients with acute myocardial infarction (AMI) after endovascular intervention vs. thrombolysis.

Material and methods. In total, 60 patients (mean age 48,9±2 years) with AMI and ST segment elevation (STEMI) were examined within the first 6 hours from the AMI onset. All participants were divided into three groups: Group I – 22 patients with primary stenting; Group II – 22 patients with the stenting within 24 hours after successful thrombolysis; and Group III – 16 patients with effective thrombolysis and no endovascular intervention. At Day 1 and 7, all participants underwent Doppler echocardiography with the assessment of left ventricular (LV) diastolic function, LV size and volume parameters, total and segmental myocardial contractility (biplane Simpson's method).

Results. According to the comparative analysis results, LV volume parameters did not deteriorate substantially only in Group I. By Day 7, Group III demonstrated a

restrictive type of LV diastolic dysfunction, persistent reduction of ejection fraction, and more pronounced disturbances of local LV contractility, compared to Groups I and II.

Conclusion. In STEMI patients, primary stenting of the infarct-related artery more effectively prevents early pathological LV remodelling, compared to successful thrombolysis or post-thrombolysis endovascular intervention.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 25-29

Key words: acute myocardial infarction, endovascular intervention, remodelling.

Russian Medical Academy of Post-diploma Education; City Clinical Hospital No. 81, Moscow, Russia.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗНАЧЕНИЙ ОБЪЕМОВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ВИЗУАЛИЗАЦИИ

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 определялся 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±2,7%, в группе сравнения – 2,9±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 ($p<0,005$, $r=0,48$).

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, 5 (97): 30-33

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

ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ФВ Фракция выброса, КТ – компьютерная томография, ВГ – вентрикулография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭхоКГ – эхокардиография, 2D ЭхоКГ – эхокардиография в двухмерном режиме, 3D ЭхоКГ – эхокардиография в трехмерном режиме в реальном времени, Me – медиана, me – стандартное отклонение.

Рукопись получена 14.06.2012

Принята к публикации 10.09.2012

Нарушение систолической функции признано сегодня одним из важных факторов, влияющих на прогноз и смертность больных инфарктом миокарда (ИМ). Наиболее известные и широко применяемые параметры систолической функции – такие, как ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ) рассчитываются на основании значений объемов левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу. Поэтому корректное определение объемов ЛЖ в различные фазы сердечного цикла является важным этапом в обследовании больного ИМ [1, 2].

Для измерения объемов ЛЖ сегодня можно использовать целый ряд технологий. Это методики, использующие ионизирующее излучение: вентрикулография (ВГ), компьютерная томография (КТ), накопление радионуклеидных веществ (позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия), магнитно-резонансная томография (МРТ) и традиционная методика с использованием ультразвука – эхокардиография (ЭхоКГ) [3].

Каждая из технологий обладает не только определенными преимуществами, но и имеет ряд ограничен-

ний. Как результаты данных методик коррелируют между собой и с данными рутинной ЭхоКГ, широко используемой в клинической практике? Какие возможности появляются при использовании новых ультразвуковых технологий – таких, как трехмерная эхокардиография в реальном времени? Это является сегодня актуальной проблемой и широко обсуждается в печати [4–6].

Представлен целый ряд работ, посвященных сопоставлению результатов 2D ЭхоКГ и 3D ЭхоКГ с результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ), являющейся «золотым стандартом» в определении объемов левого желудочка [7–9]. Но число работ, посвященных сравнению данных новых методов ультразвукового исследования с результатами КТ и ВГ невелико. Малоизученными остаются характер изменения объемов и точность их измерений в группе больных, где эти результаты особенно важны – у пациентов с ИМ.

Целью настоящего исследования было сопоставление значений конечно-систолического (КСО) и конечно-диастолического (КДО) объемов ЛЖ, рас-

считанных с применением различных технологий: КТ, ВГ и различных режимов ЭхоКГ (трехмерной и двухмерной визуализации).

Материалы и методы

Обследовано 65 пациентов (41 мужчина и 24 женщины) с диагнозом ОИМ. Возраст пациентов составил 52 ± 21 лет.

Всем пациентам были проведены стандартные исследования: общеклинические лабораторные исследования, включающие определение ферментов (КФК МВ, ЛДГ, АСТ, АСТ), количественный и качественный анализ тропонина, липидограмму; электрокардиография в 12 стандартных отведениях.

ЭхоКГ выполнялась на аппарате IE 33 (Philips) с использованием матричного датчика X-3.1 по стандартной методике, рекомендованной Американской Ассоциацией Эхокардиографии (ASE). Использовались следующие проекции: по длинной и короткой осям на различных уровнях: митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки; в апикальной – 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 в режиме «Full Volume» с последующей обработкой данных при помощи программного обеспечения Qlab 3DQ Advanced (Philips).

Многопроекционная селективная коронарография выполнялась на ангиографическом комплексе (Siemens), с использованием программного обеспечения АСОМ.РС Lite 2.0. Оценивали локализацию, протяженность и степень стеноза венечных артерий. На ВГ анализировали регионарную сократительную функцию, линейные и объемные размеры полостей ЛЖ, рассчитывался УО и ВФ.

Таблица 1

Значение показателей КДО и КСО

	Me±m	Me±m
2D ЭхоКГ	92,±14,7* (87–99)	46,1±12,8** (38–49)
3D ЭхоКГ	99,0±14,3*** (94–106)	49,6±13,6 (40–55)
Компьютерная томография	101,0±14,7 (95–108)	49,0±13,7 (40–50)
Вентрикулография	103,5±15,1 (98–110)	55,0±13,7 (48–56)

Примечание: *достоверное различие между 2D и КТ ($p=0,0003$), ** достоверное различие между 2D и ВГ ($p<0,0005$), *** достоверное различие между 3D и ВГ ($p<0,05$).

КТ была проведена на мультиспиральном 16-срезовом компьютерном томографе Brilliance СТ (Philips), с использованием рентгенконтрастного вещества (Omnipaque). Полученное изображение обрабатывалось с использованием пакета просмотра кардиологических исследований. Анализировали общую и региональную функции ЛЖ, определяли объемы ЛЖ в систолу и диастолу, ФВ, сокращение различных сегментов миокарда.

В исследование не включены больные с неудовлетворительной визуализацией сердца, с ХСН II 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 негауссовским распределением представлены в виде медианы (Me) и процентилей (25-й и 75-й

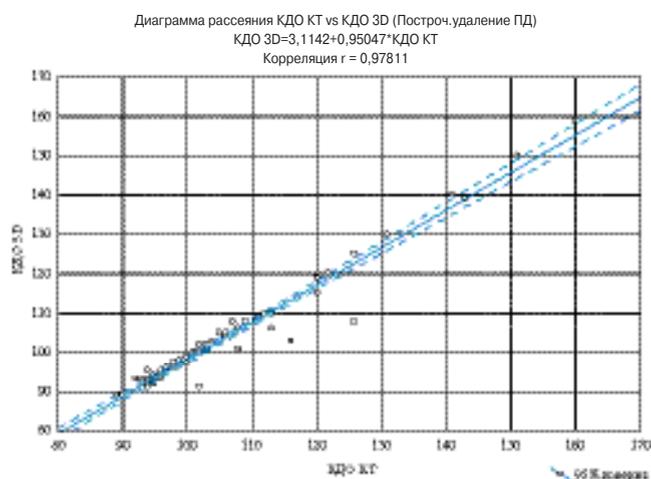


Рис. 1. Диаграмма рассеяния значений КДО ЭхоКГ и КТ.

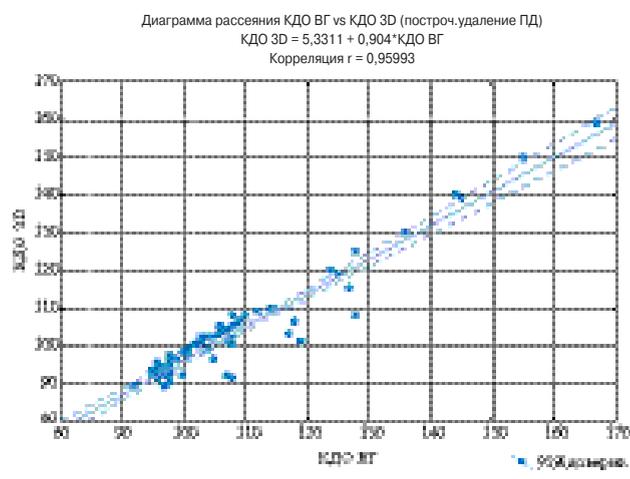


Рис. 2. Диаграмма рассеяния значений КДО ЭхоКГ и ВГ.

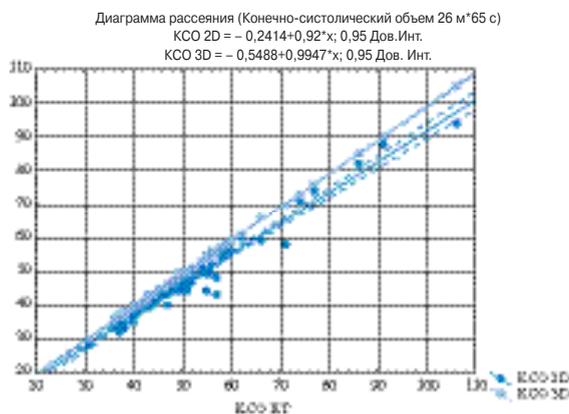


Рис. 3. Диаграмма рассеяния значений КСО ЭхоКГ и КТ.

процентиль). 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

Во время исследования были установлены следующие значения объемов ЛЖ (мл) (табл. 1).

Получена достоверная разница между значениями КДО в 2D ЭхоКГ и КТ ($p=0,0003$). Значения КДО 3D ЭхоКГ и КТ достоверно не различались ($p=0,4$) (рис. 1).

Получена достоверная разница значений КДО 2D ЭхоКГ, 3D ЭхоКГ и ВГ ($p=0,000007$ и $p < 0,05$). Между значениями КТ и ВГ достоверного различия не получено ($p=0,26$) (рис. 2).

Отмечена высокая корреляция между значениями 3D ЭхоКГ и ВГ и 3D ЭхоКГ и КТ.

Результаты КСО для КТ и 2D достоверно различны ($p < 0,05$). Для 3D ЭхоКГ и КТ показатели КСО достоверно не различались ($p=0,7$) (рис. 3).

В сравнении с ВГ достоверное различие КСО получено для 2D ЭхоКГ и 3D ЭхоКГ ($p=0,00003$ и $p=0,007$). Также достоверными были различия в результатах КСО КТ и ВГ ($p=0,001$).

Представленные данные свидетельствуют о более высокой корреляции значений, полученных с применением трехмерной визуализации со значениями инвазивной методики и в большей степени – с результатами КТ. В отличие от результатов трехмерной эхокардиографии, данные стандартного двухмерного исследования имели достоверное различие с результатами КТ, что объясняется целым рядом допущений при расчетах объемов в двухмерном режиме и увеличением погрешности в случае сложной геометрической формы ЛЖ, как это может быть при ИМ.

Высокая корреляция установлена между данными

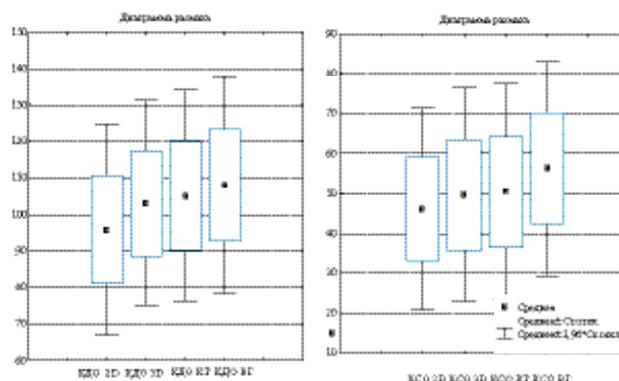


Рис. 4. Диаграмма размаха значений КДО и КСО.

КДО и КСО в режиме 3D ЭхоКГ и данными компьютерной томографии ($r=0,99$ и $r=0,98$). Данный факт можно объяснить отсутствием геометрических допущений при оценке объемов камер сердца в трехмерном режиме, улучшением визуализации верхушки благодаря возможности расширения угла сканирования. Важным представляется тот факт, что для измерения объемов при КТ используются те же позиции, что и в эхокардиографическом исследовании (так называемый режим «Echo View»).

При проведении КТ применяют контрастное вещество, которое позволяет наиболее точно определить границу эндокарда и получить наиболее приближенное к реальности значение объемов ЛЖ и в дальнейшем рассчитать ФВ [9]. Но преимуществами использования контрастного вещества одновременно являются и препятствия к его широкому использованию, учитывая его высокую стоимость, и делают невозможным его использование у пациентов с аллергической реакцией на йодсодержащие вещества, проявлениями почечной недостаточности.

Наиболее высокие значения объемов левого желудочка были получены при использовании ВГ (рис. 4).

Заключение

Полученные значения объемов имели достоверное различие с результатами ультразвукового исследования и превышали значения объемов КТ. Возможно, данный факт обусловлен тем, что расчеты в представленных технологиях проводятся в различных плоскостях. При ВГ проводится двухпроекционная оценка: в правой передней косой проекции и левой косой проекции, тогда как проекции при КТ и ЭхоКГ совпадают. Необходимо учитывать тот факт, что электронно-оптический преобразователь, используемый при ВГ, увеличивает контуры левого желудочка.

Главной проблемой в корректном определении объема является точное определение границы «эндокард-кровь» [10–13]. Технологии, использующие

контрастное вещество, с одной стороны успешно справляются с данной проблемой, с другой стороны, из-за неправильной идентификации трабекул получаются завышенные значения. Остается проблемой правильное отображение сердца в четырехкамерной позиции при трансторакальном исследовании [14, 15]. Происходит искажение и укорочение изображения по длинной оси. Наиболее значимо данная проблема проявляется в двухмерном эхокардиографическом режиме.

Как показали приведенные данные, 3D ЭхоКГ позволяет получить объективное и точное представление об объемах левого желудочка в различные фазы сердечного цикла. Полученные показатели были сравнимы со значениями, определяемыми при использовании КТ, и превосходили по точности результаты традиционных методик. В то же время определение объемов ЛЖ в режиме 3D ЭхоКГ, в отличие от КТ, более доступно и приемлемо для многократного динамического наблюдения пациентов с ИМ.

Литература

1. Camm J., Lüscher T., Serruys P. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine second edition. M. of.: GEOTAR-Media, 2011; p. 82–93. Russian (Кэм Д., Люшер Т.Ф., Серриус П. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с 82–93).
2. Ciampi Q., Villari B. Role of echocardiography in diagnosis and risk stratification in heart failure with left ventricular systolic dysfunction *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5:34.
3. Belenkov Yu. N. Thernovoy S. K. The function diagnostics of cardiovascular diseases. M.: GEOTAR-media 2007; p. 355–412. Russian (Беленков Ю.Н. Терновой С.К. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа 2007; с. 355–412).
4. 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.
5. 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.
6. Alonso L. Hari P., Pidlaon P. Acute myocarditis: can novel echocardiographic techniques assist with diagnosis? *European Journal of Echocardiography* 2010; 11 (3):125–30.
7. 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 *J. Am J Cardiol* 2007; Feb. 1: 99–101.
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: 572–78.
9. De Castro S., Faletra F., Di Angelantonio 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.
10. Costa R., Reiber J. et al. Cardiovascular imaging 2010 in the International Journal of Cardiovascular Imaging *J Cardiovasc Imaging* 2011; March 27 (3): 309–19.
11. Jenkins C., Chan J., Hanekom L., Marwick T. H. Accuracy and feasibility of online 3-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19 (9):1119–28.
12. 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.
13. Sugeng L., Mor-Avi V., Lang R. M. Three-dimensional echocardiography: coming of age. *Heart* 2008; 94:1123–5.
14. Leung K., Bosch J. G. Automated border detection in three-dimensional echocardiography: principles and promises. *European Journal of Echocardiography* 2010; 11 (2):97–1084.
15. 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.

Comparative analysis of left ventricular volume parameters by visualisation method 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 oedema, 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, 5 (97): 30-33

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

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

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЭРОЗИЙ И ЯЗВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, И ЗНАЧЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ИХ ГЕНЕЗЕ

Осадчий В. А., Сергеев А. Н., Рассказова Ю. В., Буканова Т. Ю.

Цель. Определить клинические и морфологические особенности эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при нестабильной стенокардии, выяснить значение нарушений секреторной функции желудка, микроциркуляции и гемостаза в их развитии.

Материал и методы. Обследовано 82 больных нестабильной стенокардией с гастродуоденальными эрозиями и язвами, которые выявлялись по данным общеклинического и эндоскопического исследования. Методиками, адаптированными к изучаемой патологии, оценивали состояние желудочной секреции, терминального кровотока в тканях гастродуоденальной зоны, системной микроциркуляции и гемостаза.

Результаты. Установлено, что у 73,2% больных нестабильной стенокардией выявлялись острые эрозии, у 11,0% – острые язвы и у 15,8% – рецидив язвенной болезни. По клиническим данным, острые эрозии проявлялись преимущественно разнообразными диспепсическими расстройствами, реже – неотчетливыми болями в эпигастрии, отмечавшимися в первые несколько суток лечения. Клинику острых язв определяли нерезко выраженные абдоминальные боли и нередко преобладавшие над ними симптомы желудочной диспепсии, которые постепенно становились менее выраженными и исчезали. Рецидив язвенной болезни, как правило, сопровождался сочетанием умеренных абдоминальных болей часто с потерей суточного ритма, присущего гастродуоденальной локализации язв и диспепсических расстройств, носивших стойкий характер и нередко сохранявшихся к исходу 2-й недели лечения. Симптомы в основном немассивных гастродуоденальных кровотечений выявлялись у 33,3% больных нестабильной стенокардией с острыми язвами, у 11,8% – с острыми эрозиями и у 7,7% – с рецидивом язвенной болезни. Гастродуоденальные эрозии и язвы при нестабильной стенокардии возникали на фоне повышенной активности кислотно-пептического фактора, снижения слизиобразования и очаговых расстройств терминального кровотока в тканях желудка и двенадцатиперстной кишки, которые имели генерализи-

рованный характер и укладывались в проявления 1–2 стадии тромбогеморрагического синдрома.

Заключение. Гастродуоденальные эрозии и язвы у больных нестабильной стенокардией имеют ряд морфологических, клинических и патогенетических особенностей, которые следует рассматривать в качестве критериев их своевременной диагностики и выбора медикаментозной терапии.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 34-39

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, гастродуоденальные эрозии и язвы, клинические признаки, нарушения желудочной секреции, микроциркуляторные расстройства, изменения гемостаза.

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» МЗ и СР РФ, Тверь, Россия

Осадчий В. А. – профессор кафедры факультетской терапии, Сергеев А. Н. – аспирант кафедры факультетской терапии, Рассказова Ю. В. – аспирант кафедры факультетской терапии, Буканова Т. Ю.* – аспирант кафедры факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tais87@list.ru

АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время, ДК – двенадцатиперстная кишка, МНО – международное нормализованное отношение, НС – нестабильная стенокардия, ПТИ – протромбиновый индекс, РКФМ – растворимые комплексы фибрин-мономеров, ТВ – тромбиновое время, ФПК – фибриноген плазмы крови, ЯБ – язвенная болезнь.

Рукопись получена 02.03.2012

Принята к публикации 10.09.2012

Нестабильная стенокардия (НС) – одна из наиболее распространенных форм ишемической болезни сердца, которая существенно ухудшает качество жизни больных и может приводить к развитию инфаркта миокарда [1, 2]. В 5,8–14,6% случаев ей сопутствуют гастродуоденальные эрозии и язвы [3, 4]. Патологический процесс в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДК) нередко является причиной кровотечений, которые существенно ухудшают состояние пациентов и могут привести к летальному исходу [5, 6].

При этом, сведения о клинических проявлениях эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при НС разноречивы. По данным Крылова Н. Н. [7], их ведущим признаком являются нерезко выраженные, тупые или тянущие боли в эпигастрии или правом подреберье. Однако Звенигородская Л. А. [8], Aabakken L. [9], часто выявляли атипичную локализацию болей в левой половине грудной клетки, левом подреберье с иррадиацией в околопупочную или поясничную область. Тверитнева Л. Ф. [10], De Caestecker J. [11], напротив, отмечают, что наиболее распространенным признаком эрозий и язв при нестабильном тече-

нии ишемической болезни сердца являются проявления желудочной диспепсии или гастродуоденальных кровотечений.

Основой патологического процесса в гастродуоденальной зоне при нестабильном течении ишемической болезни сердца считаются расстройства терминального кровотока, повышение активности кислотно-пептического фактора, снижение резистентности слизистобикарбонатного барьера [12, 13]. Однако, роль этих факторов в развитии гастродуоденальных эрозий и язв при НС изучена недостаточно и требует дальнейшего уточнения.

Учитывая изложенное, целью настоящего исследования стало изучение клинических и морфологических особенностей гастродуоденальных эрозий и язв при НС, выяснение роли нарушений секреторной функции желудка, микроциркуляции и гемостаза в их развитии.

Материал и методы

Обследовано 82 больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами, лечившихся в кардиологическом отделении МУЗ «Городская клиническая больница ско-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатели	Больные стенокардией с гастродуоденальными эрозиями и язвами			
	Прогрессирующей (n=65)		Впервые возникшей (n=17)	
	абс.	%	абс.	%
Пол: – мужчины	43	66,2	11	64,7
– женщины	22	33,8	6	35,3
Средний возраст, лет	61,51±1,27		49,18±2,57	
Недостаточность кровообращения:				
– I ф. к.	19	29,2	6	35,3
– II ф. к.	40	61,6	5	29,4
– III ф. к.	6	9,2		
Ассоциированная артериальная гипертензия	18	27,7	3	17,6
Крупноочаговый кардиосклероз	22	33,8	0	0
Прием ацетилсалициловой кислоты или других ульцерогенных препаратов	25	38,5	1	5,9

Таблица 2

Показатели функционального состояния желудка у больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами в различные сроки лечения (M±m)

Показатель	Здоровые (n=30)	Больные НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами (n=30)				p ₁
		1–5 сутки лечения	p	12–14 сутки лечения	p	
Ацидотест; ед. опт. пл.	0,25±0,01	0,35±0,01	<0,001	0,21±0,01	<0,05	<0,001
ППК; мг/л	65,23±1,21	98,90±3,24	<0,001	58,11±2,62	>0,1	<0,001
ГСК; мг/л	1620,0±36,2	1272,7±45,7	<0,001	1488,7±22,1	<0,01	<0,001
ФСК; мг/л	148,02±4,91	99,72±5,34	<0,001	116,74±6,11	<0,01	<0,05
ФМ; мг/сут	50,70±1,33	33,81±1,21	<0,001	37,58±1,58	<0,01	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различий со здоровыми, p₁ – с больными НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами в 1–5 сутки лечения.

Сокращения: ГСК – гекосы сыворотки крови, ППК – пепсиноген плазмы крови, ФМ – фукоза мочи, ФСК – фукоза сыворотки крови.

рой медицинской помощи» города Твери, и 30 здоровых лиц-добровольцев в возрасте от 18 до 32 лет для отработки собственных нормативов. Диагноз стенокардии и особенности ее течения устанавливались в соответствии с классификацией ВКНЦ АМН СССР (1984), согласно которой у 65 пациентов она была прогрессирующей, а у 17 – впервые возникшей (табл. 1). Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны выявлялись по результатам фиброгастродуоденоскопии. При наличии признаков кровотечения она выполнялась в экстренном порядке, а в остальных случаях – по стабилизации состояния больных с целью уточнения характера гастродуоденальной патологии и динамики ее проявлений под влиянием лечения. Критериями стабилизации состояния являлись: нормализация гемодинамических показателей, отсутствие приступов стенокардии в течение 5–7 суток и ишемических изменений электрокардиограммы по данным суточного мониторинга за 2–3 дня до исследования. За 10–15 минут до выполнения фиброгастродуоденоскопии больным назначался антиангинальный препарат в форме аэрозоля с учетом его эффективности в процессе предшествующего лечения. При выполнении премедикации

исключалось применение холинолитиков, вызывавших тахикардию и обладавших аритмогенным действием. Осложнений после эндоскопического исследования у обследованных нами больных не наблюдалось.

Все обследованные получали лечение, соответствовавшее тяжести НС. Учитывая наличие эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, исключалось применение антикоагулянтов и антиагрегантов, обладающих ульцерогенным действием. Дополнительно назначалась диета № 1, согласно рекомендациям Института питания РАМН и лекарственные средства в соответствии со стандартом Маастрихт (2005). У больных, имевших признаки кровотечений, при необходимости выполнялся эндоскопический гемостаз, а в комплекс медикаментозной терапии включались плазмозамещающие и гемостатические препараты, в первую очередь, снижающие фибринолитическую активность крови и проницаемость сосудистой стенки. В дальнейшем, по показаниям, проводилось лечение анемии.

Функции желудка, принимая во внимание тяжесть коронарной патологии, изучались неинвазивными, беззондовыми методиками. При этом о кислотообразующей функции желудка судили по показателю «Ацидо-

Таблица 3

Показатели микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве глаза у больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами в различные сроки лечения (M±m)

Микроциркуляторные индексы, баллы	Здоровые (n=30)	Больные НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами (n=30)				p ₁
		1–5 сутки лечения	p	12–14 сутки лечения	p	
ПМИ	0,05±0,06	1,83±0,13	<0,001	0,55±0,06	<0,001	<0,001
СМИ	1,75±0,18	8,7±0,31	<0,001	5,72±0,26	<0,001	<0,001
ВМИ	0,45±0,12	7,9±0,45	<0,001	3,67±0,26	<0,001	<0,001
ОМИ	2,25±0,24	18,47±0,53	<0,001	9,95±0,58	<0,001	<0,001

Примечание: p – показатель достоверности различий со здоровыми, p₁ – с больными НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами в 1–5 сутки лечения.

Сокращения: ВМИ – внутрисосудистый микроциркуляторный индекс, ОМИ – общий микроциркуляторный индекс, ПМИ – периваскулярный микроциркуляторный индекс, СМИ – сосудистый микроциркуляторный индекс.

теста», пепсиногенообразующей – по уровню пепсиногена плазмы крови, гастромукопротеидобразующей – по содержанию гексоз сыворотки крови, фукозы сыворотки крови и мочи. Расстройства терминального кровотока в слизистой оболочке желудка и ДК выявлялись в ходе микроскопии ее биоптатов из периульцерозной и перизерозивной зоны, окрашенных гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Состояние системной микроциркуляции устанавливалось методом конъюнктивальной биомикроскопии с оценкой выявленных изменений по качественно-количественной методике Волкова В.С. и соавт. [14]. Характер изменений системного гемостаза определялся постановкой коагулограммы. При этом, коагуляционная функция крови оценивалась по уровню фибриногена плазмы крови (ФПК), величине активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПИ) и международного нормализованного отношения (МНО), антикоагулянтная – по значению тромбоинового времени (ТВ), а признаки ее патологического внутрисосудистого свертывания – по наличию растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ).

Полученные данные обрабатывались статистически при помощи пакета программ Statistica 4.03. Значимой считали разницу при p≤0,05.

Результаты и обсуждение

Исследованиями установлено, что у 73,2% больных НС выявлялись острые эрозии, у 11,0% – острые язвы и у 15,8% – рецидив язвенной болезни (ЯБ).

Касаясь морфологических особенностей патологического процесса в гастродуоденальной зоне, следует отметить, что острые эрозии располагались преимущественно в антральном отделе желудка (51,7%), реже – в луковице ДК (15,0%). В 33,3% случаев наблюдалась сочетанная локализация дефектов в теле, антральном отделе желудка и луковице ДК. Эрозии были множественными, мелкими и нередко носили геморрагический характер. В 30,0% случаев в антральном отделе желудка и луковице ДК обнаружены белесые рубцы, связанные с предшествовавшими обострениями ульцерозного процесса.

Острые язвы у лиц, осмотренных по поводу гастродуоденальных кровотечений, обычно представляли собой плоские или глубокие, нередко множественные дефекты тканей тела или антрального отдела желудка, округлой или овальной формы, средних или больших размеров. В их дне определялись рыхлые темно-красные тромбы, а в содержимом желудка – примесь крови или «кофейной гущи». Вблизи дефектов и в удалении от них на фоне рыхлой бледно-розовой слизистой наблюдались множество эрозий и кровоизлияний. В динамике язвы трансформировались чаще в поверхностные дефекты полигональной формы, обычно средних размеров с фибринозными или фибринозно-геморрагическими налетами в дне. Слизистая в области язв оставалась отечной и неярко гиперемированной с отдельными эпителизирующимися эрозиями и геморрагиями.

Язвы при рецидиве ЯБ чаще располагались в основном в луковице ДК (69,2%), реже – в антральном отделе желудка (30,8%), были одиночными, имели щелевидную или полигональную форму. Сопутствующие им изменения слизистой оболочки, в отличие от острых язв, носили локальный характер и ограничивались периульцерозной зоной, в которой обнаруживались умеренно выраженные воспалительные явления, единичные эрозии и кровоизлияния. У всех больных определялись белесые рубцы, как следствие заживших ранее язв, в 38,5% случаев приводившие к деформации антрума или луковицы ДК.

По клиническим данным (рис. 1), острые эрозии в 1–5 сутки лечения в 53,3% случаев сопровождались неотчетливыми болями в эпигастральной области, которые носили тянущий, тупой или ноющий характер. У 83,3% больных отмечались диспепсические расстройства, обычно тошнота, отрыжка воздухом, кислым или съеденной пищей, нередко преобладавшие над нерезко выраженными абдоминальными болями или являвшиеся единственным признаком эрозивного процесса. При осмотре у 58,3% пациентов зафиксирована слабая болезненность в эпигастральной или околопупочной области, а у 15,0% – слабоположительный симптом Менделя. У 11,8% больных имелись признаки немас-

Таблица 4

Показатели гемостаза у больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами в различные сроки лечения ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые (n=10)	Больные НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами (n=18)				
		1–5 сутки лечения	p	12–14 сутки лечения	p	p ₁
АЧТВ, с	40,00±0,92	34,28±1,98	<0,05	33,71±1,077	<0,001	>0,2
ПТИ, %	90,20±1,85	102,2±4,05	<0,05	100,5±2,41	<0,001	>0,2
МНО	1,04±0,017	0,98±0,05	>0,2	0,97±0,02	<0,05	>0,2
ФПК, г/л	2,8±0,12	4,6±0,5	<0,02	3,0±0,25	>0,2	<0,01
ТВ, с	15,00±0,31	18,97±1,73	>0,1	18,52±0,58	<0,001	>0,2
РКФМ, г/л	0,23±0,024	1,01±0,21	<0,02	0,42±0,068	>0,05	<0,02

Примечание: p – показатель достоверности различий со здоровыми, p₁ – с больными НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами в 1–5 сутки лечения.

Сокращения: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, МНО – международное нормализованное отношение, ФПК – фибриноген плазмы крови, ТВ – тромбиновое время, РКФМ – растворимые комплексы фибрин-мономеров.

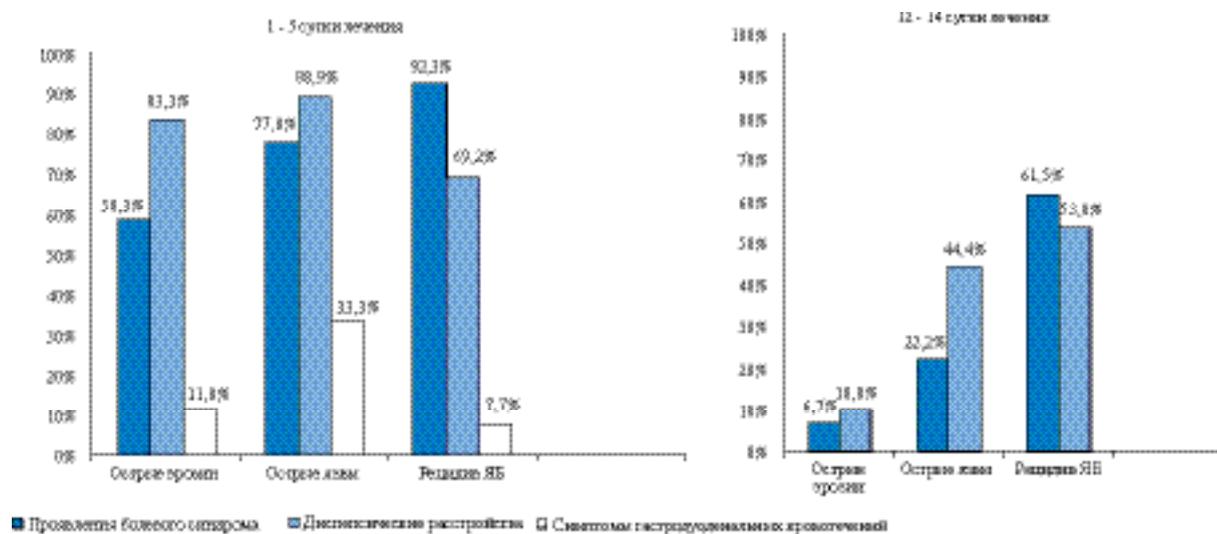


Рис. 1. Частота выявления клинических признаков гастродуоденальных эрозий и язв у больных НС в различные сроки лечения.

сивных желудочно-кишечных кровотечений. Эти симптомы в подавляющем большинстве случаев наблюдались в течение нескольких суток, а затем ликвидировались.

Ведущим признаком острых язв также являлись диспепсические расстройства в виде тошноты, рвоты, изжоги, отрыжки и вздутия живота (88,8%), появившиеся после еды или без четкой связи с приемом пищи. В большинстве случаев (77,7%) им сопутствовали не резко выраженные боли в эпигастрии, нередко с иррадиацией в за грудинную, прекардиальную или поясничную область, которые носили, в основном, ноющий характер и длились не более 15–20 минут. Примерно у трети пациентов проявления болевого и диспепсического синдрома сопровождались признаками гастродуоденальных кровотечений. В 11,1% случаев это был черный оформленный стул в виде «овечьего кала», а в 22,2% – черный дегтеобразный стул и рвота типа «кофейной гущи». Болезненность при пальпации в эпигастрии выявлялась у 88,8%, а положительный симптом Менделя – у 22,2% больных. На 12–14 сутки лечения число пациентов, имевших

клинические признаки поражения гастродуоденальной зоны, существенно уменьшилось, а доминировали среди них диспепсические расстройства (44,4%) в виде изжоги, отрыжки воздухом или съеденной пищей. Абдоминальные боли стали еще менее выраженными, продолжительными и сохранялись в 22,2% случаев, а неотчетливая пальпаторная болезненность в эпигастрии и слабopоложительный симптом Менделя – в 11,1% случаев.

Рецидиву ЯБ в 1–5 сутки лечения было присуще сочетание проявлений болевого (84,6%) и диспепсического синдрома (69,2%). Боли, как правило, локализовались в эпигастрии и (или) правом подреберье, имели тянущий, тупой или ноющий характер. Они расценивались, как умеренно выраженные и продолжались от 30 до 60 минут. У большинства пациентов отмечалась потеря суточного ритма, присущего антро-дуоденальной локализации язв. Диспепсические расстройства были представлены тошнотой, изжогой, отрыжкой кислым, воздухом или съеденной пищей, реже – однократной рвотой, появлявшейся после приема пищи или без четкой связи с ним. Неотчетливая или умеренная

пальпаторная болезненность в эпигастрии наблюдалась в 92,3%, а положительный симптом Менделя — в 38,5% случаев. Симптомы гастродуоденальных кровотечений, в виде черного оформленного стула имели место у 7,7% больных. Клинические признаки рецидива ЯБ, в отличие от симптомов острых эрозий и язв, сохранялись более длительно. Так, на 12–14 сутки лечения проявления диспепсического синдрома выявлялись у 53,8%, а болевого — у 61,5% больных. Однако, изжога, отрыжка и тошнота в эти сроки появлялись заметно реже, а интенсивность и продолжительность болей в динамике значительно уменьшилась. Болезненность при пальпации живота (61,5%) и симптом Менделя (23,1%) также стали менее выраженными и отмечались существенно реже.

Изучение функционального состояния желудка показало, что у больных НС с гастродуоденальными эрозиями и язвами в 1–5 сутки лечения отмечалось усиление секреции соляной кислоты и пепсиногена. Это отражалось (табл. 2) заметным ($p < 0,001$) повышением уровня мочевого экскреции индикатора кислотности и пепсиногена плазмы крови. Активация кислотно-пептического фактора сочеталась с ослаблением продукции гастромукопротеидов в виде отчетливого ($p < 0,001$) уменьшения содержания гексоз сыворотки крови, фукозы сыворотки крови и мочи. На 12–14 сутки лечения показатели кислотно-пептической активности значительно ($p < 0,001$) уменьшились и стали ниже нормативных. Содержание гексоз сыворотки крови, фукозы сыворотки крови и мочи в динамике увеличилось, но осталось достоверно ($p < 0,01$) меньшим, чем у здоровых лиц.

Нарушения функций желудка сопровождалось расстройствами терминального кровотока в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. Они характеризовались преимущественно умеренным расширением капилляров и венул, аневризматическими выпячиваниями и некоторым утолщением их стенок за счет фибриноидного и мукоидного набухания. Эти микрососуды были полнокровными со множеством эритроцитарных агрегатов и пристеночных микротромбов. По их периферии наблюдался умеренный или выраженный отек и множество мелких диапозезных кровоизлияний, обычно располагавшихся на уровне дна желез или в толще эпителиального пласта. Одновременно имело место небольшое расширение и микротромбоз единичных артериол. Выявленные изменения соответствовали тромбгеморрагическому варианту микроциркуляторных расстройств.

Нарушения микроциркуляции носили генерализованный характер и определялись при оценке конечного кровотока в бульбарной конъюнктиве глаза. В 1–5 сутки лечения они чаще всего проявлялись сужением артериол, извитостью капилляров, расши-

рением, микроаневризмами и меандровидной извитостью венул, появлением зон заустевания, стазом и агрегацией форменных элементов крови, микротромбозами, периваскулярным отеком и геморрагиями. Такие изменения отражались (табл. 3) существенным ($p < 0,001$) повышением значений парциальных и общего микроциркуляторных индексов по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц. Несмотря на заметное улучшение состояния терминального кровотока в динамике, на 12–14 сутки лечения, величина конъюнктивных индексов оставалась существенно ($p < 0,001$) выше нормы.

Изменениям микроциркуляции сопутствовали нарушения гемостаза, в 1–5 сутки лечения характеризовавшиеся усилением коагуляционного потенциала, ослаблением коагуляционной активности крови и появлением маркеров ее патологического внутрисосудистого свертывания. Это проявлялось (табл. 4) значительным ($p < 0,05$) снижением АЧТВ и некоторым ($p > 0,1$) снижением МНО, увеличением содержания ФПК и значения ПТИ. Одновременно имело место некоторое ($p > 0,1$) удлинение ТВ и достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня РКФМ. Выявленные гемостазиологические расстройства у 59,7% больных соответствовали 1-й стадии тромбгеморрагического синдрома — гиперкоагуляции, а у 13,4% больных — 2-й или коагулопатии потребления. В остальных 26,8% случаях определялось повышение коагуляционных свойств крови при отсутствии признаков патологического внутрисосудистого свертывания, что было характерно для тромбофилии. На 12–14 сутки лечения средние значения большинства показателей коагулограммы существенно не изменились. Однако, в динамике имело место достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания ФПК и РКФМ. При этом изменения коагулограммы, присущие гиперкоагуляции, отмечались в 26,8% случаев, а свойственные для коагулопатии потребления — в 19,5% случаев. У 19,5% пациентов сохранялись признаки тромбофилии. У 32,9% больных наблюдалась нормализация ее показателей, что было характерно для стадии восстановления.

Заключение

Сопоставляя полученные данные, следует констатировать, что НС сопутствуют преимущественно острые эрозии, реже — рецидив ЯБ или острые язвы. При этом, ведущим признаком острых эрозий являются диспепсические расстройства, преобладающие над неотчетливыми абдоминальными болями. В подавляющем большинстве случаев симптомы эрозивного процесса носят преходящий характер и быстро ликвидируются. Клинику рецидива ЯБ определяет сочетание умеренных болей в эпигастрии, часто теряющих суточный ритм, присущий гастродуоденальной локализации язв и проявлений желудоч-

ной диспепсии. Острые язвы у больных НС обычно дебютируют диспепсическими расстройствами, реже — признаками гастродуоденальных кровотечений. Проявления болевого синдрома у них отступают на второй план. Клиника язвенного процесса, в сравнении с острыми эрозиями, носит более стойкий характер и нередко сохраняется к исходу 2-й недели лечения.

Патогенетической основой возникновения гастродуоденальных эрозий и язв у больных НС являются очаговые расстройства терминального кровотока в тканях желудка и ДК по тромбгеморрагическому типу. Они связаны с системными нарушениями

микроциркуляции и гемостаза, обусловленными коронарной патологией и укладываются в проявления тромбгеморрагического синдрома. Формирование эрозивного и язвенного процесса происходит на фоне повышения активности кислото-пептического фактора и снижения продукции гастромукоидов, образующих слизисто-бикарбонатный барьер.

Полученные данные свидетельствуют о том, что гастродуоденальные эрозии и язвы при НС имеют ряд клинических, морфологических и патогенетических особенностей, которые можно рассматривать в качестве критериев диагностики и выбора способов их медикаментозной терапии.

Литература

- Pozdnyakov Yu. M., Volkov V. S. Angina pectoris. Moscow: Sinergia; 2006. Russian (Поздняков Ю. М., Волков В. С. Стенокардия. М.: Синергия; 2006).
- Oganov R. G., Fomina I. G. Heart diseases: Guide for Physicians. Moscow: Litterra; 2006. Russian (Оганов Р. Г., Фомина И. Г. Болезни сердца: Рук-тво для врачей. М.: Литтерра; 2006).
- Kuimov A. D., Krivosheev A. B., Hvan L. A. Clinical features of peptic ulcer disease associated with ischemic heart disease. *Eksp Klin Gastroenterol* 2004; 1:124. Russian (Куимов А. Д., Кривошеев А. Б., Хван Л. А. Клинические особенности язвенной болезни, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; 1:24).
- Pavlov O. N. The results of endoscopy of the upper gastrointestinal tract in patients with ischemic heart disease. *Eksp Klin Gastroenterol* 2010; 11:23–8. Russian (Павлов О. Н. Результаты эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта больных ишемической болезнью сердца. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2010; 11:23–8).
- Derry S., Loke Y. K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321 (7270):1183–7.
- Jick S. S., Kaye J. A., Vasilakis-Scaramozza C, et al. Validity of the General Practice Research Database. *Pharmacotherapy* 2003; 23:686–9.
- Krylov N. N. Upper gastrointestinal bleedings: causes, risk factors, diagnosis, treatment. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology and proctology* 2001; 2:76–87. Russian (Крылов Н. Н. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: причины, факторы риска, диагностика, лечение. *Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2001; 2:76–87).
- Zvenigorodskaya L. A. Clinical features and the role of HP in elderly patients with peptic ulcer. *Ross Med Zh* 2006; 1:1–4. Russian (Звенигородская Л. А. Клинические особен-
- ности и роль HP у пожилых больных с язвенной болезнью. *Русский медицинский журнал* 2006; 1:1–4).
- Aabakken L. Nonsteroidal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2001; 33:16–23.
- Tveritneva L. F. Issues of etiology and pathogenesis of acute ulceration of the stomach and duodenum in urgent situations. *Surgery* 2008; 3:74–6. Russian (Тверитнева Л. Ф. Вопросы этиопатогенеза острых изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки при неотложных состояниях. *Хирургия* 2008; 3:74–6).
- De Caestecker J. Upper Gastrointestinal Bleeding: Surgical Perspective. *Medicine from WebMD, Article Last Updated 2006, Apr.*; 11:89–91.
- Vertkin A. L., Frolova Yu. V., Adonina E. V., et al. Estimation of risk factors for gastrointestinal bleeding and medical care for patients with exacerbation of ischemic heart disease. *Pharmateca* 2008; 16 (170):33–7. Russian (Верткин А. Л., Фролова Ю. В., Адонина Е. В. и др. Оценка факторов риска желудочно-кишечных кровотечений и медицинской помощи больным с обострением ишемической болезни сердца. *Фарматека* 2008; 16 (170):33–7).
- Osadchiy V. A. Microcirculation, sympathoadrenal and histamine-reactive systems and the influence of their changes on the characteristics of recurrence of peptic ulcer in patients with myocardial infarction. *Klin Med* 2005; 3:34–8. Russian (Осадчий В. А. Состояние микроциркуляции, симпатoadренальной и гистаминореактивной системы и влияние их изменений на особенности рецидива язвенной болезни у больных инфарктом миокарда. *Клиническая медицина* 2005; 3:34–8).
- Volkov V. S., Visotckiy N. N., Trocuk V. V. et al. Estimation of microcirculation by method of conjunctival biomicroscopy. *Klin Med* 1976; 7:115–8. Russian (Волков В. С., Высоцкий Н. Н., Троцук В. В. и др. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии. *Клиническая медицина* 1976; 7:115–8).

Gastro-duodenal ulcers and erosions associated with unstable angina: clinical and morphological features and the role of pathophysiological factors in their development

Osadchiy V. A., Sergeev A. N., Rasskazova Yu. V., Bukanova T. Yu.

Aim. To investigate clinical and morphological features of gastro-duodenal ulcers and erosions associated with unstable angina (UA) and to study the role of the disturbances of gastric secretion, microcirculation, and haemostasis in their development

Material and methods. The study included 82 UA patients with gastro-duodenal ulcers or erosions confirmed by the clinical findings and endoscopy results. Parameters of gastric secretion, gastro-duodenal tissue blood flow, systemic microcirculation, and haemostasis were assessed with the methods adapted to the pathology of interest.

Results. Acute erosions were found in 73,2% of UA patients, acute ulcers in 11,0%, and recurrent ulcers in 15,8%. Clinical manifestations of acute erosions typically included various dyspeptic symptoms, or, less often, diffuse epigastric pain during the first treatment days. For acute ulcers, moderate abdominal pain syndrome was often less intense than the gradually receding and disappearing symptoms of gastric dyspepsia. Recurrent ulcers were characterised by the combination of moderate abdominal pain, often without a typical circadian rhythm, and dyspeptic symptoms, typically persisting throughout the first two weeks of treatment. The symptoms of minor gastro-duodenal haemorrhage were

registered in 33,3% of UA patients with acute ulcers, 11,8% of the participants with acute erosions, and 7,7% of the individuals with recurrent ulcers. The development of gastro-duodenal erosions and ulcers in UA patients was associated with increased acidic and peptic gastric secretion, reduced production of protective mucus, and disturbed blood flow in gastro-duodenal tissues, which could be regarded as a manifestation of Stage 1–2 haemorrhagic syndrome.

Conclusion. Gastro-duodenal erosions and ulcers in UA patients have some morphological, clinical, and pathogenetic features which should be taken into account in order to facilitate the early diagnostics and adequate choice of pharmacological therapy.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 34-39

Key words: unstable angina, gastro-duodenal ulcers and erosions, clinical features, disorders of gastric secretion, microcirculation, and haemostasis.

Tver State Medical Academy, Tver, Russia.

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ И ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Провоторов В. М.¹, Шевченко И. И.²

Цель. Анализ долговременных трендов исходов ОКС, оценка предикторов течения и исхода с построением дискриминантной модели.

Материал и методы. В отделение неотложной кардиологии городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 10 города Воронежа с 1993 по 2011 год госпитализировано более 31 тысячи пациентов с подозрением на ОКС, из них 8686 пациентов с ОИМ. Детальному анализу подвергнуты данные одной из баз, включавшей 565 пациентов, из них 311 мужчин (55%).

Результаты. За 18 лет наблюдения явная тенденция к росту или снижению летальности не прослеживается. Средняя летальность всех госпитализированных – 3,91% в год, пациентов с ОИМ – 13,65%. Предикторы исхода: возраст, объем поражения сердечной мышцы, степень Killip, степень отклонения и депрессия сегмента ST, скорректированная дисперсия интервала QT. Построена дискриминантная модель с разделением на группы с неблагоприятным, сомнительным и благоприятным исходом ОКС. Классификационная матрица оказалась верной в целом для всей группы пациентов в 96,4%.

Заключение. Долговременный тренд летальности пациентов с ОКС не имеет тенденции к снижению; построена дискриминантная модель, которая с высокой степенью корректности прогнозирует течение и исход ОКС.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 40-45

Ключевые слова: острый коронарный синдром, степень Killip, дискриминантная модель, тренды и предикторы течения и исхода ОКС.

Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении нескольких десятилетий прочно занимают лидирующие позиции среди причин смерти взрослого населения РФ [1, 2]. Из сердечных заболеваний наибольший вклад вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, прежде всего, острый инфаркт миокарда (ОИМ). Введение термина острый коронарный синдром (ОКС) объединило в одну группу как случаи обострения хронических форм ИБС, так и манифестацию впервые возникших [3]. Одним из путей возможного снижения летальности является создание в рамках реализации национальной программы «Здоровье» первичных (ПСЦ) и региональных сосудистых центров в субъектах РФ [4]. Именно на эти центры ложится основная задача по ведению пациентов на госпитальном этапе с расширением возможности использования всех современных рекомендаций по неинвазивной и инвазивной тактике, что, в конечном счете, должно снизить летальность пациентов с ОКС [5]. Целью данного исследования является анализ долговременных трендов исходов ОКС, оценка предикторов течения и исхода с построением дискриминантной модели.

Материал и методы

Работа выполнена на базе ПСЦ городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 10 города Воронежа. Отделение работает круглосуточно в режиме скорой помощи и принимает боль-

¹ ВГМА им. Н.Н. Бурденко, Воронеж; ² МУЗ ГО ГКБСМП № 10, Воронеж, Россия.

Провоторов В.М. – з.д.н. РФ, д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии, Шевченко И.И.* – кардиореаниматолог ПИТ № 2 кардиологического отделения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): qvi63@box.vsi.ru

ИБС – ишемическая болезнь сердца, МВ КФК – МВ фракция креатинфосфокиназы, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСнСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОЛН – острая левожелудочковая недостаточность, ОПМ – объем поражения миокарда, ОР – относительный риск, ПСЦ – первичный сосудистый центр, САД – систолическое артериальное давление, ТпI – тропонин I, ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма, пQOIM – мелкоочаговый без формирования зубца Q OIM, QOIM – крупноочаговый с формированием зубца Q OIM, Σ ST – сумма отклонения сегмента ST, мкВ. Σ ST+ – сумма элевации сегмента ST, мкВ, Σ ST- – сумма депрессии сегмента ST, мкВ, DQTc – скорректированная дисперсия интервала QT, мс, ACS – acute coronary syndrome, TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events.

Рукопись получена 18.02.2012

Принята к публикации 10.09.2012

ных с подозрением на острую коронарную патологию. Количество коек в отделении – 75 с палатой интенсивной терапии на 12 коек. За время наблюдения с 1993 по 2011 год госпитализировано более 31 тысячи пациентов с подозрением на ОКС, из них 8686 пациентов с ОИМ (табл. 1).

Детальному анализу подвергнуты данные одной из баз пациентов, включавшей 565, человек, из них 311 мужчин и 254 женщины. Средний возраст всей группы ($M \pm m$) – $63,45 \pm 0,5$ года, мужчин – $60,53 \pm 0,7$ года, женщин – $67,03 \pm 0,7$ года. Различия в возрасте мужчин и женщин высоко достоверны (t-критерий Стьюдента – 6,68, $p < 0,000$). Всем пациентам осуществлялись при госпитализации и в динамике электрокардиографические исследования с использованием электрокардиоанализатора ЭК12 К-01 (Альтоника, Россия). При этом, помимо рутинных амплитудно-временных параметров ЭКГ, предложены дополнительные: сумма отклонения (Σ ST), сумма элевации (Σ ST+) и сумма депрессии сегмента ST (Σ ST-) (мкВ), отношение измеренного интервала QT к должному (QTc), скорректированная дисперсия интервала QT (DQTc) (мс), рассчитанная следующим образом: $(QT_{\max} - QT_{\min}) / \sqrt{RR}$, мс. Объем поражения миокарда (ОПМ) оценивался следующим образом: передняя или нижняя локализация ОИМ (1 балл); передняя и нижняя – (2 балла); повреждение передней, нижней стенки миокарда левого желудочка в сочетании с захватом правого желудочка

Таблица 1

Количество пациентов, госпитализированных в отделение по годам

Год	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Всего
Число пациентов	1043	1022	1037	1038	1077	1137	1207	1402	1518	31321
ОИМ	302	321	319	325	427	351	447	512	536	8686
Год	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Число пациентов	1586	1891	1999	2034	2139	2294	2245	2081	2306	2265
ОИМ	544	545	587	545	537	550	499	419	445	475

(3 балла). Степень левожелудочковой недостаточности оценивалась согласно классам Killip (I–IV). Лабораторные исследования включали определение маркеров повреждения миокарда (МВ КФК и TnI); кроме того, определялись параметры липидного и углеводного обмена. Статистический анализ осуществлен с помощью пакета Statistica 6 для Windows; использованы описательные статистики (среднее, медиана, нижняя (25%) и верхняя (75%) квартили), параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические критерии (U-тест Манна-Уитни для двух независимых групп, H-критерий Краскела-Уоллиса, а также медианный тест, позволяющие сравнивать параметры в трех и более независимых группах), корреляционный анализ (R Спирмена), анализ выживаемости методом Каплана-Мейера (критерий χ^2 при сравнении трех и более кривых выживаемости), метод дискриминантного анализа с последовательным включением переменных.

Результаты

Количество госпитализированных больных неуклонно росло до 2008 года, затем наметилась тенденция к стабилизации числа госпитализированных. Собранные с 1993 года данные позволили проанализировать динамику летальности всех пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии (рис. 1).

В целом за 18 лет наблюдения явная тенденция к росту или снижению летальности не прослеживается, средняя летальность – 3,91% в год. Кроме общей летальности также проведен анализ динамики летальности пациентов с ОИМ за все годы наблюдения (рис. 2).

Средняя госпитальная летальность пациентов с ОИМ – 13,65%. Проанализированы факторы, влияющие на летальность пациентов с ОКС, при этом использована ранговая корреляция R Спирмена (табл. 2).

Анализ таблицы показывает, что факторами, в наибольшей степени коррелирующими с исходом, являются: возраст пациентов, пролонгированное течение ОИМ, объем поражения сердечной мышцы, степень Killip, уровень АД. Нарушения сердечного ритма, степень отклонения сегмента ST, депрессия сегмента ST, DQTc, QT/QTc, ЧСС также значимо кор-

Таблица 2

Ранговая корреляция R Спирмена параметров пациентов с исходом

Параметр	R Спирмена	t (N-2)	p
Возраст	-0,36	-5,98	0,000...**
Пол	0,0015	0,024	0,98
МА	-0,43	-6,32	0,000...**
АВ блокада	-0,23	-3,09	0,002*
Пролонгированное течение ОИМ	-0,41	-5,96	0,000...**
Рецидивирующее течение ОИМ	-0,14	-1,9	0,05*
Объем поражения	-0,59	-10,82	0,000...**
Killip III	-0,81	-19,9	0,000...**
Killip IV	-0,92	-24,3	0,000...**
САД	0,39	6,39	0,000...**
ФЖ	-0,14	-2,18	0,03*
Σ ST	-0,29	-4,79	0,000...**
Σ ST+	-0,16	-2,54	0,01*
Σ ST-	-0,31	-5,1	0,000...**
QT	0,16	2,5	0,01*
QT/QTc	-0,21	-3,24	0,001*
DQTc	-0,61	-11,52	0,000...**
ЧСС	-0,31	-5,08	0,000...**

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

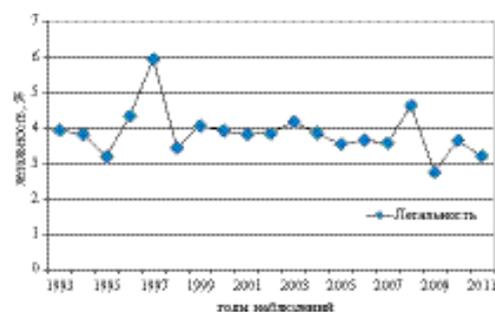


Рис. 1. Динамика госпитальной летальности пациентов отделения неотложной кардиологии.

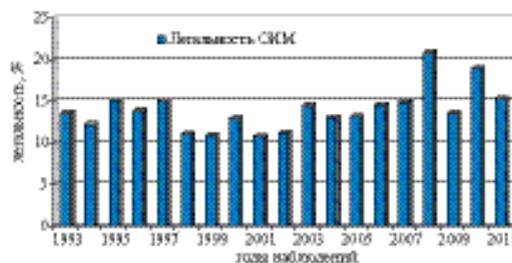


Рис. 2. Динамика госпитальной летальности пациентов с ОИМ.

Таблица 3

Различия параметров в группах пациентов с различным течением и исходом ОКС

Параметр	Критерий Краскела-Уоллиса, H	Медианный тест, χ^2	Уровень значимости, p
ОПМ	169,15	38,58	0,000...**
Класс Killip	147,21	68,34	0,000...**
DQTс	123,42	100,02	0,000...**
Σ ST	62,6	79,69	0,000...**
САД	50,99	38,29	0,000...**
Σ ST-	39,95	34,05	0,000...**
Возраст	36,39	29,16	0,000...**
ЧСС	24,4	15,13	0,000...**
QT/QTс	15,47	11,65	0,003*

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

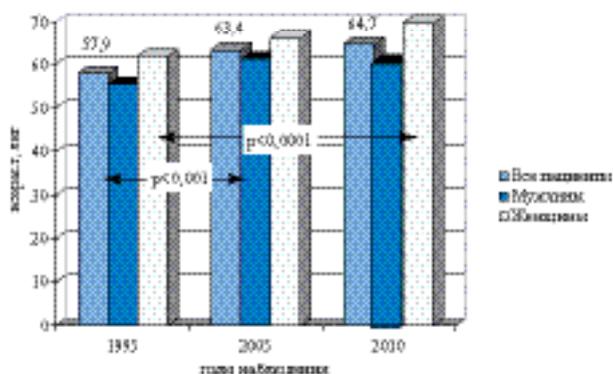


Рис. 3. Динамика возраста пациентов, госпитализированных в первичный сосудистый центр с подозрением на ОКС.

релируют с исходом. Зависимость летальности от возраста пациентов имеет определенные особенности. Доля пациентов до 60 лет – 29,1%, наиболее значимые возрастные группы – 61–70 лет и 71–80 лет, на них суммарно приходится 60% всех госпитализируемых пациентов. Летальность близка к нулю в возрастном сегменте 30–40 лет, 6,1% – в 41–50 лет, 34,15% – в 61–70 лет, максимальное значение в возрастной группе 71–80 лет – 39,02%. Если принять относительный риск (ОР) летального исхода для возрастной группы 41–50 лет за 1, то в возрастной группе 61–70 лет он уже составляет 5,6, а в возрастной группе 71–80 лет – 6,4. Различия в летальности этой группы по сравнению с группой до 60 лет высоко значимы ($p < 0,0007$). За время наблюдения отмечается значимое старение госпитализируемых пациентов как в общей группе, так у мужчин и женщин отдельно (рис. 3).

Степень тяжести осложненного течения ОКС оценивалась с учетом класса Killip: у пациентов с nQOИМ Killip I – 86%, Killip II – 12%, Killip III – 1,7% пациентов. У пациентов с QOИМ Killip I – 38,25%, Killip II – 29,25%, Killip III – 22,5% Killip IV – 9,5%. Между степенью Killip и исходом выявлена прямая

зависимость: у пациентов с Killip I летальность 0,5%, Killip II – 3,1%, Killip III – 21,73%, Killip IV – 72,5%. Если принять ОР летального исхода у пациентов с Killip II за 1, то у пациентов с Killip III он будет уже 7,65, а с Killip IV – 22,74. Выживаемость пациентов в зависимости от степени Killip значимо различается ($\chi^2 86,6$, $p < 0,000$) (рис. 4).

Значимо коррелируют с исходом также уровень маркеров повреждения миокарда, уровень холестерина и глюкозы. Пациенты в зависимости от уровня TnI, определяемого при госпитализации, были разбиты на группы: 1 – уровень до 1 нг/мл, 2 – до 10 нг/мл, 3 группа – более 10 нг/мл (среднее – 46,36 нг/мл, медиана – 29 нг/мл, минимум – 10,2 нг/мл, максимум – 180 нг/мл). Выявлены достоверные различия в выживаемости пациентов с ОКС в зависимости от уровня TnI (рис. 5).

Сравнительный анализ уровня креатинина в группе выживших пациентов (среднее – 103,4 мкг/мл, медиана – 95 мкг/мл) и пациентов с летальным исходом (среднее – 152,2 мкг/мл, медиана – 125 мкг/мл) показал, что различия достоверны (U-тест – 680, $p < 0,02$). Уровень глюкозы также достоверно выше в группе пациентов с летальным исходом (среднее – 8,7 ммоль/л, медиана – 9,4 ммоль/л), нежели у выживших пациентов (среднее – 5,4 ммоль/л, медиана – 4,9 ммоль/л), U-тест – 443, $p < 0,003$.

Госпитальная летальность у пациентов с ОКС не носит линейного характера, являясь максимальной в первые часы, сутки заболевания (среднее – 112,4 часа, медиана – 44 часа, 25% – 9 часов, 75% – 134 часа). Летальность в первые сутки также не имеет нормального распределения (среднее – 9,12 часа, медиана – 7 часов, 25% – 2,5 часа, 75% – 16,5 часов). Корреляционный анализ позволяет предварительно отобрать параметры, в наибольшей степени связанные с исходом. Затем параметры сопоставлялись между собой в трех группах пациентов: 1 – неблагоприятное течение ОКС (летальный исход), 2 – сомнительное течение ОКС (выжившие пациенты

Таблица 4

Значения коэффициентов дискриминации, использованных в модели

Параметры	Группа 1 (a_1 - a_7)	Группа 2 (b_1 - b_7)	Группа 3 (c_1 - c_7)
Класс Killip (x_1)	4,417	1,893	1,559
ОПМ (x_2)	11,459	9,41	1,219
DQTc (x_3)	0,122	0,083	0,031
ЧСС (x_4)	0,191	0,146	0,183
Возраст (x_5)	0,668	0,608	0,549
Σ ST- (x_6)	- 0,0038	- 0,0043	- 0,0016
Σ ST (x_7)	0,0041	0,0039	0,0021
Константа, С	- 55,045	- 37,221	- 27,005

Примечание: группа 1 – пациенты с ОКС с летальным исходом; группа 2 – выжившие пациенты с тяжелым течением ОКС; группа 3 – пациенты со среднетяжелым течением ОКС.

с тяжелым течением ОКС), 3 – благоприятное течение ОКС (выжившие пациенты со среднетяжелым течением ОКС). Непараметрический Н-критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест оказались высоко значимыми (табл. 3).

Наиболее значимыми оказываются ОПМ, класс Killip, DQTc, ЧСС, возраст, Σ ST+, Σ ST-. Использование этих параметров в дискриминантном анализе позволяет построить модель, которая с высокой степенью корректности делит пациентов с ОКС на группы с неблагоприятным, сомнительным и благоприятным исходами:

$$R_1 = a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + \dots + a_7 \cdot x_7 + C_1; R_2 = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_7 \cdot x_7 + C_2; R_3 = c_1 \cdot x_1 + c_2 \cdot x_2 + \dots + c_7 \cdot x_7 + C_3,$$

где R_1 – дискриминатор для группы пациентов с неблагоприятным, R_2 – с сомнительным, R_3 – с благоприятным исходом; a_1 - a_7 – коэффициенты дискриминации для группы пациентов с неблагоприятным, b_1 - b_7 – с сомнительным, c_1 - c_7 – с благоприятным исходом; x_1 - x_7 – параметры пациентов при госпитализации; C_1 - C_3 – константы. Для построения модели использован метод дискриминантного анализа, в модель включены: возраст, объем поражения сердечной мышцы, степень Killip, степень отклонения и депрессия сегмента ST, скорректированная дисперсия интервала QT, при этом значение лямбды Уилкса (λ Уилкса), свидетельствующее о хорошей степени дискриминации для всех переменных, близко к нулю. Классификационная функция определяет коэффициенты дискриминации a , b , c и константы C трех групп, необходимые для построения модели (табл. 4).

В итоге $R_1 = 52,56$; $R_2 = 31,87$; $R_3 = 25,22$. Рассчитанные значения коэффициентов дискриминации позволяют классифицировать наблюдаемых пациентов на группы с неблагоприятным исходом при значении R , близком к 52,56 и выше, с благоприятным исходом – при значении R , близком к 25,22 и ниже и с сомнительным исходом – при значении $25,22 < R < 52,56$ со значением центра группы, близким к 31,87. Классификационная матрица оказалась верной для групп пациентов: ОКС с летальным исходом

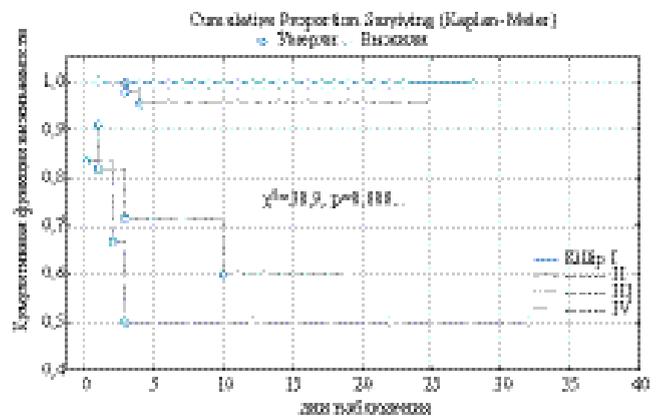


Рис. 4. Кумулятивная функция выживаемости пациентов с ОКС в зависимости от класса Killip; ось X – дни пребывания в стационаре; ось Y – кумулятивная функция выживаемости Каплана-Мейера.

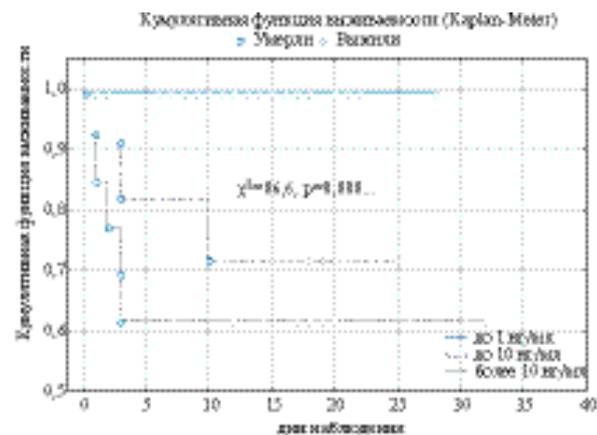


Рис. 5. Кумулятивная функция выживаемости пациентов с ОКС в зависимости от уровня TnI; ось X – дни пребывания в стационаре; ось Y – кумулятивная функция выживаемости Каплана-Мейера.

(неблагоприятное течение) – 95,5%, выжившие пациенты с тяжелым ОКС (сомнительное течение) – 83,3%, пациенты со среднетяжелым течением ОКС (благоприятное течение) – 99,7%, в целом для всей группы пациентов с ОКС – 96,4% [6].

Обсуждение

Анализ литературных источников показывает, что ОКС является во многом нерешенной проблемой кардиологических клиник во всем мире [7]. По данным американской ассоциации сердца до 1,5 млн госпитализаций в США связаны с ОКС. Примерно 20% пациентов с ОКС повторно госпитализируются в течение первого года, около 18% мужчин и 23% женщин старше 40 лет после перенесенного ОИМ умирают в течение первого года наблюдения [7, 8]. Летальность не носит линейного характера, являясь максимальной в первые часы, сутки заболевания, чем и объясняется актуальность прогнозирования течения ОКС в ранние сроки [8]. Летальность пациентов с ОИМ в регистре РЕКОРД оказалась 13,2% [3]. В докладе на Конгрессе кардиологов в 2007 году акад. Чазов Е. И. отметил, что от общего числа ОИМ, зарегистрированного в 2006 году в РФ — 185800, умерло 64726 пациентов (34,84%). По данным Федерального регистра, госпитальная летальность пациентов с ОКСпСТ составила 9,8% в 2009 году и 7,2% — в 2010 году (доклад проф. Бойцова С. А. на Конгрессе кардиологов 2010, Москва). Госпитальная летальность пациентов в регистре ACS Snapshot 2009 оказалась следующей: 8,5% для группы пациентов с ОИМпСТ, 7,1% для всей группы пациентов. При этом в странах Западной Европы — 5,2%, Северной — 5%, Средиземноморья — 6,1% и Центральной и Восточной Европы — 8,7%. Факторами, влияющими на госпитальный исход, оказались: возраст, пол, тип ОИМ, классические факторы риска, класс Killip, САД при госпитализации [9]. Многие исследователи отмечают предикторную роль повышения маркеров повреждения миокарда. Наран S. et al. в исследовании 760 пациентов сообщают, что повышенный уровень TnI независимо ассоциируется с увеличением риска госпитальной летальности (ОР — 1,88, $p=0,019$) [10]. По нашим данным, у всех пациентов с ОКС с уровнем TnI >180 нг/мл наступил летальный исход на госпитальном этапе. Полученные нами данные о достоверных различиях уровня глюкозы у пациентов с ОКС с летальным исходом и выживших на госпитальном этапе подтверждаются данными ряда авторов. По данным Panduranga P. et al., полученным в результате исследования 1551 пациентов, уровень гипергликемии 7–9 ммоль/л ассоциировался со значимым ростом госпитальной летальности ($p<0,011$), а уровень гипергликемии более 11 ммоль/л ассоциировался с летальностью 13,1% ($p<0,001$) [11].

Существующие способы прогнозирования учитывают клинические, электрокардиографические, биохимические параметры пациента, что позволяет создавать прогностические таблицы, системы для оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС. Оценка риска с помощью системы TIMI [8] предполагает использование таких данных, как возраст, наличие факторов риска, стенозов на коронарограмме, приступы стенокардии в предшествующие 24 часа перед госпита-

лизации, применение аспирина в предшествующую неделю, повышение уровня маркеров повреждения, наличие смещений сегмента ST. При этом к группе больных с высоким непосредственным риском смерти или развития инфаркта миокарда (ОИМ) относятся пациенты с суммой баллов 4 и выше, соответственно, в случае, если сумма равна 3 и менее, то данные пациенты относятся к группе с низким риском смерти или развития ОИМ в ближайшие 8–12 часов. В другой известной прогностической системе GRACE оценивается стационарный, а также шестимесячный риск смерти после выписки из стационара. Многонациональная регистрация включала 94 больницы в 14 странах [12]. В результате для всех форм ОКС идентифицировано 8 переменных, прогнозирующих летальность или ОИМ: возраст, класс Killip, повышение частоты сердечных сокращений, снижение систолического артериального давления, повышение уровня креатинина сыворотки и маркеров повреждения миокарда, отсутствие чрескожного коронарного вмешательства, выполненного в больнице, отклонение сегмента ST. Предсказывающая способность составила 0,83 для конечной точки. Предложенная нами дискриминантная модель позволяет уже в первые часы после госпитализации осуществить прогнозирование течения и исхода ОКС с разделением пациентов на группы, при этом для наиболее сложной группы — тяжелое течение с благоприятным исходом — модель оказывается корректной в 83,3% случаев. На конгрессе кардиологов в Москве в 2011 году акад. Чазов Е. И. отметил, что снижение смертности в 2009 году в целом на 14% позволило сохранить 260741 жизни по сравнению с 2003 годом, при этом смертность от ИБС снизилась на 7,5%. Число смертей в 2011 году остается высоким (762,6 на 100 тыс.), но с 2003 года прослеживается четкая тенденция к снижению смертности, кроме того смертность в сосудистых центрах на 5,9% ниже (718 на 100 тыс.).

Таким образом, создание первичных и региональных сосудистых центров, улучшение их материальной, кадровой базы, долгосрочные программы по первичной и вторичной профилактике ИБС, в конечном счете, позволят снизить летальность в клиниках неотложной кардиологии.

Заключение

1. Долговременный тренд летальности пациентов с ОКС в первичном сосудистом центре городской больницы скорой медицинской помощи не имеет тенденции к снижению.

2. Предикторами течения и исхода ОКС являются пожилой возраст, наличие осложненного течения ОКС по классификации Killip, повышение маркеров повреждения, гипергликемия, повышение уровня креатинина.

3. Построенная дискриминантная модель для прогнозирования течения и исхода ОКС оказалась верной в целом для всей группы пациентов в 96,4% случаев.

Литература

1. Treatment of Patients with Acute Coronary Syndromes in Hospitals With and Without Possibilities to Perform Invasive Coronary Procedures. The RECORD Registry. A. D. Erlikh, N. A. Gratsiansky, Participants of the RECORD Registry. *Cardiology* 2010; 7:8–14. Russian (Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Кардиология 2010; 7: 8–14).
2. Evaluating the effectiveness of the implementation of measures aimed at reducing mortality from cardiovascular disease in the regions included in the program in 2008, according to the monitoring of Health Ministry of Russia and the Register of ACS/ Boytsov S. A., Krivonos O. V., Oshchepkova E. V. et al. *Menedzher zdravookhraneniya* 2010; 5: 19–29. Russian (Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включённых в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС. Бойцов С. А., Кривonos О. В., Ощепкова Е. В. и др. Менеджер Здравоохранения 2010; 5:19–29).
3. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Characteristics of Patients and Results of Inhospital Treatment. A. D. Erlikh, N. A. Gratsiansky and Participants of the RECORD Registry. *Cardiology* 2009; 7:4–12. Russian (Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский от имени участников регистра РЕКОРД. Кардиология 2009; 7:4–12).
4. Chazov E. I., Boytsov S. A. Rendering of medical help of patients with acute coronary syndrome within the limits of the program of creation of the regional and primary vascular centers in the Russian Federation. *the Cardiologistical bulletin* 2008; 3:2, 3–14. Russian (Чазов Е. И., Бойцов С. А. Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации. Кардиологический вестник 2008; 3:2, 3–14).
5. Boytsov S. A., Dovgalevskij P. J., Gridnev V. I., et al. The comparative analysis of the given Russian and foreign registers of acute coronary syndrome. [http://www. cardioweb. ru/news/page/75](http://www.cardioweb.ru/news/page/75). Russian (Бойцов С. А., Довгалеvский П. Я., Грiднеv В. И. и др. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. <http://www. cardioweb. ru/news/page/75>).
6. The Patent for the invention 2401053 «the Way of forecasting of current and an outcome of acute coronary syndrome»; the author of Shevchenko I., the application 2009105790; it is brought in the register of inventions on October, 10th, 2010. Russian (Патент на изобретение № 2401053 «Способ прогнозирования течения и исхода острого коронарного синдрома»; автор Шевченко И. И., заявка № 2009105790; внесен в реестр изобретений 10 октября 2010 года).
7. Kolansky DM. Acute coronary syndromes: morbidity, mortality, and pharmaco-economic burden. *Am J Manag Care*. 2009 Mar; 15 (2 Suppl): S36–41.
8. Comparison of prognostic value of echo graphic risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome. Bedetti G, Gargani L, Sicari R et al. *Am J Cardiol*. 2010 Dec 15; 106 (12):1709–16.
9. Regional differences in quality of care and outcomes for the treatment of acute coronary syndromes: an analysis from the get with the guidelines coronary artery disease program. Laskey W, Spence N, Zhao X et al. *Crit Pathw Cardiol*. 2010 Mar; 9 (1):1–7.
10. Prognostic significance of preprocedural troponin-I in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. Napan S, Kashinath RC, Kadri S et al. *Coron Artery Dis*. 2010 Aug; 21 (5):261–5.
11. Relationship between admitting no fasting blood glucose and in-hospital mortality stratified by diabetes mellitus among acute coronary syndrome patients in Oman. Panduranga P, Sulaiman K, Al-Lawati J et al. *Heart Views*. 2011 Jan; 12 (1):12–7.
12. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009– GRACE Fox KA, Eagle KA, Gore JM et al.; GRACE and GRACE2 Investigators. *Heart*. 2010 Jul; 96 (14):1095–101.

Long-term trends and predictors of the clinical course and outcome in acute coronary syndrome

Provotorov V. M.¹, Shevchenko I. I.²

Aim. To analyse the long-term trends in the acute coronary syndrome (ACS) outcomes; to identify the predictors of ACS clinical course and outcomes using a discrimination model.

Material and methods. From 1993 to 2011, over 31000 patients with suspected ACS, including 8686 patients with acute myocardial infarction (AMI), were hospitalised to the Acute Cardiac Care Unit of the Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 10. The present analysis includes 565 patients (311 men, 55%).

Results. Over 18 years of the follow-up, no significant increasing or decreasing trend in in-hospital mortality was observed. In all hospitalised patients, the mean level of in-hospital mortality was 3,91% per year; in ACS patients, it was 13,65%. The outcome predictors included age, degree of myocardial damage, Killip class, the degree of ST segment deviation, ST segment depression, and corrected QT interval dispersion. A discrimination model was created, which identified the groups with

poor, ambiguous, and good prognosis. Overall, the classification matrix was accurate in 96,4% of the patients.

Conclusion. The long-term trend in the levels of in-hospital mortality among ACS patients failed to demonstrate any marked reduction. The proposed discrimination model accurately predicted the clinical course and outcomes of ACS.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 40-45

Key words: acute coronary syndrome, Killip class, discrimination model, trends and predictors of ACS clinical course and outcomes.

¹N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh; ²Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 10, Voronezh, Russia.

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ I-II ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М.

Цель. Определение наиболее оптимальной тактика терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-II функциональных классов (ФК) на базе оценки влияния препаратов различных классов на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. Участвовало 200 пациентов с ХСН I-II ФК на фоне гипертонической болезни (ГБ) I-II стадий, рандомизированных в две группы. Первую группу составляли 104 пациента (возраст $52,8 \pm 1,9$ лет), которым был назначен метопролола сукцинат замедленного высвобождения в дозе $87,7 \pm 7,6$ мг/сутки. Во вторую группу входило 96 пациентов (возраст $55,0 \pm 1,4$ лет), которым назначался квинаприл в дозе $21,0 \pm 5,5$ мг/сутки. Исходно и через 6 месяцев терапии проводились суточное мониторирование артериального давления, проба сердечно-дыхательного синхронизма, тредмилметрия с оценкой максимального потребления кислорода (VO_2max) при нагрузке, эхокардиография, определение N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического гормона (NT-проBNP) плазмы крови.

Результаты. Оба препарата улучшали показатели диастолической функции левого желудочка, однако лишь квинаприл эффективно изменял его структурно-геометрические параметры и систолическую функцию. Только при лечении квинаприлом повышалась толерантность к физической нагрузке, увеличивалось VO_2max при нагрузке, более существенно снижался уровень NT-проBNP плазмы крови и улучшался РАС.

Заключение. Квинаприл имеет преимущества перед метопролола сукцинатом в терапии больных с ХСН I-II ФК на фоне ГБ I-II стадий в виде большего положительного влияния на структурные и функциональные кардиальные нарушения и позитивные сдвиги со стороны РАС.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 46-51

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метопролола сукцинат, квинаприл, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — один из наиболее частых и тяжелых синдромов в клинике внутренних болезней, финальная стадия большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наиболее распространенная причина ХСН — артериальная гипертензия (АГ). Фремингемское исследование показало, что при снижении артериального давления (АД) уменьшается риск ХСН, причем не только вследствие более редкого развития инфаркта миокарда. В исследовании HUNET лечение АГ у лиц старше 80 лет сопровождалось снижением риска инсульта на 30% и общей смертности на 21%, но особенно эффективно удавалось предупреждать развитие ХСН — она встречалась на 64% реже [1].

Принято считать, что положительный результат базисной антигипертензивной терапии обусловлен достигаемым снижением АД независимо от используемого лекарственного средства. При этом основные классы антигипертензивных препаратов — диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину II одинаково подходят как для начального, так и для поддерживающего лечения. Между тем, их эффек-

¹ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар; ² МБУЗ Городская больница № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия.

Канорский С. Г. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии, Трегубов В. Г. * — к. м. н., врач-кардиолог кардиологического отделения стационара, Покровский В. М. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии.

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

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокаторы, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗС — задняя стенка, ИВ — индекс времени, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, РАС — регуляторно-адаптивный статус, САД — систолическое артериальное давление, СДС — сердечно-дыхательный синхронизм, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-проBNP — N-концевой предшественник мозгового натрий-уретического гормона, VO_2max — максимальное потребление кислорода, V_A — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока А, V_E — пиковая скорость трансмитрального диастолического потока Е, DT_E — время замедления трансмитрального диастолического потока Е, Е/А — отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков Е и А, IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

Рукопись получена 16.03.2012

Принята к публикации 10.09.2012

тивность может быть различной даже у сходного контингента пациентов. Следовательно, существуют ситуации, в которых определенные средства окажутся предпочтительными [2]. Скорость формирования и прогрессирования ХСН, её тяжесть у большинства больных определяются своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией [3]. В то же время не удовлетворяющее пациента качество лечения может быть следствием недооценки не только клинико-морфологических признаков заболевания, но и особенностей функционального состояния организма — резерва его прямых и опосредованных физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [4].

Поэтому медикаментозная терапия ХСН нуждается в чувствительных методах контроля эффективности и безопасности, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность организма к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг — следствие многоуровневой реакции вегетативной нервной системы, при оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи

с окружающей средой. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [5].

Целью настоящего исследования было определение оптимальной тактики терапии ХСН II функционального класса (ФК) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) на базе оценки влияния препаратов различных классов на РАС.

Материал и методы

В исследовании участвовало 200 пациентов с ХСН I–II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на фоне ГБ I–II стадий, рандомизированных в две группы, которые в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов тестируемых групп по независимым от исследования причинам и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом. Критериями включения считали наличие клинических проявлений ХСН в сочетании с пройденной дистанцией 6-минутной ходьбы (для I ФК 426–550 м, для II ФК 301–425 м). Первую группу составляли 104 пациента, которым был назначен метопролола сукцинат замедленного высвобождения, во вторую группу входило 96 пациентов, которым назначался квинаприл (табл. 1). Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Исходно и через 6 месяцев выполнялось комплексное обследование:

– тредмилметрия с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) и OXYCON ALPHA (Германия), по протоколу Вгисе, включавшая 4 ступени нагрузок по 3 минуты каждая – для оценки толерантности к физической нагрузке, максимального потребления кислорода

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН I–II ФК (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=104)	Квинаприл (n=96)
I ФК, %	49,0	51,0
II ФК, %	51,0	49,0
Возраст, годы	52,8±1,9	55,0±1,4
Пол, м/ж	56/48	46/50
Анамнез гипертонической болезни, годы	6,1±1,1	5,6±0,9
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1±0,7	27,8±0,6
Суточная доза, мг	87,7±7,6	21,0±5,5
Сопутствующая терапия: индапамид ретард 1,5 мг/сутки, %	50,9	48,9

(VO₂max) при нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности;

– эхокардиография на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком 3,25 МГц по стандартной методике для определения структурного и функционального состояния миокарда;

– суточное мониторирование АД на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД и контроля эффективности терапии;

– тест определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического гормона (NT-proBNP) в плазме крови на аппарате COBAS E (Швейцария) для верификации ХСН;

– проба СДС на аппарате ВНС МИКРО (Россия) для оценки состояния РАС организма [6], заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора. В ходе пробы анализировались исходная частота сердечных сокращений (ЧСС), минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации, длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекс РАС, интегрирующего два наиболее информативных параметра СДС (индекс РАС = диапазон синхронизации

Таблица 2
Показатели суточного мониторирования АД у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии метопролола сукцинатом (M±m)

Показатель	Исходно (n=104)		Через 6 месяцев (n=104)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт.ст.	146,3±4,8	130,7±4,7	121,6±4,7*	111,3±3,5*
ДАД, мм рт.ст.	94,9±3,0	87,3±4,8	83,7±4,0*	72,5±4,3*
ИБ САД, %	44,6±2,1	47,2±4,3	25,0±2,3*	24,0±3,0*
ИБ ДАД, %	45,5±2,9	41,7±5,5	23,6±2,0*	24,8±2,2*

Примечание: здесь и далее – * p<0,05 при сравнении с исходным значением показателя.

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени, САД – систолическое артериальное давление.

Таблица 3

Показатели суточного мониторирования АД у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии квинаприлом (M±m)

Показатель	Исходно (n=96)		Через 6 месяцев (n=96)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт.ст.	148,7±4,7	130,3±5,3	121,5±3,7*	110,4±5,1*
ДАД, мм рт.ст.	94,1±3,7	86,0±5,3	85,9±3,7*	72,0±4,3*
ИВ САД, %	44,4±3,2	50,4±4,2	25,8±2,3*	24,8±2,4*
ИВ ДАД, %	45,2±2,7	43,9±5,8	24,4±2,7*	23,1±3,1*

Таблица 4

Показатели СДС у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=104)		Квинаприл (n=96)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Исходная ЧСС в минуту	79,8±2,0	67,5±1,6**	74,5±1,5	72,8±1,4
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	78,7±1,8	68,5±1,7**	71,4±1,4	76,5±1,3**
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	85,6±1,8	73,6±1,6**	76,9±1,4	85,1±1,6**
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в минуту	7,6±0,4	6,2±0,6*	7,2±0,5	9,6±0,5**
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	21,5±1,4	16,1±1,1*	18,5±0,7	15,3±1,1*
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	28,0±2,3	19,6±1,8*	20,6±1,2	17,0±1,2*
Индекс PAC	45,8±3,7	49,6±4,9	40,9±2,6	70,6±5,1**

Примечание: здесь и далее – ** p<0,01 при сравнении с исходным значением показателя.

Сокращения: PAC – регуляторно-адаптивный статус, СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, ЧСС – частота сердечных сокращений.

ции/длительность развития СДС на минимальной границе × 100 [7]. Проба проводилась в изолированном помещении после 10–15 минутного отдыха. Перед ней исключались курение и употребление продуктов, содержащих кофеин в течение часа.

Критериями исключения являлись алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 месяцев, стенокардия напряжения, хроническая фибрилляция и трепетание предсердий, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, кардио- и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболеваниями в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета Microsoft Excel 2007 с применением алгоритма прямых разностей по Монцевичюте-Эрингене, расчетом средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

В соответствии с данными суточного мониторирования АД на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались систолическое АД (САД) днём (на 16,9%) и ночью (на 14,8%), диастолическое АД (ДАД)

днём (на 11,8%) и ночью (на 17%), индекс времени (ИВ) САД днём (на 44%) и ночью (49,2%), ИВ ДАД днём (на 48,1%) и ночью (на 40,5%) (табл. 2). В результате терапии квинаприлом достоверно уменьшались САД днём (на 18,3%) и ночью (на 15,3%), ДАД днём (на 8,7%) и ночью (на 16,3%), ИВ САД днём (на 41,9%) и ночью (50,8%), ИВ ДАД днём (на 46%) и ночью (на 47,4%) (табл. 3). Указанная динамика свидетельствует об адекватном контроле АД у пациентов обеих групп.

Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшались исходная ЧСС (на 15,4%), минимальная граница диапазона (на 13%), максимальная граница диапазона (на 14%), диапазон синхронизации (на 18,4%), длительность развития СДС на минимальной (на 25,1%) и максимальной (на 30%) границах; существенно не изменялся индекс PAC. Перечисленные изменения демонстрируют отсутствие однонаправленной позитивной динамики PAC пациентов. В результате терапии квинаприлом достоверно увеличивались минимальная (на 6,7%) и максимальная (на 9,6%) границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации (на 25%), индекс PAC (на 42,1%); уменьшались длительность развития СДС на минимальной (на 17,3%) и максимальной (на 17,5%) границах, существенно не изменялась исходная ЧСС. Указанная динамика отражает значительное улучшение PAC у обследованных пациентов (табл. 4).

Результаты эхокардиографии показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно увеличи-

Таблица 5

Показатели эхокардиографии у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=104)		Квинаприл (n=96)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
КДР, мм	48,7±0,7	48,2±0,7	49,7±0,4	47,9±0,4*
ЗС ЛЖ, мм	9,6±0,2	9,3±0,2	9,9±0,2	9,4±0,1**
МЖП, мм	10,4±0,3	10,1±0,2	11,1±0,1	10,7±0,1**
ФВ ЛЖ, %	62,0±1,2	63,5±1,1	59,8±0,6	63,8±0,8*
ЛП, мм	39,4±0,6	39,0±0,7	40,2±0,5	39,1±0,4*
V _E , см/с	56,3±2,1	63,4±2,4**	56,5±2,6	63,0±2,6**
V _A , см/с	73,8±1,6	70,2±1,8*	75,6±2,5	69,5±2,9*
E/A	0,77±0,03	0,91±0,03*	0,77±0,02	0,92±0,02*
DT _E , мс	239,8±9,1	227,0±9,0	244,8±10,6	225,9±11,7
IVRT, мс	119,1±5,5	107,8±4,3*	123,3±4,9	107,6±5,3*

Сокращения: КДР – конечный диастолический размер, ЗС – задняя стенка, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ФВ – фракция выброса, ЛП – левое предсердие, V_E – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E, V_A – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A, E/A – отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A, DT_E – время замедления трансмитрального диастолического потока E, IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка.

вались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) (на 11,2%), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A (E/A) (на 15,4%); уменьшались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A (V_A) (на 4,9%), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) (на 9,3%); существенно не изменялись конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), ФВ ЛЖ, передне-задний размер левого предсердия (ЛП), время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E). Перечисленные изменения демонстрируют умеренное улучшение функциональных свойств сердца пациентов. В результате терапии квинаприлом достоверно увеличивались ФВ ЛЖ (на 6,3%), V_E (на 10,3%), E/A (на 16,3%); уменьшались толщина КДР ЛЖ (на 3,6%), ЗС ЛЖ (на 5,1%) и МЖП (на 3,6%), передне-задний размер ЛП (на 2,7%), V_A (на 4,9%), IVRT (на 9,3%), существенно не изменялось DT_E. Указанная динамика отражает значительное улучшение структурного и функционального состояния сердца пациентов (табл. 5).

В соответствии с данными тредмилотрии на фоне терапии метопролола сукцинатом двойное произведение и максимальная нагрузка достоверно не изменялись. Следовательно, толерантность больных к нагрузкам существенно не изменялась. В результате терапии квинаприлом достоверно увеличивалась максимальная нагрузка (на 12,9%); существенно не изменялось двойное произведение, что говорит в пользу повышения толерантности к нагрузкам (табл. 6).

На фоне терапии метопролола сукцинатом достоверно уменьшалось содержание NT-proBNP в плазме крови (на 16%), существенно не изменялось VO₂max при нагрузке, что отражает умеренное снижение нейрогуморальной активности. В результате терапии квинаприлом уменьшалось содержание NT-proBNP в плазме крови

(на 21,8%), увеличивалось VO₂max при нагрузке (на 12,6%), что соответствует значительному снижению нейрогуморальной активности (табл. 7).

Обсуждение

Известно, что при проведении пробы СДС расширение диапазона синхронизации и укорочение времени его развития на минимальной и максимальной границах, увеличение индекса РАС свидетельствуют об улучшении регуляторно-адаптивных возможностей [8]. Результаты исследования показали, что на фоне терапии метопролола сукцинатом у пациентов с ХСН I–II ФК и ГБ I–II стадий в течение 6 месяцев уменьшение диапазона синхронизации сопровождалось уменьшением длительности его развития на минимальной и максимальной границах, недостоверным увеличением индекса РАС и, следовательно, отсутствием значимой позитивной динамики РАС. Указанные изменения соответствовали умеренному регрессу диастолической дисфункции ЛЖ и снижению нейрогуморальной активности при отсутствии существенного улучшения структурно-геометрических показателей миокарда и повышения толерантности к нагрузкам.

Установлено, что БАБ уменьшают некроз, апоптоз и количество гибернирующих кардиомиоцитов, повышают плотность и афинность бета-адренорецепторов, снижают гипертрофию и степень ишемии миокарда, выраженность желудочковых эктопий, оказывают антифибрилляторное действие, что проявляется замедлением прогрессирования ХСН и снижением риска внезапной смерти [9, 10]. Кроме того, при длительном лечении БАБ ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и систему цитокинов [11, 12].

Эффективность метопролола сукцината при лечении ХСН ранее убедительно доказана в исследовании MERIT–HF, в котором общая смертность снижалась на 34% по сравнению с плацебо [13]. Способность

Таблица 6

Показатели тредмилметрии у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=104)		Квинаприл (n=96)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Двойное произведение	273,6±10,9	253,4±12,2	273,5±11,8	251,1±12,7
Максимальная нагрузка (METs)	9,4±0,4	9,7±0,5	8,8±0,5	10,1±0,4*

Таблица 7

Показатели уровня NT-проBNP плазмы крови и VO₂max при нагрузке у пациентов с ХСН I–II ФК исходно и через 6 месяцев терапии (M±m)

Показатель	Метопролола сукцинат (n=104)		Квинаприл (n=96)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
NT-проBNP, пг/мл	467,1±22,7	392,5±28,4*	481,2±28,8	376,4±26,2*
VO ₂ max, мл × кг ⁻¹ × мин. ⁻¹	17,4±0,6	18,4±0,6	17,3±0,8	19,8±0,7*

Сокращения: NT-проBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона, VO₂max – максимальное потребление кислорода.

метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ была продемонстрирована в исследовании MAPHY, где показано снижение общей смертности, смертности от ишемической болезни сердца и инсульта, уменьшение риска внезапной смерти [14]. В исследованиях APSIS и IMAGE показана высокая антиангинальная эффективность метопролола при лечении стабильной стенокардии [15, 16]. Достоверное снижение риска повторного инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков при лечении метопрололом отмечались в исследованиях MIAMI и COMMIT/CCS-2 [17, 18].

Следует отметить, что метопролол обладает высокой липофильностью. Предполагается, что именно липофильные БАБ легко проникают через гематоэнцефалический барьер и, тем самым, поддерживают высокий парасимпатический тонус в головном мозге. Комбинация прямого антиишемического эффекта, обусловленного селективной бета₁-адреноблокадой, а также сохранение достаточного парасимпатического тонуса в центральной нервной системе и на периферии объясняет нейромодулирующее и органопротективное действие метопролола [19]. Однако не исключено, что в ситуациях с клинически маловыраженной ХСН, когда проявления гиперсимпатикотонии незначительны, БАБ могут вызывать лишь однонаправленные вегетативные эффекты. При этом адекватный контроль АГ и положительное влияние на органы-мишени не всегда могут сопровождаться улучшением РАС.

В результате терапии квинаприлом у пациентов с ХСН I–II ФК на фоне ГБ I–II стадий в течение 6 месяцев достоверно улучшалось структурное и функциональное состояние миокарда, повышалась толерантность к физической нагрузке, уменьшалась нейрогуморальная активность. Указанные позитивные сдвиги сопровождались значительным улучшением РАС обследованных.

Известно, что эффективность квинаприла при лечении ХСН доказана в крупных многоцентровых исследо-

ваниях [20, 21]. Его высокая липофильность обеспечивает возможность подавления активности АПФ не только в кровяном русле, но и в тканях. Применение квинаприла при систолической ХСН (ФВ ЛЖ≤40%) в дозе 20 мг/сутки сопровождалось у 94% больных переходом из III во II ФК по NYHA. В группе сравнения лечение каптоприлом в дозе 50 мг/сутки только в 78% случаев улучшало ФК с III до II [22].

В рандомизированном исследовании у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца применение квинаприла в дозе 20 мг/сутки в течение 3 лет приводило, в сравнении с плацебо, к уменьшению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и клинически значимого нарушения перфузии коронарных артерий [23]. Эффективность квинаприла доказана и у больных с АГ и избыточной массой тела. В группе квинаприла, применявшегося в дозе 20–40 мг/сутки, частично в комбинации с диуретиком, отмечалось более частое достижение целевого уровня АД (у 74% пациентов) по сравнению с контрольной группой (только у 46% больных) [24].

У пациентов с ГБ и нормальной систолической функцией ЛЖ ингибиторы АПФ оказывают незначительное влияние на сердечный выброс. При их применении, в отличие от других вазодилататоров, не развивается рефлекторного учащения сердечного ритма. Это может быть сопряжено с изменением чувствительности барорецепторов, легкой стимуляцией парасимпатической и/или снижением гиперактивности симпатической нервной системы. Кроме того, ангиотензин II, повышая симпатический тонус, стимулирует секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников. Поэтому ингибиторы АПФ вследствие сбалансированного подавления нейрогуморальной активации (снижения уровней адреналина, норадреналина, вазопрессина, повышения уровня брадикинина в плазме), ослабления вазоконстрикции и усиления выработки оксида азота улучшают расслабление и растяжимость сердца, вызывают регресс гипертрофии ЛЖ, улучшают нарушенную функцию эндотелия [25].

Поскольку регуляторно-адаптивные возможности организма опосредуются взаимодействием двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического) на периферии, можно предположить, что в нашем исследовании квинаприл улучшал РАС вследствие оптимальной коррекции вегетативного дисбаланса.

Литература

- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (18): 1887–98.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br. Med. J.* 2009; 338: b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
- Tsutamoto T., Sakai H., Nishiyama K. et al. Direct comparison of transcardiac increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2007; 71 (12): 1873–8.
- Agadzhanyan N.A., Bykov A.T., Trukhanov A.I. Modern technologies of recreational medicine. M.: Meditsina 2004; 288 p. Russian (Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. М.: Медицина 2004; 288 с.).
- Pokrovskiy V.M. Heart rhythm formation in the organism of humans and animals. Krasnodar: Kuban-Kniga 2007; 143 p. Russian (Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга 2007; 143 с.).
- Pokrovskiy V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. System for determining cardio-respiratory synchronism in a human. 2009; Russia, patent 86860. Russian (Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. 2009; Россия, патент 86860).
- Pokrovskiy V.M. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. Krasnodar: Kuban-Kniga 2010; 244 p. Russian (Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей органов организма. Краснодар: Кубань-Книга 2010; 244 с.).
- Pokrovskiy V.M., Potyagaylo E.G., Abushkevich V.G. et al. Cardio-respiratory synchronism: determining in a person, dependency on properties of the nervous system and functional conditions of the organism. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2003; 3: 68–77. Russian (Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук 2003; 3: 68–77).
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (21): 1349–55.
- Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia. New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349 (9049): 375–80.
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Chronic heart failure. Select lectures on cardiology. M.: GEOTAR-Media 2006; 432 p. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа 2006; 432 с.).
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Skvortsov A.A. et al. Clinical hemodynamic and neurohumoral effects of long-term treatment by beta-blocker bisoprolol in persons with severe chronic heart failure. *Kardiologiya* 2003; 43 (10): 11–22. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2003; 43 (10): 11–22).
- MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353 (9169): 2001–7.
- Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17 (4): 579–88.
- Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. *Angina Prognosis study in Stockholm. Cardiologia* 1995; 40 (12 suppl. 1): 301.
- Savonitto S., Ardissio D., Egstrup K. et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *JACC* 1996; 27 (2): 311–6.
- Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1622–32.
- The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur. Heart J.* 1985; 6 (3): 199–226.
- Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (9): 35–9.
- Pflugfelder P.W., Baird M.G., Tonkon MJ, et al. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *JACC* 1993; 22 (6): 1557–63.
- Beynon J.H., Pathy M.S. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr. Med. Res. Opin.* 1997; 13 (10): 583–92.
- Acanfora D., Furgi G., Trojano L. et al. Quinapril in patients with congestive heart failure: controlled trial versus captopril. *Am. J. Ther.* 1997; 4 (5–6): 181–8.
- Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87 (9): 1058–63.
- Belenkov Yu.N., Chazova I.E., Mychka V.B. Multicenter randomized open research on studying efficiency of lifestyle change and treatment by ACE inhibitors (Quinapril) in persons with obesity and arterial hypertension (ESC). *Arterialnaya gypertensia* 2003; 9 (6): 2009–11. Russian (Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертензией (ЭКО). *Артериальная гипертензия* 2003; 9 (6): 2009–11).
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J.J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (16): 1454–70.

Заключение

1. Квинаприл, в сравнении с метопрололом, оказывал большее положительное влияние на структурные и функциональные кардиальные нарушения.

2. Успех применения квинаприла связан не только с регрессом сердечного ремоделирования, но и позитивными сдвигами со стороны регуляторно-адаптивного статуса.

Antihypertensive therapy effects on regulatory and adaptive status of patients with Functional Class I–II chronic heart failure

Kanorskiy S.G.¹, Tregubov V.G.^{2*}, Pokrovskiy V.M.¹

Aim. To identify the optimal therapeutic strategy in Functional Class (FC) I–II chronic heart failure (CHF), in accordance with the effects of different drug classes on the regulatory and adaptive status (RAS).

Material and methods. The study included 200 patients with FC I–II CHF, who were randomised into two groups. The first group included 104 patients (mean age 52.8±1.9 years) who received metoprolol succinate extended-release in the mean daily dose of 87.7±7.6 mg. The second group included 96 patients (mean age 55.0±1.4 years) receiving quinapril in the mean daily dose of 21.0±5.5 mg. At baseline and 6 months later, 24-hour blood pressure monitoring, the cardio-respiratory synchronism test, treadmill test with the VO₂max assessment, echocardiography, and the measurement of the plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were performed.

Results. Both medications improved the parameters of left ventricular (LV) diastolic function. However, only quinapril effectively improved LV structure, geometry, and systolic function. Only in the quinapril group, exercise capacity and stress test VO₂max increased, while the reduction in NT-proBNP levels, together with the improvement in RAS parameters, was more pronounced.

Conclusion. Compared to metoprolol succinate, quinapril demonstrated more pronounced positive effects on cardiac structure and function, as well as on RAS parameters, in patients with FC I–II CHF.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 46–51

Key words: chronic heart failure, metoprolol succinate, quinapril, cardio-respiratory synchronism, regulatory and adaptive status.

¹Kuban State Medical University, Krasnodar; ²City Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia.

АНАЛИЗ МАРКЁРОВ ПОВЫШЕННОГО РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Суровцева М. В.¹, Козиолова Н. А.¹, Чернявина А. И.¹, Шатунова И. М.²

Цель. Провести анализ маркеров внезапной кардиальной смерти (ВКС) у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от степени выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Материал и методы. Обследовано 90 больных стабильной стенокардией II–III функционального класса в сочетании с АГ и ГЛЖ. Оценивали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), показатели variability ритма сердца (SDNN, HRVti, CVBP); среднесуточные показатели ЧСС, интервалов QT, QTc и его дисперсию (QTds), наличие желудочковой эктопической активности, среднесуточные показатели АД, уровень сывороточных маркеров коллагена миокарда и N-терминального фрагмента предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Результаты. У всех больных зарегистрирована сохраненная ФВ ЛЖ без достоверных различий между терцилиями. По мере нарастания ИММЛЖ было отмечено достоверное увеличение общего количества желудочковых экстрасистол (ЖЭ) за сутки ($p_{mg} < 0,001$) и среднего количества парных ($p_{mg} = 0,008$) и политопных ЖЭ на одного больного ($p_{mg} = 0,011$), уменьшение variability ритма сердца по динамике показателя SDNN ($p_{mg} = 0,004$), увеличение среднесуточного пульсового АД ($p_{mg} = 0,003$), увеличение уровня тканевого ингибитора матриксных ме1 аллопротеиназ I типа ($p_{mg} = 0,017$) и NT-proBNP ($p_{mg} = 0,010$), снижение C-концевого телопептида проколлагена I типа ($p_{mg} = 0,011$).

Заключение. Степень тяжести ГЛЖ у больных стабильной стенокардией в сочетании с АГ и сохраненной ФВ ЛЖ ассоциируется с большими представительством и выраженностью маркеров ВКС: возрастом левого желудочка, эктопической активностью, более низкой variability ритма сердца, увеличением среднесуточного пульсового АД, повышением уровня NT-proBNP и сывороточных маркеров фиброза миокарда, что предполагает развитие высокого риска ВКС по мере прироста ИММЛЖ.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, маркеры внезапной смерти.

¹ ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, Пермь; ² Поликлиника ОАО «ГАЗПРОМ», Москва, Россия.

Суровцева М. В. – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Козиолова Н. А. – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Чернявина А. И. – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Шатунова И. М. – к. м. н., врач высшей категории, заведующая кардиологическим кабинетом поликлиники.

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

АГ – артериальная гипертензия, ВКС – внезапная кардиальная смерть, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЖЭ – желудочковая экстрасистола, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ППТ – площадь поверхности тела, САД – систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиограмма, NT-proBNP – N – терминальный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, СТР-I – C-концевой телопептид проколлагена I типа, ТИМР-I – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ I типа.

Рукопись получена 01.08.2012
Принята к публикации 10.09.2012

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 52–57

Несмотря на успехи в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, частота внезапной кардиальной смерти (ВКС), по данным эпидемиологических исследований, остается высокой и составляет 1 на 1000 среди взрослого населения старше 35 лет и 1 на 100000 среди детей и подростков [1]. Причинами такой неблагоприятной статистики является не только недостаточная эффективность немедикаментозных и лекарственных мер в ее профилактике, но и трудности в стратификации риска развития ВКС среди больных, имеющих множественные факторы риска и коморбидную патологию [2]. АГ с формированием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), особенно в сочетании с ишемией миокарда, является независимым предиктором развития ВКС [3]. По мере увеличения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) риск ВКС может возрастать [4]. Высокая желудочковая эктопическая активность, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) как в покое, так и при нагрузке, показатели среднесуточной вари-

бельности ритма сердца и дисперсии интервала QT, систолическая дисфункция миокарда левого желудочка, по данным ряда исследований и рекомендаций, представлены как возможные предикторы ВКС у больных АГ и ИБС. Взаимосвязь представленных маркеров ВКС с ГЛЖ известна, но их значимость по мере увеличения ИММЛЖ изучена недостаточно.

С целью оптимизации снижения ВКС с учетом этиологии и других факторов влияния на риск ее развития продолжается изучение дополнительных механизмов, которые при подтверждении их значимости могут внести определенный вклад в решение проблемы ВКС.

Так, в ряде последних исследований большое внимание уделяется генетическим детерминантам развития ВКС [5]. У больных ИБС в качестве потенциальных маркеров ВКС оцениваются иммуногистохимические маркеры – такие, как С5b-9, фибронектин, миоглобин, тропонины, а также омега-3-индекс в эритроцитах, натрий-уретический пептид и другие.

Таблица 1

Виды желудочковых нарушений ритма сердца у обследованных по терцилям (n=90)

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg} [*]
Общее количество ЖЭ за сутки, Me [LQ; UQ]	309,1 [205,8;397,6]	392,2 [294,4;497,0]	401,6 [278,3;518,5]	0,022	0,082	<0,001	<0,001
Среднее количество единичных ЖЭ на одного больного, Me [LQ; UQ]	54,0 [35,7;72,6]	50,1 [30,3;70,4]	58,0 [39,1;78,8]	0,950	0,765	0,940	0,934
Среднее количество парных ЖЭ на одного больного, M±sdd	9,3±2,0	12,0±2,2	17,0±3,5	0,101	0,099	<0,001	0,008
Среднее количество политопных ЖЭ на одного больного, Me [LQ; UQ]	8,1 [1,3;16,4]	15,2 [6,4;23,2]	20,3 [9,6;32,0]	0,055	0,146	<0,001	0,011

Примечание: p_{mg}^{*} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Сокращение: ЖЭ – желудочковые экстрасистолы.

Кроме того, обнаружено, что в развитии ВКС может играть важную роль деформация экстрацеллюлярного матрикса миокарда за счет избыточного отложения патологического коллагена, что реализует формирование очагов высокой аритмогенной готовности. Имеются работы, в которых продемонстрирована взаимосвязь тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) и ГЛЖ [6]. Наличие линейной зависимости между прогрессированием патологического ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса миокарда и степенью выраженности ГЛЖ является спорным и зависит от систолической функции миокарда и архитектоники кардиомиоцитов.

Поэтому анализ маркеров ВКС у больных ИБС и АГ в зависимости от степени ГЛЖ представляется актуальной и перспективной задачей, решение которой позволит внести определенный вклад в стратификацию риска ВКС и профилактику ее возникновения.

Цель исследования – провести анализ маркеров ВКС у больных стабильной стенокардией и АГ в зависимости от степени выраженности ГЛЖ.

Материал и методы

Обследовано 90 больных стабильной стенокардией в сочетании с АГ и ГЛЖ. Критериями включения в исследование являлись возраст больных от 30 до 65 лет, наличие АГ, подтвержденной по данным амбулаторных карт и офисному уровню АД, наличие стабильной стенокардии II–III функционального класса (ФК), подтвержденной клинически и с помощью диагностических тестов; наличие ГЛЖ, по данным эхокардиоскопии, при использовании прибора «Aloka CV 70» (Siemens, Германия) и ИММЛЖ > 125 г/м² для мужчин и > 110 г/м² для

женщин согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2003), получение информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: острый коронарный синдром, вторичная стенокардия, мерцательная аритмия, митральный стеноз, онкологические заболевания, острые воспалительные и инфекционные заболевания, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия. Средний возраст больных составил 56,8±5,2 лет, среди них 58,8% (53) мужчин, 41,1% (37) женщин. Продолжительность стенокардии среди обследованных составила 7,4±2,3 года, средний ФК – 2,27±0,33. Инфаркт миокарда в анамнезе выявлен у 37,7% (34) больных. «Стаж» АГ составил 7,6±1,8 лет. Средняя степень АГ – 2,5±0,04. Для определения ИММЛЖ рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. V. Devereux, N. Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). ППТ определяли по формуле D. Dubois (1975). Также определяли систолическую функцию левого желудочка по стандартной методике с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Teicsholz. Сохраненной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ более 60%. Всем больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ и АД с помощью аппарата «Card (X)plora» («Meditech», Венгрия) и оценивались следующие параметры: среднесуточная ЧСС; среднесуточный интервал QT (мс), скорректированный интервал QTc (мс) и среднесуточная его дисперсия QTcd, желудочковая эктопическая активность в соответствии с классификацией B. Lown и M. Wolf (1971), в модификации M. Ryan et al. (1975), параметры вариабельности ритма сердца (SDNN – стандартное отклоне-

Таблица 2

Показатели variability ритма сердца и ЧСС у обследованных по терцилям (n=90)

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃	p _{mg} [*]
SDNN, мс, M±sdd	129,8±23,4	114,3±20,7	107,0±17,6	0,166	0,589	<0,001	0,004
Me [LQ; UQ]	32,4 [21,5;40,7]	29,0 [20,8;37,6]	26,6 [19,4;38,2]	0,324	0,669	0,012	0,031
CVBP, мс, Me [LQ; UQ]	802,3 [724,5;883,0]	772,4 [674,8;887,4]	727,3 [656,4;813,2]	0,665	0,788	0,345	0,864
Среднесуточная ЧСС, ударов в минуту, M±sdd	82,1±6,0	82,6±5,4	80,8±6,9	0,489	0,356	0,711	0,817

Примечание: p_{mg}^{*} – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Сокращения: CVBP – средневзвешенная вариация ритмограммы; ЧСС – частота сердечных сокращений; HRVti – триангулярный индекс.

ние величин всех анализируемых интервалов NN за рассматриваемый период наблюдения; HRVti – триангулярный индекс интервальной гистограммы; CVBP – средневзвешенная вариация ритмограммы), среднесуточные показатели систолического (САД), диастолического АД (ДАД), среднесуточное пульсовое АД; средние САД и ДАД за день; средние САД и ДАД за ночь. В качестве потенциальных маркеров ВКС в крови определялись маркеры коллагенолиза в миокарде. Методом иммуноферментного анализа оценивался уровень С-концевого телопептида проколлагена 1 типа (СТР-1) с помощью наборов «Nordic Bioscience Diagnostics» (Дания) и TIMP-1 с помощью наборов «Bio Source EUROPE S. A.» (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Также проводилось определение маркера миокардиального стресса – N-терминального фрагмента мозгового натрий – уретического пептида (NT – proBNP) в сыворотке крови методом хемилюоресцентного анализа с применением реактива «Hoffman la Roche» (Швейцария) на хемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (DPC, США).

В зависимости от степени выраженности ГЛЖ, определенной по ИММЛЖ, обследуемые были разделены на 3 терцили: в первую терциль вошли пациенты с нормальным значением ИММЛЖ – 44 человека (48,8%) при наличии концентрического ремоделирования левого желудочка по данным эхокардиоскопии; во вторую терциль – пациенты с ИММЛЖ >125<150 г/м² у мужчин и >110<140 г/м² у женщин – 27 больных (30,0%); в третью терциль – пациенты с ИММЛЖ >150 г/м² у мужчин и >140 г/м² у женщин – 19 пациентов (21,2%).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) ± и среднеквадратичное отклонение среднего (M±sdd); медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me (LQ; UQ)). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления при-

знака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для статистического сравнительного анализа данных трех групп при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для качественных показателей – критерий χ². Сравнение трех групп при ненормальном распределении по количественному показателю было проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони p/3, по качественному признаку – при помощи критерия χ² или точного критерия Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующий об отсутствии значимых различий или факторных влияний, принимали равным p≤0,017. Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень p<0,05.

Результаты

Среднее значение ИММЛЖ у всех обследованных составило 124,5±14,2 г, ИММЛЖ – 122,4±25,1 г/м². При этом в первой терцили ИММЛЖ составил 118,6±18,8, во второй – 131,7±24,0, в третьей – 156,9±28,2 г/м² (p_{mg}<0,001).

При анализе клинико-anamnestических данных пациентов выявлено, что больные между терцилями достоверно отличались по возрасту (p_{mg}=0,001) и продолжительности АГ (p_{mg}=0,012). Выявлены значительные отличия между терцилями по среднему ФК стабильной стенокардии (p_{mg}=0,016). Пациенты между терцилями достоверно не отличались по полу, индексу массы тела, частоте курения, общему холестерину, продолжительности стенокардии, частоте инфаркта миокарда в анамнезе, сопутствующим

Таблица 3

Средние показатели АД в течение суток у обследованных больных по терцилям (n=90)

Показатель	1 терциль (n=44)	2 терциль (n=27)	3 терциль (n=19)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}	p_{mg}
Среднее суточное САД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	149,6 \pm 11,6	148,0 \pm 13,0	151,2 \pm 10,1	0,718	0,475	0,570	0,743
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	81,4 \pm 7,6	81,3 \pm 6,1	81,8 \pm 5,4	0,591	0,603	0,451	0,870
Среднее суточное пульсовое АД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	42,2 \pm 3,9	47,4 \pm 3,0	51,4 \pm 4,1	0,144	0,008	0,003	0,003
Среднее дневное САД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	149,1 \pm 13,0	152,7 \pm 13,4	152,9 \pm 9,5	0,352	0,929	0,282	0,471
Среднее ночное САД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	126,2 \pm 12,7	128,6 \pm 10,5	140,2 \pm 14,0	0,345	0,011	0,009	0,014
Среднее дневное ДАД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	83,5 \pm 7,6	84,5 \pm 6,7	84,1 \pm 7,1	0,785	0,899	0,499	0,701
Среднее ночное ДАД, мм рт.ст., $M \pm sdd$	73,0 \pm 6,2	71,3 \pm 5,0	77,0 \pm 7,6	0,528	0,148	0,312	0,313

Примечание: p_{mg}^* – p multigroup – критерий множественного межгруппового сравнения.

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

заболеваниям, среднему офисному систолическому АД и диастолическому АД, структуре и дозированию препаратов для лечения АГ и ИБС. При проведении корреляционного анализа были выявлены прямая, средней степени зависимости между ИММЛЖ и возрастом пациентов ($r=0,422$; $p<0,001$) и продолжительностью ГБ ($r=0,388$; $p=0,033$). Также значение ИММЛЖ достоверно коррелировало с ФК стабильной стенокардии ($r=0,497$; $p=0,03$).

Среди всех обследованных отмечена сохраненная ФВ ЛЖ – $60,7 \pm 6,9\%$. Эта же тенденция сохранялась и по терцилям без достоверных различий между ними: в первой терцили ФВ ЛЖ составила $60,2 \pm 6,1\%$, во второй – $59,3 \pm 7,4\%$, в третьей – $57,8 \pm 8,4\%$ ($p_{1-2}=0,780$, $p_{2-3}=0,852$, $p_{1-3}=0,877$, $p_{mg}=0,905$).

У обследованных пациентов обнаружены достоверные различия между терцилями по общему количеству желудочковых экстрасистол (ЖЭ) за сутки ($p_{mg}<0,001$), по среднему количеству парных ЖЭ на одного больного ($p_{mg}=0,008$), по среднему количеству политопных ЖЭ на одного больного ($p_{mg}=0,011$) (табл. 1).

При проведении корреляционного анализа были выявлены прямая, средней степени зависимости достоверная связь между ИММЛЖ и общим количеством ЖЭ за сутки ($r=0,407$; $p=0,033$), а также средним количеством парных ЖЭ на одного больного ($r=0,588$; $p=0,021$) и средним количеством политопных ЖЭ на одного больного ($r=0,503$; $p=0,045$).

При оценке показателей variability ритма сердца у всех больных была отмечена низкая variability ритма сердца, дальнейшее снижение которой было более выражено по мере увеличения ИММЛЖ (табл. 2).

Достоверных различий среднесуточной ЧСС между терцилями не было отмечено. При проведении

корреляционного анализа выявлена прямая, средней степени зависимости достоверная связь между ИММЛЖ и SDNN ($r=0,547$; $p=0,045$). Среднесуточная ЧСС у всех обследованных составляла $81,7 \pm 5,8$ ударов в минуту.

Пациенты достоверно не различались между терцилями по среднесуточным интервалам QT, QTc, QTcd ($p_{mg}=0,808$, $p_{mg}=0,934$, $p_{mg}=0,734$, соответственно) (рис.).

При оценке показателей суточного мониторинга АД обнаружены достоверные различия между терцилями по средненочному САД и среднесуточному пульсовому АД (табл. 3).

Корреляционный анализ выявил прямые, средней степени зависимости, достоверные связи между ИММЛЖ и средним суточным пульсовым АД ($r=0,516$; $p=0,02$).

Анализ уровня сывороточных маркеров фиброза миокарда показал достоверные различия между терцилями: уровень TIMP-1 в первой терцили составил $159,6 \pm 29,7$ нг/мл и был достоверно ниже, чем у пациентов второй – $196,8 \pm 82,8$ нг/мл и третьей терцили – $228,8 \pm 77,4$ нг/мл ($p_{1-2}=0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{mg}=0,017$). Показатель TIMP-1 во второй и третьей терцилях достоверно не различался ($p_{2-3}=0,317$).

СТР – I в третьей терцили составил $0,32 (0,21; 0,43)$ нг/мл, что достоверно меньше, чем в первой – $0,59 (0,26; 0,81)$ нг/мл и во второй терцили – $0,55 (0,39; 0,71)$ нг/мл ($p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}=0,004$, $p_{mg}=0,011$). Показатель СТР-I в первой и второй терцилях достоверно не различался ($p_{1-2}=0,025$).

При проведении корреляционного анализа были выявлены прямая, средней степени зависимости, достоверная связь между ИММЛЖ и уровнем TIMP-1 ($r=0,551$; $p=0,02$). Также обнаружена обратная, сред-

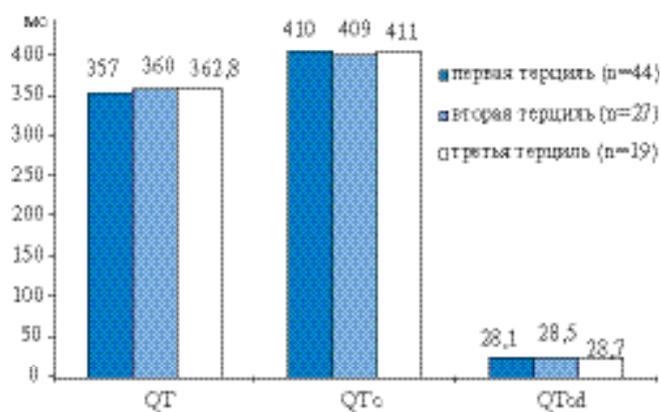


Рис. Продолжительность среднесуточных интервалов QT, QTc, QTcd у обследованных больных по терцилям (n=90).

ней степени зависимости, достоверная связь между ИММЛЖ и уровнем СТР-I ($r=-0,631$; $p<0,001$).

По уровню NT-proBNP в сыворотке крови больных также достоверно различались между терцилями ($p_{\text{mg}}=0,010$). В третьей терцили NT-proBNP составил $1671,5$ ($222,5; 2891,6$) пг/мл, что достоверно больше, чем в первой – $186,7$ ($67,1; 312,6$) пг/мл ($p_{1-3}=0,008$) и во второй терцили – $251,8$ ($124,6; 424,0$) пг/мл ($p_{2-3}=0,010$). Показатель NT-proBNP в первой и второй терцилях достоверно не различался ($p_{1-2}=0,396$). При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая, средней степени, достоверная зависимость между ИММЛЖ и уровнем NT-proBNP ($r=0,405$; $p=0,041$).

Обсуждение

В нашей работе было определено, что у всех больных, включенных в исследование, ФВ ЛЖ была нормальной и достоверно не изменялась по мере увеличения ИММЛЖ. Соответственно, представительство маркеров ВКС у больных стабильной стенокардией в сочетании с АГ мы оценивали у больных с сохраненной ФВ ЛЖ в зависимости от выраженности ГЛЖ, что является важной характеристикой представленной когорты больных. Известно, что риск ВКС зависит не только от выраженности ГЛЖ, но и связан с систолической дисфункцией левого желудочка [7]. Так, по данным E. C. Stecker et al., риск ВСК увеличивался по мере снижения ФВ ЛЖ в диапазоне низких значений, а при сохраненной ФВ зависел от наличия других факторов риска ВКС [8].

В работе получена закономерность увеличения желудочковой эктопической активности по мере возрастания ИММЛЖ. Наши данные согласуются с исследованием J. Kunisek et al., которые показали, что частота желудочковых аритмий не зависит от типа ремоделирования левого желудочка, а связана со степенью выраженности ГЛЖ у больных АГ [9]. Более

того, есть данные о том, что антагонисты альдостерона могут подавлять желудочковую эктопическую активность и одним из механизмов такого действия предполагается регресс ГЛЖ при их приеме. Возможно, такими же эффектами обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего эффекта и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Известно, что риск ВКС увеличивается в большей степени при комбинации ЖЭ и высокой ЧСС. В нашем исследовании не было получено зависимости ЧСС от ИММЛЖ, но у 86,7% больных зарегистрировано ЧСС в покое 80 и более ударов в минуту, что также является негативным фактором риска ВКС. Нами также установлено, что по мере увеличения ИММЛЖ достоверно снижается вариабельность ритма сердца по динамике показателя SDNN. Взаимосвязь ГЛЖ с изменением вариабельности ритма сердца установлена и не вызывает сомнений. В литературе нами не было найдено зависимости показателей вариабельности ритма сердца от роста ИММЛЖ. Тем не менее, есть сведения о том, что регресс ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии у больных АГ приводит к увеличению вариабельности ритма сердца и, в том числе, показателя SDNN [10]. Наличие эктопической желудочковой активности и снижение вариабельности ритма при ГЛЖ связывается с непосредственным изменением электрофизиологических свойств миокарда вследствие его гипертрофии и фиброза, а также опосредованно – за счет снижения коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункции, активации симпатической нервной системы. Среди электрофизиологических параметров значительную роль в развитии ВКС играет удлинение интервала QTc (более 440 мс), увеличение его дисперсии QTcd (более 50 мс), а также продолжительности комплекса QRS [11]. В нашей работе не было выявлено достоверных различий по этим показателям между терцилями. Вероятно, отсутствие взаимосвязи между представленными электрофизиологическими параметрами и ИММЛЖ связано с тем, как предполагают J. Klimas et al. на примере экспериментальных животных, что пролонгация интервала QTc и его дисперсии зависит не столько от ММЛЖ, сколько от уровня АД [12]. В нашем исследовании больные по терцилям не отличались по среднесуточным показателям АД, за исключением пульсового АД.

Действительно, в ряде исследований отмечена связь ВКС с уровнем САД и пульсового АД у гипертензивных больных. Так, при увеличении САД более 145 мм рт.ст. риск ВКС увеличивается в 2,04 раза, а при увеличении пульсового АД на 10 мм рт.ст. риск сердечно – сосудистой смерти увеличивается на 19% среди жителей США и на 29% – среди жителей европейских стран [13].

В нашей работе установлено, что, по мере нарастания ИММЛЖ, достоверно увеличивается уровень

ТМР-1 и снижается уровень СТР-I. Наши данные согласуются с результатами исследования М. Franz et al., которые показали обратную взаимосвязь: по мере увеличения ТМР-1 и снижения матриксных металлопротеиназ нарастает степень ГЛЖ [14]. Увеличение уровня NT-проBNP представлено в ряде работ не только как критерий сердечной недостаточности, но и как стабильный показатель тяжести поражения миокарда у больных АГ, который прямо коррелирует с маркерами воспаления и оксидативного стресса и может использоваться в качестве мониторингового показателя на фоне антигипертензивного лечения [15].

Литература

1. Myerburg R.J., Junttila M.J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012; 125 (8):1043–52.
2. Erbel R., Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. *Eur Heart J* 2012; 33 (10):1201–13.
3. Barison A., Vergaro G., Pastormerlo L.E. et al. Markers of arrhythmogenic risk in hypertensive subjects. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (28):3062–73.
4. Paoletti E., Specchia C., Di Maio G. et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (7):1829–34.
5. Lahtinen A.M., Noseworthy P.A., Havulinna A.S. et al. Common Genetic Variants Associated with Sudden Cardiac Death: The FinSCDgen Study. *PLoS One* 2012; 7 (7): e41675.
6. Marchesi C., Dentali F., Nicolini E. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30 (1):3–16.
7. Reinier K., Dervan C., Singh T. et al. Increased left ventricular mass and decreased left ventricular systolic function have independent pathways to ventricular arrhythmogenesis in coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2011; 8 (8):1177–82.
8. Stecker E.C., Vickers C., Waltz J. et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (6):1161–6.
9. Kunisek J., Zaputović L., Mavrić Z. et al. Influence of the type and degree of left ventricular hypertrophy on the prevalence of ventricular arrhythmias in patients with hypertensive heart disease. *Med Klin (Munich)* 2008; 103 (10):705–11.
10. Wang H.B., Shi Q., Zhang C. Effects of heart rate variability and smoothness index on the reversal of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011; 91 (12):832–5.
11. Kurl S., Mäkilä T.H., Rautaharju P. et al. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation* 2012; 125 (21):2588–94.
12. Klimas J., Stankovicova T., Kyselovic J., Bacharova L. Prolonged QT interval is associated with blood pressure rather than left ventricular mass in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30 (7):475–85.
13. Laukkanen J.A., Jennings J.R., Kauhanen J. et al. Relation of systemic blood pressure to sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 2012; 110 (3):378–82.
14. Franz M., Berndt A., Altendorf-Hofmann A. et al. Serum levels of large tenascin-C variants, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in concentric versus eccentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail* 2009 Nov; 11 (11):1057–62.
15. Roselló-Lletí E., Calabuig J. R., Morillas P. et al. Variability of NT-proBNP and its relationship with inflammatory status in patients with stable essential hypertension: a 2-year follow-up study. *PLoS One* 2012; 7 (2): e31189.

Markers of increased risk of sudden cardiac death in patients with stable angina and arterial hypertension: association with the progression of left ventricular hypertrophy

Surovtseva M. V.¹, Koziolova N. A.¹, Chernyavina A. I.¹, Shatunova I. M.²

Aim. To analyse the markers of sudden cardiac death (SCD) in patients with stable angina and arterial hypertension (AH), in regard to the progression of left ventricular hypertrophy (LVH).

Material and methods. In total, 90 patients with Functional Class II–III stable angina, AH, and LVH were examined. The following parameters were assessed: left ventricular myocardial mass index (LVMMI), left ventricular ejection fraction (LVEF), heart rate variability (HRV) parameters (SDNN, HRV, CBBP); mean 24-hour HR levels, QT and QTc intervals, QT dispersion (QTds), ectopic ventricular activity; mean 24-hour blood pressure (BP) levels; levels of serum markers of myocardial collagenolysis and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

Results. In all participants, LVEF was preserved, without significant difference between the tertiles. The increase in LVMMI was linked to a significant increase in the total number of ventricular extrasystoles (VE) over 24 hours ($p < 0,001$) and the mean number of paired ($p < 0,008$) and polytopic ($p < 0,011$) VE per patient; reduced HRV, based on the SDNN dynamics ($p = 0,004$); increased mean 24-hour pulse BP ($p = 0,003$); elevated

levels of tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1 ($p = 0,017$) and NT-proBNP; and decreased levels of procollagen type I C-terminal telopeptide ($p = 0,011$).

Conclusion. In patients with stable angina, AH, and preserved LVEF, the LVH progression is associated with an increased number of SCD markers: increased ventricular ectopic activity, reduced HRV, increased mean 24-hour BP, and elevated levels of NT-proBNP and serum markers of myocardial fibrosis, which confirms the increase in the risk of SCD in parallel to the increase in the LVMMI.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 52-57

Key words: stable angina, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, sudden death markers.

¹Academician E. A. Vagner Perm State Medical Academy, Perm; ²Gazprom Polyclinic, Moscow, Russia.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЭТТЛСКОЙ МОДЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ХСН ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЛГОСРОЧНОГО ПРОГНОЗА МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Краснова О. А., Ситникова М. Ю., Иванов С. Г., Федотов П. А.

Цель. Оценить прогноз выживаемости пациентов с ХСН (мужчин – жителей Санкт-Петербурга) в течение 5 лет в соответствии с Сиэттлской моделью и сравнить его с реальной выживаемостью больных этой группы.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ выживаемости 135 больных с систолической ХСН II–IVФК ишемической этиологии; исходно были собраны анамнестические, клинико-лабораторные и инструментальные данные; смертность от всех причин оценивали в течение 5 лет и сравнивали ее с вероятной выживаемостью, рассчитанной по Сиэттлской модели. Статистический анализ проводили с помощью пакета SPSS 15.0.

Результаты. В течение 5 лет наблюдения (60 месяцев) выжило 67% больных (88 человек). Одно-, двух- и пятилетняя реальная выживаемость больных с ХСН II ФК составляла 95%, 92% и 74%, а у больных с ХСН III ФК – 92%, 85% и 61%, соответственно. Вычисленная по средним показателям $ВВ_{SHFM}$ для больных IIФК ХСН в течение одного, двух и пяти лет составила 98%, 95% и 89%, соответственно; для больных ХСН IIIФК – 96%, 92% и 80%, соответственно. Для первых пяти лет наблюдения данные о $ВВ_{SHFM}$ у больных ХСН II ФК были выше реальной выживаемости на 3–15%, а для группы больных с ХСН IIIФК – на 4–19% ($p_{1,2} < 0.05$). Выявлены статистически значимые ассоциации реальной выживаемости с фактом курения, сопутствующей ХОБЛ и длительностью АГ до манифестации ХСН.

Заключение. $ВВ_{SHFM}$ значительно превышает реальную выживаемость мужчин с систолической ХСН – жителей Санкт-Петербурга, в связи с чем Сиэттлская модель оценки прогноза течения сердечной недостаточности не рекомендуется для применения на этой популяции. Целесообразно создание шкалы выживаемости больных ХСН с учетом дополнительных параметров, влияющих на неблагоприятный прогноз больных ХСН и ее апробация на российской популяции.

Ключевые слова: долгосрочный прогноз, систолическая сердечная недостаточность, Сиэттлская модель.

ГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Краснова О.А.* – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Сердечная недостаточность», Ситникова М.Ю. – д. м.н., профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории «Сердечная недостаточность», Иванов С.Г. – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Сердечная недостаточность», Федотов П.А. – к. м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности.

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

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АКШ – аортокоронарное шунтирование, $ВВ_{SHFM}$ – вероятная выживаемость, вычисленная согласно Сиэттлской модели, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РВ – реальная выживаемость, Seattle Heart Failure Model (SHFM) – Сиэттлская модель прогнозирования хронической сердечной недостаточности, ТС – трансплантация сердца, ФВлж – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Рукопись получена 04.03.2012

Принята к публикации 10.09.2012

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 58–62

Внедрение высокотехнологичных методов лечения в практику терапии хронической сердечной недостаточности в XXI веке значимо усугубляет затраты на лечение этой патологии, что ставит ее в ряд наиболее социально значимых и требует увеличения точности прогноза синдрома для выбора оптимального метода лечения. С 2010 года для первичного отбора больных в лист ожидания трансплантации сердца международные эксперты [1] рекомендуют применять Сиэттлскую модель прогнозирования ХСН. Она была создана на основании исследования PRAISE1, включавшего 1125 больных, и дала удовлетворительные результаты при апробации на 9942 пациентах – жителях США и Италии. SHFM не требует сложных и инвазивных методов обследования [2]. Однако мы имели негативный опыт применения этой шкалы на выборке больных с ХСН в возрасте старше 75 лет, наблюдающихся амбулаторно [3], а также при оценке краткосрочного прогноза у больных тяжелой ХСН [4]. В настоящем исследовании продолжается анализ валидности SHFM для российской популяции больных систолической ХСН.

Цель исследования – оценить долгосрочный прогноз пациентов с ХСН в соответствии с Сиэттлской моделью и сравнить ее с реальной выживаемостью на примере больных ХСН – мужчин, проживающих

в Санкт-Петербурге и наблюдающихся кардиологами-специалистами по сердечной недостаточности.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ выживаемости пациентов – жителей Санкт-Петербурга с систолической ХСН ишемической этиологии II–III ФК. Больные (135 человек, все мужчины) наблюдались в диспансерной группе ГБУ ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова кардиологами-специалистами по сердечной недостаточности. Исходно проводили подробный сбор анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных; смертность от всех причин оценивали в течение 5 лет.

На момент включения в исследование возраст пациентов был 40–70 лет (в среднем – $59,9 \pm 7,0$ лет). Фракция выброса левого желудочка по Simpson составила 18–45% (в среднем – $35,6 \pm 6\%$). У 54,8% (72 человека) больных была отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, 77,8% (102 человека) страдали артериальной гипертензией, 81,4% (107 человек) перенесли инфаркт миокарда, 12,6% (16 человек) – острое нарушение мозгового кровоснабжения. Средняя продолжительность АГ до развития ХСН составила 14,7 лет, продолжительность ИБС – 8,4 года, давность

Таблица 1

Особенности клинико-anamнестических и лабораторных показателей у пациентов с ХСН в зависимости от исхода заболевания

Показатель	Живые (n=84)	Умершие (n=51)	p
Возраст (лет)	63,37±0,92	59,24±1,24	н/д
Давность АГ (лет)	15,02±1,70	13,66±3,79	0,02
Возраст первого ИМ (лет)	52,24±1,19	53,59±1,50	н/д
Давность ИБС (лет)	8,88±0,87	7,66±1,03	н/д
Давность ХСН ¹ (лет)	3,00±0,37	3,25±0,51	н/д
СД (%)	22,6	23,5	н/д
ФП (%)	19	29	н/д
ХОБЛ (%)	22	35	0,05
Аневризма ЛЖ (%)	41	30	н/д
ИМТ (кг/рост, м ²)	26,92±0,53	26,27±0,96	0,05
Мочевая к-та (ммоль/л)	0,45±0,01	0,36±0,01	н/д
Креатинин (мкмоль/л)	94,05±2,37	107,25±3,45	0,06
Билирубин (мкмоль/л)	19,70±1,44	19,14±1,90	н/д
Глюкоза (ммоль/л)	5,46±0,10	5,31±0,24	н/д
Холестерин (ммоль/л)	5,36±0,12	5,47±0,23	н/д
Общий белок (г/л)	73,22±1,16	73,69±1,10	н/д
Гемоглобин (г/л)	138,60±1,71	132,56±5,16	<0,01
Натрий (ммоль/л)	143,35±0,48	142,70±0,66	0,05
ЧСС (уд/мин)	70,88±0,86	70,09±1,50	н/д
АД (мм рт.ст.)	122,85±1,66/79,37±1,37	122,06±3,26/81,06±3,46	н/д
QRS (сек)	0,14±0,03	0,12±0,01	н/д
ЛП (мм)	49,42±0,71	49,58±1,18	н/д
ПП (мм)	51,42±1,30	54,25±2,21	н/д
ПЖ (мм)	29,80±0,60	30,62±0,95	н/д
СДЛА (мм рт.ст.)	37,79±2,21	39,27±4,09	н/д
КСД/КДД (мм)	53,86±1,07/64,33±1,03	55,30±2,00/66,53±1,50	0,02/0,03
ФВЛЖ (%)	35,81±0,78	35,20±1,46	0,07

Примечание:¹ – давность ХСН к моменту включения в исследование.

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия; возраст 1-го ИМ – возраст, в котором у больного развился первый ИМ; СД – сахарный диабет тип2; ИМТ – индекс массы тела; ФП – постоянная/пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; КДД/КСД – конечно – систолический/конечно – диастолический диаметр левого желудочка; ЛП – диастолический размер левого предсердия; ПЖ – диастолический размер правого желудочка; ПП – диастолический размер правого предсердия; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; МЖПс/МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в систолу/диастолу; ЗСс/ЗСд – толщина задней стенки левого желудочка в систолу/диастолу; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; н/д – различия недостоверны.

ХСН – 3,0 года. В 38% случаев (50 человек) была выявлена хроническая аневризма левого желудочка, в 31,9% (42 человека) – постоянная или пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, в 25,9% (34 человека) – желудочковые нарушения ритма высоких градаций (Lown). У 11,8% (15 человек) пациентов не менее чем за 1 год было выполнено АКШ. Значимая сопутствующая патология была представлена следующим образом: у 8,9% пациентов с ХСН (12 человек) – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, у 11,9% (15 человек) – сахарный диабет 2 типа, у 11,1% (14 человек) – дисфункция почек; 51,1% (67 человек) имели клинику хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); 63,7% исследованных (83 человека) были курящими.

Пациенты получали стандартную терапию ХСН: 98,5% больных – иАПФ или сартаны, 97,5% – бета-адреноблокаторы, 14,1% больных – дигоксин, 60% – статины, 65% – моно- или комбинированную терапию мочегонными препаратами, 41,5% – спиронолактон, 4,4% – амиодарон, 38,5% – ди- или мононитраты, 3,7% – амлодипин. В этой выборке не было больных, получавших сердечную ресинхронизирующую терапию или имевших имплантированный дефибриллятор.

Режим наблюдения пациентов включал их обучение в Госпитальной школе, титрацию основных рекомендованных препаратов до максимально переносимых доз, плановые визиты и телефонные контакты, коррекцию статуса при его ухудшении и госпитализацию на специализированное отделение СН при

Таблица 2

Факторы, негативно влияющие на прогноз при ХСН (Diagnosis and treatment of Acute and Chronic HF 2008, ЕНJ 2008)

Демография/анамнез	Клиника	ЭКГ	ТФН	Лабораторные данные	Гемодинамика
- Старший возраст - ИБС - После ВС - Низкий комплайнс - СД - Анемия - ХОБЛ - Депрессия - Дисфункция почек	- Постоянно низкое АД - ФК III-IV - Недавняя госпитализация в связи с ХСН - АС - Тахикардия - Хрипы в легких - Низкий ИМТ - Нарушения дыхания во время сна	- Широкий QRS - Высокая ЧСС, - Зубцы Q, - ГЛЖ, - ЖТ - ФП - Альтерация Т - Низкая ВСР	- VO2 max < 10-14 ml/kg мин - Малая дистанция ТШХ - Высокое VE/VC02	- Значительное повышение МНП или NT-proMNP - ↑ галектина - ↓ Na - ↑ тропонина - ↑ креатинина - ↑ билирубина - ↑МК - Hb < 120	- ↓ФВ ЛЖ - ↑ Объем ЛЖ - Низкий СИ - Рестриктивный трансмитральный кровоток - Легочная гипертензия - Дисфункция ПЖ

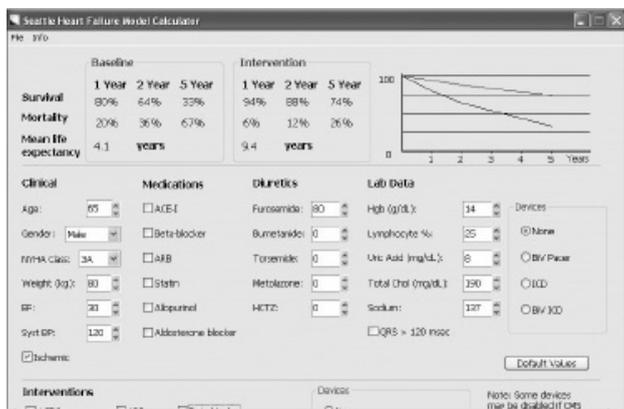


Рис. 1. On-line калькулятор для прогноза ХСН в соответствии с Сиэттлской моделью (<http://depts.washington.edu/shfm/windows.php>) [5].

декомпенсации, некупируемой амбулаторно. Для оценки $ВВ_{SHFM}$ использовали on-line калькулятор, позволяющий оценить риск летального исхода [5], форма которого представлена на рисунке 1. Индивидуальные параметры пациентов (ФК ХСН, ФВлж, систолическое АД, уровень гемоглобина, натрия, холестерина, содержание лимфоцитов в крови, длительность QRS, особенности терапии) определяли на момент максимальной стабилизации состояния и полностью оптимизированной терапии ХСН.

Статистический анализ проводили с помощью пакета SPSS 15.0. Для больных ХСН II и III ФК были построены кривые РВ Каплана-Мейера. Для тестирования их отличий с кривыми, отражающими $ВВ_{SHFM}$, использовали тест Long Rang.

Результаты

В течение 5 лет наблюдения (60 месяцев) выжило 67% больных (88 человек). В группе умерших по сравнению с группой выживших пациентов длительность АГ до развития ХСН была достоверно больше ($15,02 \pm 1,70$ лет и $13,66 \pm 3,79$ лет, соответственно;

$p=0,02$), встречаемость ХОБЛ – выше (35% и 22%, соответственно; $p=0,05$), исходный уровень гемоглобина в крови был ниже ($132,56 \pm 5,6$ и $138,60 \pm 1,71$ г/л, соответственно; $p < 0,01$); достоверно больше были размеры левых камер сердца. Остальные исследованные показатели, включая проводимую терапию, значимо не различались (табл. 1).

На рисунке 2 представлены кривые Каплана-Мейера для РВ, на которых отмечены интервалы в один, два, три и пять лет относительно начала амбулаторного наблюдения в специализированном отделении. Рассчитанная $ВВ_{SHFM}$ составила в группе этих же больных для первого года 94%, в течение двух лет – 88%, в течение трех лет – 77% ($p < 0,05$).

В дальнейшем были построены кривые РВ Каплана-Мейера (рис. 3) и $ВВ_{SHFM}$ для тех же больных в зависимости от ФК сердечной недостаточности. Из рисунка 3 следует, что одно-, двух- и пятилетняя реальная выживаемость больных с ХСН II ФК составляла 95%, 92% и 74%, а у больных с ХСН III ФК – 92%, 85% и 61%, соответственно. В соответствии с тестом Long Rang между двумя кривыми РВ_{IIФК} и РВ_{IIIФК} выявлено достоверное различие ($p=0,01$).

Вычисленная по средним показателям $ВВ_{SHFM}$ для больных IIФК ХСН в течение одного, двух и пяти лет составила 98%, 95% и 89%, соответственно; для больных ХСН IIIФК – 96%, 92% и 80%, соответственно. Для первых пяти лет наблюдения данные о $ВВ_{SHFM}$ у больных ХСН II ФК были выше реальной выживаемости на 3–15%, а для группы больных ХСН IIIФК – на 4–19%, $p_{1,2} < 0,05$ (рис. 3).

Обсуждение

В клинических исследованиях, проводившихся в 1990-е и 2000-е годы, пятилетняя выживаемость при ХСН составляла менее 50%. В последнее десятилетие прогноз таких больных стал значительно лучше [6, 7], и этот факт подтверждается в представленной работе. Подобные тенденции свойственны

странам Европы, США и связаны, во-первых, с укреплением стандартов терапии ХСН у врачей амбулаторного звена, во-вторых – с созданием за рубежом системы клиник, специализирующихся на терапии таких больных, в-третьих – с широким внедрением электрофизиологических методов терапии и трансплантации сердца.

В настоящее время в РФ только отдельные медицинские центры располагают возможностью лечения больных с тяжелой ХСН в условиях специализированного модуля «стационар-амбулаторное звено». Выявленная в нашем исследовании низкая летальность у таких пациентов была связана именно с тем, что принципы их наблюдения в ГБУ «ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова» включали как обучение в «Госпитальной школе больных ХСН», так и регулярные телефонные контакты и плановые визиты к кардиологу, а при необходимости – и госпитализацию в специализированное отделение ХСН [8]. К сожалению, в РФ такая специализация как «кардиолог-специалист по сердечной недостаточности» в настоящее время отсутствует.

В Европейских Рекомендациях по лечению больных ХСН [9] раздел по прогнозированию представлен таблицей, в которую внесены наиболее важные факторы риска ХСН. Однако рассчитать индивидуальный прогноз таким способом невозможно. Помимо этого, некоторые показатели, упоминаемые в ней, не являются рутинными (табл. 2).

Более удобной формой оценки вероятности выживания является использование индивидуальных шкал прогнозирования. Создание приемлемых для повседневного использования калькуляторов при ХСН было стимулировано широким внедрением трансплантации сердца, которая подразумевает отбор в лист ожидания больных, имеющих высокий риск смерти. К таким шкалам относится и Сиэттлская модель, которая вошла в практику с 2006 года. Несмотря на то, что уровень медицинского вмешательства у исследованных нами больных и у когорты пациентов, на основании наблюдения за которой была создана SHFM, практически идентичны, BB_{SHFM} превышала выживаемость на 4–19%. Вероятно, разница в результатах связана с тем, что SHFM была разработана на американской популяции. Возможно также, что этот калькулятор располагает недостаточным количеством параметров, влияющих на прогноз больных ХСН из исследованной нами выборки. Так, у наблюдавшихся пациентов были выявлены достоверные ассоциации летального исхода с фактом табакокурения, с сопутствующей ХОБЛ и с длительностью предшествующей АГ. Очевидно также, что дозовый уровень основных препаратов для лечения ХСН у исследованной когорты больных был ниже уровня, рекомендуемого специалистами из США [10, 11]. Отметим, что недостижение целевых доз иАПФ, сар-

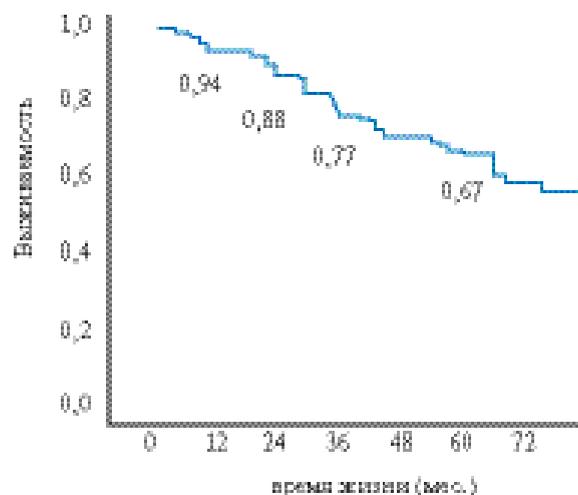


Рис. 2. Реальная выживаемость мужчин с систолической ХСН ишемической этиологии.

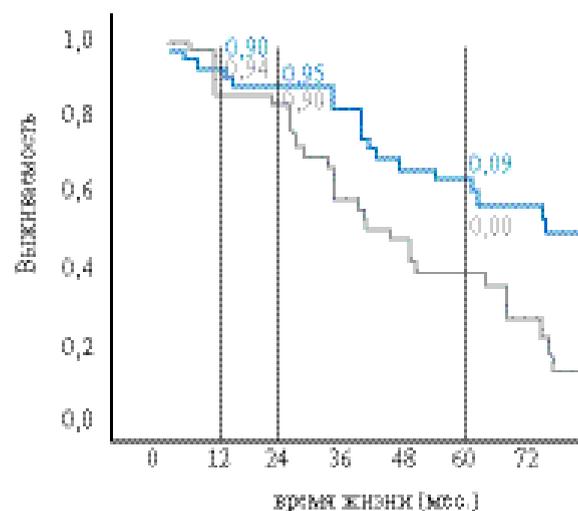


Рис. 3. Реальная и вероятная выживаемость исследованных больных. Ось абсцисс – месяцы жизни. Синяя кривая – больные с ХСН II ФК, серая кривая – больные с ХСН III ФК.

танов или бетаблокаторов для лечения ХСН в нашем подразделении всегда обосновано объективными критериями (клинически значимая гипотония, брадикардия, появление АВ блокад 2 и более степени, и др. значимые нежелательные явления) и отражает возможности применения рекомендованных дозировок в реальной практике РФ.

Вместе с тем, в нашем исследовании были выявлены критерии неблагоприятного прогноза ХСН, не входящие в набор показателей, необходимых для подсчета BB по Сиэттлской шкале и в большей степени совпадающих с рутинными параметрами, представленными в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности.

Заключение

1. Вероятная выживаемость в течение 5 лет, рассчитанная по SHFM, значительно превышает реальную выживаемость мужчин с систолической ХСН — жителей Санкт-Петербурга, в связи с чем эта шкала оценки прогноза сердечной недостаточности не рекомендуется для применения на данной популяции.

Литература

1. Mancini D., Lietz K. Selection of Cardiac Transplantation Candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122:173–83.
2. Levy W.C., Mozaffarian D., Linker D.T., et al., The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation*; 2006; 113:1424–33.
3. Shlyakhto E.V., Sitnikova M.Y., Lelyavina T.A. et al. Modern algorithms for assessing prognosis in patients with chronic heart failure. Comparative characteristics of BNP-age models of survival (Neve –75) and Seattle Heart Failure Model in patients 75–85 years old. *J of Heart Failure* 2009; 10 (1): 4–7. Russian. (Шляхто Е.В., Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., и др. Современные алгоритмы оценки прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью. Сравнительная характеристика МНП-возрастной модели выживаемости (Нева –75) и сизэттлской модели сердечной недостаточности (SEATTLE HEART FAILURE MODEL) у больных 75–85 лет. Журнал сердечная недостаточность 2009; 10 (1):4–7).
4. Прокурова Л.В., Ситникова М.Ю., Федотов П.А. et al. Comparison of the effectiveness of different prognostic scales (Seattle Heart Failure Model, EFFECT, Heywood's model) in patients who treated by cardiologists, specialists in heart failure. VI Congress «Heart Failure- 2011», compilation of abstracts. P. 8–9. Russian. (Прокурова Л.В., Ситникова М.Ю., Федотов П.А. и др. Сопоставление эффективности различных прогностических шкал (Seattle Heart Failure Model, EFFECT, Heywood's model) у больных, наблюдающихся у кардиологов-специалистов по сердечной недостаточности. Сборник тезисов VI Конгресса «Сердечная недостаточность 2011». с. 8–9).
5. Seattle Heart Failure Model Calculator, <http://depts.washington.edu/shfm/windows.php>
6. Shlyakhto E.V., Sitnikova M.Y. Chronic heart failure. M.: Goetar –2009. p. 331. Russian. (Шляхто Е.В., Ситникова М.Ю. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Гэотар, 2009. с. 331).

2. Целесообразно создание шкалы выживаемости больных ХСН с учетом дополнительных параметров, влияющих на неблагоприятный прогноз больных ХСН и ее апробация на российской популяции.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Б. И. Смирнову за проведение математических расчетов.

7. Teng T.H., Hung J., Knuiman M., et al.. Trends in long-term cardiovascular mortality and morbidity in men and women with heart failure of ischemic versus non-ischemic aetiology in Western Australia between 1990 and 2005. *Int. J. Cardiol* 2011; 18, p. 236–40.
8. Sitnikova M.Y., Nesterova I.V., Ivanov S.G. et al. Role of special clinics The role of specialized clinics in implementation of recommendations for treatment of patients with chronic heart failure. *J of Heart Failure* 2005; 6, 3 (31):105–107. Russian. (Ситникова М.Ю., Нестерова И.В., Иванов С.Г., и др. Роль специализированной клиники в реализации рекомендаций по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью. Журнал сердечная недостаточность 2005; 6, 3 (31). с. 105–107).
9. Diagnosis and treatment of Acute and Chronic HF 2008. ЕНЖ; 2008. doi:10.1093/eurheartj/ehn309.
10. Sitnikova M.Y., Nesterova I.V., Ivanov S.G. Modern principles of diagnostics and treatment of chronic heart failure. Guide for students, interns, medical residents and physicians. Edited by Shlyakhto E.V. SPb: Ladoga-2009. P. 39. Russian (Ситникова М.Ю., Нестерова И.В., Иванов С.Г. Современные принципы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности. Пособие для студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей. Под редакцией Е.В. Шляхто. СПб: Ладога; 2009. с. 39).
11. Mareev V.Y., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. Russian national guidelines VNOС and SCHF for diagnostics and treatment of chronic heart failure (second review). М. ООС SCHF-2007. P.76. Russian. (Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Российские национальные рекомендации ВНОС и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). М.: ООС ССН; 2007.с. 76).

Effectiveness of the Seattle Heart Failure Model in predicting the long-term prognosis among men with coronary heart disease

Krasnova O. A., Sitnikova M. Yu., Ivanov S. G., Fedotov P. A.

Aim. To assess the life prognosis in patients with chronic heart failure (CHF) – male residents of St. Petersburg – according to the Seattle Heart Failure Model (SHFM) and compare it to the observed survival.

Material and methods. A retrospective survival analysis was performed in 135 patients with Functional Class (FC) II–IV CHF of ischemic aetiology. At baseline, anamnestic, clinical, functional, and instrumental data were collected. Observed five-year all-cause mortality was compared to that predicted by SHFM. Statistical analyses were performed in SPSS 15.0.

Results. Over the five years of the follow-up (60 months), 67% of the participants (n=88) survived. Observed one-, two-, and five-year survival in FC II CHF patients was 95%, 92%, and 74%, respectively. In FC III CHF patients, the respective figures were 92%, 85%, and 61%. Predicted one-, two-, and five-year survival, according to the mean risk estimates by SHFM, was 98%, 95%, and 89% for FC II CHF individuals, and 96%, 92%, and 80%, respectively, for the FC III CHF participants. Therefore, for the first five years of the follow-up, the SHFM predictions exceeded the observed survival by 3–15% and 4–19% in CHF

patients with FC II and FC III, respectively ($p_{1,2} < 0,05$). There was a statistically significant association between the observed survival and smoking, concomitant chronic obstructive pulmonary disease, and hypertension duration before the CHF manifestation.

Conclusion. The SHFM markedly overestimated the observed survival in male patients with systolic CHF – St. Petersburg residents. Therefore, in this population, this instrument cannot be recommended for the CHF prognosis assessment. There is a need to develop a survival model for Russian patients with CHF, which would incorporate additional determinants of adverse prognosis.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 58-62

Key words: long-term prognosis, systolic heart failure, Seattle Heart Failure Model.

V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg, Russia.

ПРОБЛЕМЫ «ЛИСТА ОЖИДАНИЯ»: ПРИЧИНЫ ОТКАЗОВ ПАЦИЕНТОВ ОТ ПЛАНОВОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Сумин А. Н., Осокина А. В., Кочергина А. М.

Цель. Выявить причины отказов пациентов от планового оперативного лечения ишемической болезни сердца, включенных в «лист ожидания» операции коронарного шунтирования.

Материал и методы. На период с I/2010 г по III/2011 г в «лист ожидания» НИИ КПССЗ СО РАМН на КШ были внесены 1057 человек (100%). Из них по разным причинам не явились 74 человека, что составило 7%. При телефонном опросе уточнена причина неявки 65 человек: 51 (4,8% пациентов) отказались от проведения операции по разным причинам. В окончательный анализ вошел 51 пациент – основная группа, которые по разным причинам отказались от планового коронарного шунтирования. Методом телефонного опроса мы выясняли причины, по которым пациенты отказались от планового оперативного вмешательства на сердце. Для сопоставления клинико-анамнестических показателей методом сплошной выборки была сформирована группа пациентов, госпитализированных на плановое КШ – контрольная группа (n=51). При работе с первичной документацией пациентов обеих групп выяснялся срок ожидания планируемой госпитализации с момента получения заключения о необходимости проведения КШ, анализировали показатели КАГ. Дополнительно рассматривали данные ЭхоКГ (ФВ ЛЖ) и лабораторные показатели крови (креатинин, мочевина, K^+ , Na^+ , глюкоза, гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, СОЭ), определяемые перед проведением КАГ.

Результаты. Наиболее частыми причинами отказов от операции на сердце были боязнь оперативного вмешательства (35,3%) и хорошее самочувствие пациента (33,3%). Третьей по частоте встречаемости явилась такая причина, как отсутствие разъяснительной беседы врача с пациентом о целесообразности проведения оперативного вмешательства (9,8%). Пациентам контрольной группы достоверно чаще назначалась госпитализация для проведения КШ в течение первого месяца после проведения КАГ (n=17 и n=6, p=0,00), а пациентам основной группы – в течение шестого месяца ожидания (n=12 и n=4, p=0,02). При многофакторном анализе отмечено, что повышалось вероятность отказа больных от операции ожидания ее более месяца.

Заключение. Отказы от проведения операции КШ среди пациентов, включенных в лист ожидания, встречаются в 4,8% случаев. Основными

причинами отказов от операции явились отсутствие признаков прогрессирования ИБС, боязнь операции, отсутствие беседы с врачом о необходимости вмешательства. Наиболее важным дополнительным фактором, способствующим отказу от операции, оказалась длительность ее ожидания более месяца.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 63-69

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, очередность.

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

Сумин А. Н.* – д. м. н., заведующий отделом мультифокального атеросклероза, Осокина А. В. – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Кочергина А. М. – лаборант-исследователь лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sumian@cardio.kem.ru, 650002, Кемеровская обл, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

ИБС – ишемическая болезнь сердца, КШ – коронарное шунтирование, КАГ – коронароангиография, ЛЖ – левый желудочек, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ПКА – правая коронарная артерия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена 29.03.2012
Принята к публикации 10.09.2012

В настоящее время во всем мире все шире применяется оперативное лечение ишемической болезни сердца (ИБС), что улучшает качество жизни и прогноз у больных с наиболее выраженными изменениями коронарных артерий [1]. Вместе с тем, далеко не всегда выполнение операции возможно в кратчайшие сроки после проведения коронароангиографии (КАГ) и определения показаний для оперативного вмешательства. Именно по этой причине образуется «лист ожидания» операции. При его формировании учитывается множество факторов (выраженность клинической картины, морфологические изменения коронарных артерий, наличие сопутствующей патологии [2, 3], уровень биомаркеров [4] для того, чтобы больные с наивысшим риском были оперированы в более сжатые сроки. Однако не всегда удается точно оценить риск ожидания операции, определенное число пациентов не является в кардиохирургический стационар к намеченному сроку плановой операции [5]. В этом случае диагностические ресурсы

не используются оптимальным способом, больные с уже установленным диагнозом не получают той помощи, которая должна улучшить прогноз и качество жизни. Использование социально-психологических критериев при формировании листа ожидания пока только обсуждается [6]. Целью настоящего исследования было изучение причин отказов от плановой операции коронарного шунтирования (КШ) пациентами, включенными в «лист ожидания» операции.

Материал и методы

На период с I/2010 г по III/2011 г в «лист ожидания» НИИ КПССЗ СО РАМН на КШ были внесены 1057 человек (100%), из них по разным причинам не явились 74 человека, что составило 7%. При телефонном опросе уточнена причина неявки 65 человек: 51 (4,8% пациентов) отказались от проведения операции по разным причинам, в 14 случаях (1,3% от общего числа больных в листе ожидания) наступил летальный исход в ходе ожидания

Таблица 1
Продолжительность ожидания планового коронарного шунтирования после проведения коронароангиографии в обследованных группах

Срок (в месяцах)	Группа основная n=51 (100%)	Группа контроля n=51 (100%)	p
до 1 месяца	6 (11,7)	17 (33,3)	0,009
1–2 месяца	6 (11,7)	11 (21,5)	0,18
2–3 месяца*	10 (19,6)	4 (7,8)	0,07
3–4 месяца*	3 (5,8)	0 (0)	0,12
4–5 месяцев*	2 (3,9)	5 (9,8)	0,21
5–6 месяцев*	12 (23,5)	4 (7,8)	0,02
6–7 месяцев	12 (23,5)	7 (13,7)	0,18
12 месяцев*	0 (0)	3 (5,8)	0,12

Примечание: * - учитывая $n < 5$, значение p рассчитывалось с помощью точного критерия Фишера.

оперативного вмешательства. Не удалось выяснить причину неявки в 9 случаях из-за отсутствия возможности связаться с ними, что составило 0,85% от всей группы запланированных на оперативное лечение.

Таким образом, в окончательный анализ причин отказов пациентов от планового оперативного вмешательства вошел 51 пациент – основная группа, что составило 68,9% от общей группы пациентов, не явившихся на плановую операцию КШ к назначенному дню и доступных контакту. Методом телефонного опроса мы выясняли причины, по которым пациенты отказались от планового оперативного вмешательства на сердце. Кроме того, в ходе беседы с пациентом выяснялось наличие либо отсутствие признаков прогрессирования ИБС с момента проведения КАГ до даты предполагаемой госпитализации; состоялась ли разъяснительная беседа с лечащим доктором о целесообразности операции на сердце и каковы альтернативы в случае отказа от вмешательства, а также насколько был удовлетворен пациент полученной информацией. Обсуждалась и степень доверия пациента медицинскому персоналу клиники, где планировалось проведение операции.

Для сопоставления клинико-anamnestических показателей методом сплошной выборки была сформирована группа пациентов, госпитализированных на плановое КШ в НИИ КПССЗ СО РАМН в течение трех недель одного месяца (март 2011) – контрольная группа ($n=51$). При работе с первичной документацией пациентов обеих групп мы выясняли срок ожидания планируемой госпитализации с момента получения заключения о необходимости проведения КШ, анализировали показатели КАГ (показания для проведения, локализацию и степень выраженности поражения коронарных сосудов). Дополнительно рассматривали данные

ЭхоКГ (сократительную способность миокарда ЛЖ), биохимических показателей (общий холестерин, креатинин, мочевины, K^+ , Na^+ , глюкоза натощак, общий билирубин) и общего анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ), доступные на момент проведения больному КАГ.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica, версия 6.0. Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные параметры описательной статистики при распределении, отличном от нормального. Для описания центральных тенденций и дисперсий рассчитывали медианы и интерквартильный размах (Me , 25-й и 75-й процентиля). При анализе различий количественных признаков был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Многофакторный анализ выполнялся пошагово методом исключения. Уровень статистической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Причины отказов пациентов от оперативного лечения, озвученные при телефонном опросе, представлены на рисунке 1. Наиболее частыми причинами отказов от операции на сердце были страх оперативного вмешательства и хорошее самочувствие пациента (35,3% и 33,3%, соответственно). Третьей по частоте встречаемости явилась такая причина, как отсутствие разъяснительной беседы врача с пациентом о целесообразности проведения оперативного вмешательства (9,8%). Вероятно, этот факт является дополнительной составляющей самой частой причины – страха операции на сердце.

При анализе сроков ожидания госпитализации после получения заключения о необходимости проведения оперативного вмешательства выяснилось, что максимальный срок ожидания в основной группе составил 7 месяцев (табл. 1). Важно отметить, что столь длительный срок ожидания был характерен для четверти ($n=12$) пациентов основной группы. В то же время в контрольной группе большая часть больных (33,3%) были оперированы в течение первого месяца после проведения

КАГ. Пациентам контрольной группы достоверно чаще назначалась госпитализация для проведения КШ в течение первого месяца после проведения КАГ ($n=17$ и $n=6$, $p=0,009$), а пациентам основной группы – в течение шестого месяца ожидания ($n=12$ и $n=4$, $p=0,02$).

Анализ различий в двух изученных группах больных по анамнестическим и клиническим данным представлен в таблице 2. Достоверные различия между сравниваемыми группами выявлены в отношении частоты постинфарктного кардиосклероза (ПИКС). Оказалось, что пациенты контрольной группы отличались большей частотой перенесенного ИМ в анамнезе при сравнении с основной группой ($p=0,003$). При сравнении пациентов двух анализируемых групп по наличию факта инвалидности по сердечно-сосудистому заболеванию (ССЗ) была выявлена тенденция к достоверности. Вероятно, факт наличия инвалидности по ССЗ является одним из определяющих в формировании положительного мнения о необходимости проведения оперативного лечения ИБС. Кроме того, было проведено сравнение обеих групп по функциональному классу ХСН. Следует отметить, что I функциональный класс ХСН встречался чаще среди пациентов основной группы (17,6%), чем контрольной (5,8%), различия имели пограничную статистическую достоверность ($p=0,06$). Данный факт наводит на мысль о том, что отказавшиеся от операции пациенты были более сохранными по сердечной недостаточности. Сравнение данных ЭхоКГ, а именно сократительной способности миокарда левого желудочка, не показало различий между анализируемыми группами (табл. 3). Также при сопоставлении показателей общего и биохимического анализов крови, показателей липидного спектра не отмечено достоверных различий между группами ни по одному параметру.

При оценке особенностей КАГ (табл. 4) отмечено, что группы различались еще по ряду параметров. При анализе типа вмешательства установлено, что в обеих группах с одинаковой частотой были выполнены как экстренные, так и плановые КАГ. Далее было проведено сравнение локализации и степени поражения коронарных сосудов обеих групп. Отмечены различия для стенозов в устье/проксимальном отделе ПКА – в основной группе они выявлены в 70,5% случаев, в контрольной – в 50,9% ($p=0,04$). Тем не менее, по частоте стенозов ствола левой коронарной артерии, частоте трехсосудистого поражения коронарных артерий группы не различались между собой.

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием отказа от операции, был проведен однофакторный анализ (табл. 5). При однофакторном анализе отмечено, что повышали вероятность

Таблица 2

Анамнестические и клинические данные в изучаемых группах

Показатели	Группа основная $n=51$ (100%)	Группа контроля $n=51$ (100%)	p
Работающие, n (%)	22 (43,1%)	21 (41,1%)	0,84
Пенсионеры, n (%)	31 (60,7%)	31 (60,7%)	1,0
Наличие инвалидности, n (%)	15 (29,4%)	24 (47%)	0,06
Мужчины, n (%)	47 (92%)	45 (88,2%)	0,53
Женщины*, n (%)	5 (9,8%)	7 (13,7%)	0,53
Возраст (лет)	56 (55;65)	58 (57;59)	0,56
Возраст <50 лет*, n (%)	4 (7,8%)	3 (5,8%)	0,5
Возраст 50–70 лет, n (%)	45 (88,2%)	46 (90,1%)	0,76
Возраст > 70 лет*, n (%)	3 (5,8%)	3 (5,8%)	0,66
Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$)	26 (24;34)	31,7 (30,3;33,0)	0,56
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	14 (27,4%)	42 (82,3%)	0,003
Повторный ИМ за период ожидания*	2 (3,9%)	5 (9,8%)	0,24
Артериальная гипертензия*, n (%)	10 (19,6%)	5 (9,8%)	0,16
Давность артериальной гипертензии (лет)	3 (1;5)	6,5 (3,0; 10,0)	0,24
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	6 (11,7%)	9 (17,6%)	0,40
Инсульт в анамнезе*, n (%)	4 (7,8%)	2 (3,9%)	0,40
I функциональный класс ХСН *	9 (17,6%)	3 (5,8%)	0,06
II функциональный класс ХСН	25 (49%)	33 (64,7%)	0,11
III функциональный класс ХСН	7 (13,7%)	9 (17,6%)	0,58
Риск операции КШ по EuroSCORE (%)	3,8 (3,8; 3,8)	6,0 (6,0; 6,0)	0,5

Примечание: *- учитывая $p < 5$, значение p рассчитывалось с помощью точного критерия Фишера.

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, КШ – коронарное шунтирование.

отказа больных от операции ожидание ее более месяца и наличие инвалидности по сердечно-сосудистому заболеванию (в последнем случае – статистически незначимое). Факторами, уменьшающими вероятность отказа больного от операции, были наличие постинфарктного кардиосклероза ($p=0,05$) и проксимальное поражение правой коронарной артерии ($p=0,1$). Чтобы оценить факторы, независимо влияющие на вероятность развития негативного отношения к оперативному вмешательству на сердце, был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ, в который включили факторы, показавшие наличие связи с риском отказа от планового вмешательства по результатам однофакторного анализа. Отношение шансов формирования отказа от планового оперативного лечения ИБС было наиболее значимым для пациентов, чье ожидание госпитализации на плановое КШ после проведения КАГ составило более 1 месяца (табл. 5). Таким образом, ожидание оперативного

Таблица 3
Данные лабораторного и инструментального обследования в изучаемых группах

Показатели	Группа основная n=51 (100%)	Группа контроля n=51 (100%)	p
Фракция выброса левого желудочка (%)	56 (49,0; 63,0)	63,5 (63,0; 64,0)	0,13
Креатинин (мкмоль/л)	85 (60;102)	88 (80; 106)	0,93
Мочевина (ммоль/л)	5,9 (4,0;6,8)	5,8 (4,7; 7,2)	0,22
K ⁺ (ммоль/л)	4,5 (4,1; 4,9)	4,4 (4,3; 4,7)	0,22
Na ⁺ (ммоль/л)	138,2 (132; 142)	140 (137; 142)	0,06
Глюкоза (ммоль/л)	4,9 (4,5; 5,7)	5,5 (5,1;6,1)	0,09
Гемоглобин (г/л)	145 (131; 151)	145 (136; 151)	0,97
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	7,0 (5,7; 8,4)	6,3 (5,5; 7,5)	0,38
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,6 (4,2; 4,7)	4,7 (4,5; 5,0)	0,19
СОЭ	6 (3; 12)	6 (4; 10)	0,82

Таблица 4
Результаты КАГ в группах обследованных больных

Показатели	Группа основная n=51 (100%)	Группа контроля n=51 (100%)	p
Плановая КАГ	42 (82,3%)	47 (92,1%)	0,11
Экстренная КАГ*	9 (17,6%)	4 (7,8%)	0,11
Стенозы ствола ЛКА > 50%	12 (23,5%)	12 (23,5%)	1,00
Стенозы ствола ЛКА > 90%*	0 (0%)	2 (3,9%)	0,24
Стенозы ПНА > 70%	43 (84,3%)	43 (84,3%)	1,00
Окклюзия ПНА	14 (27,4%)	17 (33,3%)	0,51
Устье/Проксимальный сегмент ПНА	37 (72,5%)	32 (62,7%)	0,28
Стенозы ОА > 70%	29 (56,8%)	29 (56,8%)	1,00
Окклюзия ОА*	5 (9,8%)	6 (11,7%)	0,50
Устье/Проксимальный сегмент ОА	19 (37,2%)	18 (35,2%)	0,83
Стенозы ПКА > 70%	40 (78,4%)	37 (72,5%)	0,48
Окклюзия ПКА	24 (47%)	20 (39,2%)	0,42
Устье/Проксимальный сегмент ПКА	36 (70,5%)	26 (50,9%)	0,04

Примечание: * - учитывая p<5, значение p рассчитывалось с помощью точного критерия Фишера.

Сокращения: КАГ – коронароангиография; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 5
Факторы, провоцирующие негативное отношение больного к проведению планового КШ (по данным логистического регрессионного анализа)

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Однофакторный анализ			
Наличие инвалидности по ССЗ	1,97	0,86–4,5	0,10
Постинфарктный кардиосклероз	0,41	0,16–1,01	0,05
Наличие стенозов в устье/проксимальном сегменте ПКА	0,52	0,23–1,17	0,1
Ожидание операции > 1 мес	8,0	2,13–29,93	0,003
Многофакторный анализ			
Постинфарктный кардиосклероз	0,49	0,18–1,28	0,14
Ожидание операции > 1 мес	7,25	1,91–27,48	0,003

Сокращения: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал, КШ – коронарное шунтирование; ПКА – правая коронарная артерия.

вмешательства более 1 месяца способно негативным образом отразиться на отношении к предстоящей операции.

Обсуждение

Основными причинами отказа от операции КШ были: страх операции, отсутствие жалоб на состояние со стороны сердечно-сосудистой системы при обычных бытовых нагрузках и недостаточное информирование пациента врачом о целесообразности данного вида вмешательства.

В литературе мы не встретили отдельного анализа причин отказов пациентов от операции КШ. В одной из работ при анализе проблем листа ожидания наряду с прочими причинами несостоявшихся операций (летальный исход, смена тактики реваскуляризации миокарда, наличие тяжелой сопутствующей патологии) приводятся данные о числе отказов от операций [5]. Общее число таких случаев составило 2,2%, что меньше отмечаемой нами частоты (4,8%). Авторы данной статьи также отмечали, что среди пациентов, имеющих в анамнезе несколько сопутствующих заболеваний, средней и тяжелой степени выраженности, у которых срок ожидания операции был меньше, реже встречались отказы от операции (2,0%) по сравнению с группой пациентов, страдающих наименьшим числом сопутствующих заболеваний, с более легкой степенью их выраженности и большим сроком ожидания операции (2,6%) [5]. Это вполне согласуется с полученными нами данными о влиянии анализируемых показателей на частоту отказов больных от операции КШ. В этой же статье отмечено, что увеличение срока ожидания операции приводит к увеличению числа летальных исходов в группе больных с меньшей тяжестью состояния (до 1,4%) по сравнению с пациентами, исходно имеющими более выраженную степень тяжести состояния (0,8%) [5]. При этом средний срок ожидания планового оперативного лечения для пациентов со средним риском составляет 21 неделю, а для пациентов высокого риска – 10 недель [5]. Можно предполагать наличие прямой взаимосвязи между сроком ожидания и степенью готовности пациента своевременно явиться на операцию. По нашим данным, ожидание оперативного вмешательства более 1 месяца способно негативным образом отразиться на отношении больного к предстоящей операции.

Увеличение времени ожидания операции также дополнительно влияет на клинический и психологический статус больных. Так, время ожидания КШ более 3 месяцев приводило к снижению качества жизни у больных по сравнению с пациентами, ожидавшими операции меньший срок. При этом различия в показателях качества жизни сохранялись и через 6 месяцев после операции [7]. В достаточно давнем канадском исследовании изучено психологическое

состояние больных, ожидавших операции КШ [8]. Хотя объяснением результатов КАГ и необходимости прямой реваскуляризации миокарда были удовлетворены 96% пациентов, однако 84% больных жаловались, что ожидание операции было для них сильным стрессом, 64% испытывали умеренную тревожность. Ощущение гнева в связи с задержкой испытывали 16% больных, но только 4% думали, что установление очередности согласно медицинским показателям является несправедливой. В целом 41% больных были удовлетворены оказываемой им поддержкой, а 47% пациентов отмечали проблемы преимущественно вследствие плохой коммуникации [8]. В более поздней работе практически все больные перед операцией КШ испытывали легкую тревожность, кроме 8% пациентов, у которых тревога была выраженной, однако после операции психологический статус пациентов восстанавливался [9]. Можно предположить, учитывая наши данные, что лица с наиболее выраженной тревожностью могут вовсе отказаться от операции и не явиться на госпитализацию.

Другим психологическим фактором, влияющим на склонность больных игнорировать рекомендации врача, в последнее время считают тип личности Д, который характеризуется тенденцией переживать негативные эмоции и подавлять их выражение в социальных контактах [10]. Больные с таким типом личности отличаются склонностью не следовать рекомендациям врача и не сообщать своевременно о развитии симптомов заболевания медицинскому персоналу. Доказано, что тип личности Д связан с увеличенным риском снижения качества жизни и выглядит менее благоприятным для получения эффекта от медикаментозных и инвазивных вмешательств [11]. Можно предположить, что такой тип личности больного более вероятно приведет его к мысли отказа от операции, нежели лиц с другими психологическими чертами. Косвенное подтверждение вышеприведенного предположения можно найти в проведенном нами ранее исследовании, в котором распространенность типа личности Д среди больных перед плановой операцией КШ без поражения других артериальных бассейнов составила только 11,6% [12], при средней частоте типа личности Д в популяции 25–30% [11]. На наш взгляд, это можно объяснить тем, что больные с типом личности Д не доходят до кардиохирургической клиники (отказываясь либо от плановой КАГ, либо от планового оперативного вмешательства).

Одним из определяющих факторов, влияющих на решение пациента о возможности операции на сердце, является его осведомленность о планируемом оперативном вмешательстве [13]. По данным анкетирования врачей Москвы и Московской области, более 90% из них указали, что 37,1% отказов пациентов от операции обусловлены возможной

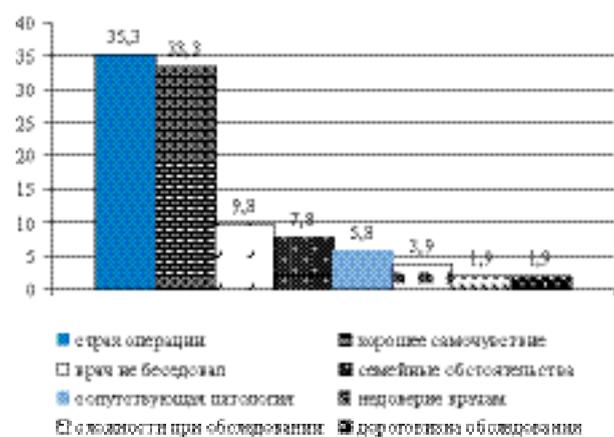


Рис. 1. Причины отказов пациентов от оперативного вмешательства.

высокой доплатой за лечение; указание на страх пациентов перед вмешательством встречалось в 20% случаев [14]. По нашим данным, опасение перед оперативным вмешательством послужило причиной отказа от плановой операции КШ в 37,5% случаев, что почти в 2 раза чаще. Несомненно, объективное и адекватное информирование пациента должно быть одним из основных звеньев принятия клинического решения. Можно думать, что при наличии исчерпывающей информации пациенту было бы легче принять положительное решение о предстоящей операции на сердце. По данным настоящего исследования, несостоявшаяся разъяснительная беседа врача с пациентом о необходимости операции стала причиной отказа от вмешательства в 10,4% случаев, а «недоверие врачам» — в 4,2%.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о важности индивидуального подхода при планировании оперативного вмешательства у пациентов с ИБС. При формировании «листа ожидания» важно учитывать клинические/психологические (тревожность, депрессия) и организационные аспекты (срок ожидания операции, доступность предоперационного обследования, четкая схема-последовательность оформления документов), которые способствуют повышению своевременной явки пациентов на плановое вмешательство. Большинство причин, способствующих отказу пациентов от операции, являются модифицируемыми. Своевременное воздействие на них может уменьшить число неявок на операцию, что, в свою очередь, поможет избежать напрасных расходов на обследование больных и, как следствие, повысить их выживание. Первостепенное место должно уделяться информированности больных [13] и выявлению группы пациентов с особенностями психологического статуса для возможной коррекции [15].

Оценка и коррекция психологического статуса у больных перед операцией КШ может быть полезна

и с других позиций. В систематическом обзоре наличие депрессии и тревожности в предоперационном периоде в наибольшей степени предсказывали проявление этих симптомов в послеоперационном периоде [16]. В то же время наличие повышенного уровня депрессии и тревожности в предоперационный период ухудшали долговременную выживаемость больных (ОР 1,07 и 1,09, соответственно) [17]. Делались попытки повлиять на психологический статус больных не только при развитии симптомов депрессии после операции КШ [18, 1], но и в предоперационный период. Например, проведение сразу после включения в «лист ожидания» двухнедельного курса «пререабилитации», состоявшего из умеренных физических тренировок и стресс-лимитирующих воздействий, позволило сразу после включения улучшить ментальный компонент качества жизни непосредственно перед операцией и через 6 месяцев после нее [19]. Также есть данные, что курс дооперационной реабилитации перед КШ при последующем 12-летнем наблюдении сопровождался снижением риска летального исхода (ОР 0,814) [17].

Необходимо также стремиться к уменьшению времени ожидания операции, что происходит в настоящее время во многих западных странах. Так, с 1995 по 2008 годы медиана времени ожидания операции КШ в двух провинциях Канады снизилась с 31 до 11–13 дней, а стентирование коронарных арте-

рий выполняется преимущественно непосредственно после КАГ [20]. Правда, следует признать, что западные коллеги не обольщаются этими цифрами, поскольку они начинают отсчитывать время ожидания операции КШ (или стентирования коронарных артерий) не с момента включения в лист ожидания, а с момента возникновения симптомов ИБС [3, 21].

Заключение

В ходе исследования было установлено, что отказы от проведения операции КШ среди пациентов, включенных в «лист ожидания», встречаются в 4,8% случаев. Основными причинами отказов от операции явились отсутствие признаков прогрессирования ИБС, боязнь операции, отсутствие беседы с врачом о необходимости вмешательства. Кроме того, наиболее важным дополнительным фактором, способствующим отказу от операции, оказалась длительность ее ожидания более месяца. Таким образом, при формировании «листа ожидания» требуется учет вышеперечисленных клинических факторов, выявление больных с психологическими проблемами для проведения целенаправленной работы. Доверие и взаимопонимание между пациентом и медицинским персоналом, а также индивидуальный подход помогут уменьшить число отказов пациентов от оперативного лечения и страх перед предстоящей операцией.

Литература

- 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (24): e123–210.
- Sobolev B., Fradet G., Hayden R., et al. Delay in admission for elective coronary-artery bypass grafting is associated with increased in-hospital mortality. *BMC Health Services Research* 2008; 8:185.
- Legare J-F., Li D., Buth K.J. How established wait time benchmarks significantly underestimate total wait times for cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2010; 1:17–21.
- Henriksson M., Palmer S., Chen R., et al. Assessing the cost effectiveness of using prognostic biomarkers with decision models: case study in prioritising patients waiting for coronary artery surgery. *BMJ* 2010; 340: b5606. doi: 10.1136/bmj.b5606.
- Sobolev B., Levy A., Kuramoto L., et al. The risk of death associated with delayed coronary artery bypass surgery. *BMC Health Services Research* 2006; 6:85.
- Shufelt K., Chong A., Alter DA. Triage for coronary artery bypass graft surgery in Canada: Do patients agree on who should come first? *BMC Health Services Research* 2007; 7:118.
- Sampalis J., Boukas S., Liberman M., et al. Impact of waiting time on the quality of life of patients awaiting coronary artery bypass grafting. *CMAJ* 2001; 165 (4): 429–33.
- Petrie J.F., Cox J.L., Teskey R.J., et al. Preliminary assessment of patients' opinions of queuing for coronary bypass graft surgery at one Canadian centre. *Qual Health Care* 1996; 5 (3):166–71.
- Murphy B.M., Elliott P.C., Higgins R.O. et al. Anxiety and depression after coronary artery bypass graft surgery: most get better, some get worse. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15 (4):434–40.
- Sumin A.N. The type D (distressed) in patient with cardiovascular disease. *Cardiology* 2010; 10: 66–73. Russian (Сумин А.Н. Поведенческий тип личности Д (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология* 2010, 10:66–73).
- Denollet J., Schiffer A.A., Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3 (5):546–57.
- Sumin A.N., Raiykh O.I., Korok E.V., et al. The type D in patients with multifocal atherosclerosis: the prevalence, impact on quality of life. *Creative Cardiology* 2010; 2:123–133. Russian (Сумин А.Н., Райх О.И., Корок Е.В., и др. Личностный тип Д у больных мультифокальным атеросклерозом: распространенность, влияние на качество жизни. *Креативная кардиология* 2010, 2:123–33).
- Dupik N.V. The myocardial revascularization. Evaluation of European recommendations 2010 г. <http://www.evrika.ru/artikle/248> (19.08.2011). Russian (Дупик Н.В. Реваскуляризация миокарда. Анализ Европейских рекомендаций 2010 г. <http://www.evrika.ru/artikle/248> (19.08.2011)).
- Research and Information Center, Science and Organization Department, Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences. <http://www.bakulev.ru>. Russian (Информационно-аналитический центр научно-организационного отдела Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. <http://www.bakulev.ru>).
- Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E., et al. Shorten Length of Depressive Symptoms Worsen Cardiovascular Prognosis and Life in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease. *Cardiology* 2011; 2 (51):59–66. Russian (Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2011, 2 (51):59–66).
- McKenzie L. H., Simpson J., Stewart M. A systematic review of pre-operative predictors of post-operative depression and anxiety in individuals who have undergone coronary artery bypass graft surgery. *Psychol Health Med* 2010; 15 (1):74–93.
- Rideout A., Lindsay G., Godwin J. Patient mortality in the 12 years following enrolment into a pre-surgical cardiac rehabilitation programme. *Clin Rehabil* 2011; 15.
- Rollman B.L., Belnap B.H., LeMenager M.S. et al. Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 18; 302 (19):2095–103.
- Rosenfeldt F., Braun L., Spitzer O., et al. Physical conditioning and mental stress reduction—a randomised trial in patients undergoing cardiac surgery. *BMC Complement Altern Med* 2011; 9:11–20.
- Southern D.A., Izadnegahdar M., Humphries K.H. et al. Trends in wait times for cardiac revascularization. *Can J Cardiol* 2011; 27 (2):262. e21–7.
- O'Neill B.J., Simpson C.S. Improved wait times for coronary revascularization: cause to celebrate spotting the iceberg in time or time to look under the surface? *Can J Cardiol* 2011; 27 (2):263.e1–3.

“Waiting list” problems: reasons for patients’ refusal of planned coronary artery bypass graft surgery

Sumin A. N., Osokina A. V., Kochergina A. M.

Aim. To identify the reasons for the patients’ refusal to undergo a planned coronary artery bypass graft (CABG) surgery, after being put on the “waiting list” for the intervention.

Material and methods. From January 2010 to March 2011, 1,057 patients (100%) were put on the CABG “waiting list” of the Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Kemerovo. Due to various reasons, 74 individuals refused to undergo the surgery (7%). The reasons for refusal were identified during a telephone interview of 65 patients; for 51 (4,8%), the refusal was confirmed. The final analysis included 51 patients – the main group, who refused the intervention due to various reasons. Clinical and anamnestic parameters of these patients were compared to those of the control group (51 consecutive patients hospitalised for the planned CABG). For both groups, the primary medical documentation was used to determine the waiting period between establishing the need for CABG and the planned hospitalisation, as well as to record the results of coronary artery angiography (CAG). In addition, we analysed the results of echocardiography (EchoCG; left ventricular ejection fraction, LVEF) and the levels of creatinine, urea, potassium, sodium, glucose, haemoglobin, white and red blood cells, and erythrocyte sedimentation rate, measured before CAG.

Results. The most prevalent refusal reasons were fear of the intervention (35,3%) and good self-perceived health (33,3%). The third most common reason was no

explanation of the intervention importance to the patient by the doctor (9,8%). In the control group, the hospitalisation for planned CABG significantly more often took place within one month after CAG, compared to the main group (n=17 and 6, respectively; $p<0,01$). By contrast, in the main group, hospitalisation for CABG was significantly more often planned for the sixth month after CAG, compared to the control group (n=12 and 4, respectively; $p=0,02$). According to the multivariate analysis results, waiting for the intervention for longer than one month was associated with an increased likelihood of refusal.

Conclusion. The prevalence of CABG refusal among “waiting list” patients was 4,8%. The main reasons for refusal included no symptoms of coronary heart disease progression, fear of intervention, and no explanation of the intervention necessity. The key additional factor associated with refusal was the waiting time over one month.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 63-69

Key words: coronary heart disease, coronary artery bypass graft surgery, waiting list order.

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

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА АПНОЭ ВО СНЕ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Шайдюк О. Ю.

Цель. Синдром апноэ во сне (САС) – распространённое и малоизученное состояние, которое может негативно влиять на течение многих заболеваний. Нами была поставлена задача оценить – влияние синдрома апноэ во сне на клиническое течение и качество жизни больных ИБС.

Материал и методы. Исследовано 186 пациентов с различными формами ИБС и 24 пациента группы контроля с ангиографически исключённой ИБС. Больные разделены на группы стенокардии напряжения, постинфарктного кардиосклероза без картины ХСН, с картиной ХСН II–III ФК (NYHA). Всем больным проводилось кардиореспираторное мониторирование, клинико-инструментальное исследование, оценка качества жизни по опросникам WHOQOL-BREF и SAQL. В зависимости от выраженности САС выделены подгруппы по величине индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ): с низким ИАГ (0–10 в час) и высоким ИАГ (11–30 в час).

Результаты. Выявлено, что наибольший неблагоприятный вклад в течение заболевания и в ухудшение качества жизни САС вносит у больных с ХСН. В меньшей степени это влияние выражено у пациентов со стенокардией напряжения и не имело место у больных постинфарктным кардиосклерозом без картины сердечной недостаточности.

Заключение. В работе с пациентами, страдающими ИБС, необходимо учитывать возможное наличие САС, проводить скрининг и при обнаружении учитывать как один из факторов усугубления течения заболевания.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 70-74

Ключевые слова: ночное апноэ, ишемическая болезнь сердца, качество жизни.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Шайдюк О. Ю. – кардиолог, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@yandex.ru, 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, 23; ГКБ № 15 им. О. М. Филатова, 4 этаж, 2 к/о.

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САС – синдром апноэ во сне, СН – сердечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧД – частота дыхания, ЭКГ – электрокардиограмма.

Рукопись получена 13.07.2012

Принята к публикации 23.07.2012

Синдром апноэ во время сна (САС) является хотя и известной, но до сих пор не решённой проблемой, вклад которой в неблагоприятное течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний ещё предстоит осознать во всей полноте. Распространённость этого состояния даже в общей популяции высока и не уменьшается. Если в 2002 году до 17–24% мужчин и до 9–28% женщин в популяции страдали САС той или иной степени выраженности [1], то в 2011 году приводятся данные о 35,6% пациентов с признаками данного синдрома среди всех, обратившихся за медицинской помощью [2]. Показано, что наличие САС может сочетаться с более высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также приводит к снижению памяти, концентрации, к дневной сонливости и другим симптомам, ухудшающим качество жизни людей. Так, в метаанализе Loke et al. исследований с суммарным числом больных 2446 установлено, что САС был достоверно связан со смертью от сердечно-сосудистых причин, риск инсульта рос связанно с индексом апноэ-гипопноэ, а в анализе 8785 случаев показана высокая частота ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с САС, причём эта связь больше характерна для мужчин, нежели для женщин [3]. По данным Vozoris в исследовании с общим числом пациентов 12047 показано, что в случае наличия САС достоверно чаще встречается инсомния (бессонница – у 43%), депрессия (в 3,53 раза чаще), а Jacobsen et al. установлено, что при индексе апноэ-гипопноэ выше 13 в/час и соответствующем увеличении периода десатурации кислорода крови достоверно чаще встре-

чается депрессивная симптоматика [4, 5, 9]. Авторами используется термин расширенного САС – «sleep apnea-plus», включающего психическую симптоматику и, в первую очередь, инсомнию [6].

Важность должного внимания к проблеме САС, сочетающегося с сердечно-сосудистыми заболеваниями, невозможно переоценить. Будучи распространённым в общей популяции, вызывающий как соматические осложнения, так и нарушение психических функций, этот синдром требует дальнейшего изучения [7]. ИБС, будучи распространённым заболеванием, вносит преимущественный негативный вклад в инвалидизацию и смертность населения [8]. В сочетании ИБС и САС, очевидно, могут оказывать взаимоотношающее влияние, а потому требуется детальное изучение коморбидности этих патологий. Нами была поставлена задача – оценить влияние синдрома апноэ во сне на клиническое течение и качество жизни больных ИБС.

Материал и методы

Исследовано 186 больных различными формами ИБС; в группу контроля вошло 24 пациента с интактными (по данным коронароангиографии) коронарными артериями (табл. 1). Группы были сопоставимы по основным показателям. Для оценки параметров качества жизни использовался общий рекомендованный ВОЗ опросник WHOQOL-BREF и адаптированный для САС опросник SAQL (вариант HRQL) [10]. Первый включал 26 вопросов, сгруппированных по сферам жизнедеятельности: физическое самочувствие (Физ), психологическое

Таблица 1

Характеристика пациентов

Группы пациентов	Всего	Мужчины/ женщины	Возраст, лет	ИМТ	Сопутствующая патология, число больных					
					АГ	Заболев. органов дыхания	Забол. ЖКТ	Забол. крови	СД	Заболев. почек
Больные ИБС										
Стенокардия напряжения	83	54/29	49,7±9,1	24,8±3,5	62	4	12	3	16	10
Постинфарктный кардиосклероз, в т.ч.:	103	75/28	59,1±7,7	26,7±2,6	82	4	17	5	27	12
– с ХСН II–III ФК (НУНА)	68	52/16	57,8±6,9	26,4±2,2	46	1	8	2	15	7
– без признаков ХСН	35	23/12	60,4±6,2	27,0±2,5	36	3	9	3	12	5
Контроль	24	16/8	54,1±8,3	26,2±3,1	14	1	3	2	2	4

Сокращения: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

Распределение пациентов по группам

Группа	ИАГ 0–10 в/час, число пациентов	ИАГ 11–30 в/час, число пациентов
	1	2
Стенокардия напряжения	38	45
ХСН II–III ФК (НУНА)	27	41
Постинфарктный кардиосклероз без картины ХСН	23	12
Контроль	13	11

состояние (Пси), социальные взаимоотношения (СО), отношение к окружающей среде (Окр). Каждый вопрос оценивался по шкале от 1 до 5. Второй опросник состоял из 14 вопросов с оценкой от 1 до 7, посвящённых качеству сна и самочувствию в течение дня. В обоих случаях более высокий балл соответствовал отсутствию проблемы, неприятных ощущений, негативных эмоций и т. п.

Клиническое течение оценивалось по частоте возникновения соответствующих симптомов ИБС, по толерантности к физической нагрузке (6-минутный тест, стенокардия напряжения), изменениям гемодинамики, параметрам врачебного осмотра пациентов.

Для верификации ИБС использовались данные анамнеза (указание на перенесённый инфаркт миокарда, изменения на электрокардиограмме, клиническая картина (стенокардия напряжения, сердечная недостаточность), данные коронароангиографии. В дальнейшем все больные проходили эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ. Для скрининга синдрома апноэ во сне использовались данные анамнеза; с целью верификации и оценки САС использовался метод кардиореспираторного мониторирования, включающий запись воздушного потока внешнего

дыхания, пульсоксиметрию, акустическую фиксацию храпа, параллельную запись ЭКГ.

Перед включением в исследование все пациенты были ознакомлены с целями и дизайном исследования, подписали информированное согласие. Форма информационного листка пациента, равно как и протокол исследования, одобрены независимым этическим комитетом при ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Исследование проведено в соответствии с этическими требованиями Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики.

Критерии исключения: острое нарушение мозгового кровообращения за 6 месяцев до начала исследования, хроническая СН (ХСН) IV ФК (НУНА) и любая острая, тяжёлые заболевания паренхиматозных органов, выявленные злокачественные новообразования, дыхательная недостаточность, приём психотропных средств, сахарный диабет 1 или 2 типа тяжёлого течения.

Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с текущими рекомендациями по лечению ИБС; 62 (74,6%) больным стенокардией напряжения была проведена реваскуляризация в срок от 1 недели до 6 месяцев методами коронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства.

В динамике пациенты приглашались в центр амбулаторно через 12 месяцев для оценки состояния, сердечно-сосудистых событий, исходов, повторной оценки клинического состояния и заполнения опросников. В исследование было включено 238 пациентов; в анализ, ввиду полноты данных, вошло 186 больных и 24 пациента контроля. После кардиореспираторного мониторирования пациенты внутри нозологических групп были распределены в соответствии с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) на две подгруппы: с ИАГ 0–10 в/час (подгруппа 1) и более 10 в/час (подгруппа 2), (табл. 2). ИАГ учиты-

Таблица 3

Данные опросников качества жизни

Группа	SAQL, средний балл		WHOQOL-BREF, средний балл					
	1	2	Физ		Пси		СО	
			1	2	1	2	1	2
Стенокардия напряжения	6,3±0,8*	5,9±0,6*	2,2±0,6	2,0±0,3	3,7±0,6***	3,0±0,2***	4,2±0,4	4,0±0,6
ХСН II–III ФК (НУНА)	4,7±0,3**†	3,1±1,2**	2,1±0,5**	1,8±0,2**††	2,1±0,8***	1,2±0,3***	3,8±1,0	3,6±0,7
Постинфарктный кардиосклероз без картины ХСН	5,7±1,0	5,5±0,6	3,2±1,0	2,9±0,8††	2,6±0,4	2,7±0,7	3,9±0,9	4,1±0,5
Контроль	6,1±1,5†	5,3±2,1	4,4±0,5**	3,7±0,3**	4,2±0,8	4,1±1,2	4,4±0,8	4,3±1,1

Примечание: подгруппа 1 – ИАГ 0–10 в час; подгруппа 2 – ИАГ 11–30 в час; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – между подгруппами 1 и 2; † – p<0,05, †† – p<0,005 между отмеченными группами.

Сокращения: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, ФК – функциональный класс, Физ – физическое самочувствие, Пси – психологическое состояние, СО – социальные взаимоотношения.

вал остановку дыхания или падение скорости дыхательного потока ниже 30%, сочетающихся с десатурацией кислорода крови более чем на 5%. Пациенты с очень тяжёлым САС – ИАГ более 35 в/час – исключались из анализа (у подобных больных обычно имелось выраженное ожирение). Далее подгруппы сопоставлялись между собой и с группой контроля. Все результаты обработаны статистически при помощи пакетов Statgraphics 2.6 (WinXP) и Apple Numbers 4.2.2. Для сравнения данных с нормальным распределением применялся критерий Стьюдента (достоверными считались данные при p<0,05); использовался регрессионный анализ. Данные отображаются в виде среднего по совокупности и стандартного отклонения ($\mu \pm \Sigma$).

Результаты

Показатели качества жизни

В начале исследования средняя оценка по опроснику SAQL наиболее выраженно отличалась в группе больных ХСН (табл. 3). Достоверно было и отличие в подгруппах больных стенокардией напряжения. Средний балл SAQL у больных ХСН с низким ИАГ был равен 4,7±0,3, с высоким ИАГ – 3,1±1,2 (p<0,01). Эта группа имела и наиболее низкую оценку среди других нозологий. В подгруппе стенокардии напряжения с низким ИАГ средний балл был 6,3±0,8, с высоким ИАГ – 5,9±0,6 (p<0,05). В группе постинфарктного кардиосклероза без клинической картины ХСН, а также в группе контроля оценка SAQL в зависимости от ИАГ достоверно не отличалась. Следует отметить, что в подгруппах с низким ИАГ достоверно отличалась оценка между группами ХСН и контроля.

По данным дифференцированного опросника WHOQOL-BREF, максимальное различие в группах наблюдалось в психологической сфере. Данные по оценке отношений с окружающей средой не получили сколько-нибудь достоверных различий,

а потому не приводятся. Оценка физического самочувствия в группе стенокардии напряжения с низким ИАГ была равна 2,2±0,6, с высоким ИАГ – 2,0±0,3 (p<0,1); в группе ХСН в подгруппе с низким ИАГ – 2,1±0,5, с высоким ИАГ – 1,8±0,2 (p<0,01); в группе постинфарктного кардиосклероза разница была недостоверной; в группе контроля, в подгруппе с низким ИАГ – оценка 4,4±0,5, с высоким ИАГ – 3,7±0,3 (p<0,001). При сопоставлении данных оценки физического самочувствия между группами достоверная и существенная разница была между группой контроля с остальными группами. Внутри групп больных существенной оказалась разница только между больными с постинфарктным кардиосклерозом с ХСН и без таковой (p<0,005).

При оценке психологической сферы максимальные различия снова были выявлены в группе клинически выраженной ХСН, как между подгруппами по выраженности САС, так и в сравнении с другими формами ИБС. Средний балл в подгруппе с низким ИАГ был равен 2,1±0,8, с высоким ИАГ – 1,2±0,3 (p<0,001). Таким же выраженным и достоверным оказалось отличие в группе стенокардии напряжения: с низким ИАГ – 3,7±0,6, с высоким ИАГ – 3,0±0,2 (p<0,001). В группе контроля разница была несущественна, а в группе с постинфарктным кардиосклерозом без клинически выраженной СН имелась даже недостоверная тенденция к повышению среднего балла. Наконец, по оценке отношений с окружающей средой, её влияния на самочувствие, достоверных отличий в подгруппах выявлено не было.

Клиническое течение

При оценке показателей толерантности к физической нагрузке было установлено, что в группе ХСН (n=68) с ИАГ 0–10 в/час пройденная за 6 минут дистанция равна 504,3±129,0 м, с ИАГ 11–30 в/час – 432,1±127,5 м (p<0,01); в дальнейшем, на фоне подобранной терапии в группе с низким ИАГ прои-

зошло увеличение пройденной дистанции до $523,6 \pm 129,7$ м, тогда как у пациентов второй группы она снизилась до $411,2 \pm 102,0$ м; разница между группами оказалась равна 18,6 м ($p < 0,05$).

Частота и продолжительность приступов стенокардии, подтверждённых мониторингом ЭКГ, были выше в группе с более высоким ИАГ. Количество эпизодов депрессии ST в течение суток в группе с ИАГ 0–10/ч составило $4,38 \pm 1,04$, в группе с ИАГ 10–30/ч – $8,4 \pm 2,88$ ($p < 0,05$); суммарная продолжительность депрессии ST в группе с низким ИАГ была $34,82 \pm 18,15$ мин., с высоким ИАГ – $51,1 \pm 18,64$ мин ($p > 0,05$, недостоверно). Следует отметить, что в группе с высоким ИАГ была выше доля ночной ишемии: $0,24 \pm 0,04$ и $0,48 \pm 0,09$, соответственно ($p < 0,05$).

Основными жалобами обследованных пациентов с ХСН были одышка при физической нагрузке, перебои в работе сердца (их частота не отличалась в группах по ИАГ). Признаки недостаточности кровообращения у пациентов в группе с высоким ИАГ были несколько более выражены. Так, частота ночных пробуждений для мочеиспускания была $1,11 \pm 1,05$ и $1,39 \pm 1,07$, соответственно ($p < 0,2$). При осмотре у 2 пациентов в группе с высоким ИАГ определялся акроцианоз.

Частота дыхания (ЧД) при общем осмотре в группах отличалась достоверно, имелась склонность к тахипноэ у больных с более высоким ИАГ (ЧД – $15,9 \pm 4,3$ в/мин и $17,8 \pm 3,1$ в/мин, соответственно ($p < 0,01$)). По данным кардиореспираторного мониторинга, ЧД в группе низкого ИАГ составила $17,3 \pm 4,8$ в/мин, в группе высокого ИАГ – $15,2 \pm 2,9$ в/мин ($p < 0,01$), что говорит о склонности к брадипноэ во время сна пациентов с более высоким ИАГ. В период наблюдения при повторном осмотре пациентов средняя ЧД в группах низкого и высокого ИАГ составила $15,6 \pm 2,7$ в/мин и $18,0 \pm 3,1$ в/мин, соответственно ($p < 0,05$). Сохранялась склонность к тахипноэ у пациентов с более высоким ИАГ. Средняя частота сердечных сокращений при первичном осмотре составила у пациентов из группы с низким ИАГ – $64,8 \pm 9,5$ в/мин, из группы высокого ИАГ – $68,6 \pm 11,5$ в/мин ($p < 0,1$). Как и по данным кардиореспираторного мониторинга, у больных с более выраженными расстройствами дыхания во время сна имеется склонность к тахикардии.

Обсуждение

Тот факт, что у пациента, страдающего ИБС, может развиваться та или иная форма нозогении, неоспорим. В зависимости от структуры характера, преобладания тех или иных черт, в том числе, патологических, возможна фиксация на своём заболевании вплоть до развития ипохондрии и фобий. Однако такие изменения носят скорее индивидуальный характер. В проведённом исследовании нам удалось

установить, что само наличие ИБС в той или иной форме свидетельствует об изменении психологического состояния пациента, и это отражается в тенденции чаще испытывать отрицательные переживания и физический дискомфорт. Для сопоставления результатов проведённого исследования нам не удалось найти литературные данные, в которых были бы затронуты поднятые вопросы. Взаимосвязь нарушенной функции сна с ухудшением общего физического и эмоционального состояния пациентов оказалась несомненной, причём если среди больных стенокардией напряжения или не страдающих клинически выраженной СН резерв компенсации ещё есть, то при выраженной II–III ФК недостаточности кровообращения нарушенное дыхание во сне прямо усугубляет как физический дискомфорт, так и психологическое состояние. Следует отметить, что во всех группах оценка по шкалам не достигала максимально возможной. Наиболее высокой (6,3 балла – 90% от max) она была среди больных стенокардией напряжения по вопросам общего дневного самочувствия (SAQL), тогда как минимальной (1,2 балла – 24% от max) – в группе ХСН с высоким ИАГ. Довольно неожиданным оказалось то, что у больных постинфарктным кардиосклерозом без картины ХСН нет достоверного ухудшения оценки своего состояния. Из этого следует вывод, что непосредственной причиной страдания больного является именно клиническая симптоматика, что требует уделять ещё более пристальное внимание компенсации физической активности больных ХСН, их немедикаментозной реабилитации, а для пациентов со стенокардией напряжения – скорейшего решения вопроса о реваскуляризации.

Клиническое течение заболевания, в целом, было более тяжёлым в группе с высоким ИАГ. Примечательно, что на фоне терапии с течением времени толерантность к физической нагрузке повысилась в группе низкого ИАГ и уменьшилась во второй группе. Показатели частоты дыхания днём – тенденция к гипервентиляции, частоты сердечных сокращений – тенденция к тахикардии, были более характерны для больных с высоким ИАГ при прочих равных показателях. Вместе с тем, их больше беспокоили дневная сонливость, трудности с пробуждением утром; у них чаще возникали конфликты на работе, чаще возникало желание прекратить работу ввиду усталости, апатии, депрессии. В сочетании с соматической патологией как снижение качества жизни, так и усугубление течения ИБС, неизбежны.

Все связи, обуславливающие взаимовлияние ИБС и синдрома апноэ во сне, ещё предстоит описать. Однако уже известные факторы риска, в том числе, общие для обоих заболеваний (артериальная гипертензия, ожирение), настоятельно требуют внимания врача для их выявления и коррекции.

Литература

1. Young T., Peppard E. P., Gottlieb D. J. Epidemiology of Obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*; 2002; 165:1217–39.
2. Menon L., Rudraraju P., Danial V. et al. Prevalence of symptoms of obstructive sleep apnea in patients attending an inner City Primary Care Clinic. *Int J Pub Health*, 2011; 1. DOI:10.5580/198a.
3. Loke Y.K., Brown J.W.L., Kwok CS et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events. *Circulation Outcomes*, 2012; July 24. DOI:10.1161.
4. Vozoris N.T. Sleep apnea-plus: prevalence, risk factors and association with cardiovascular diseases using US population-level data. *Sleep Med*, 2012 Jun; 13 (6):636–44.
5. Jacobsen J.H., Shi L., Mokhlesi B. Factors associated with excessive daytime sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2012 Jun; DOI:10.1007.
6. Cherniack N.S. Sleep apnea and insomnia: sleep apnea plus or minus. *Respiration*, 2005; 72:458–9.
7. Jaffe L.M., Kjekshus J., Gottlieb SS. Importance and management of chronic sleep apnea in cardiology. *Eur Heart J*, 2012; DOI: 10.1093.
8. The National Guidelines on Diagnostics and Treatment of Chronic Heart Failure, Mareev V. Yu, Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. (ed.). *Serdechnaya Nedostatochnost*, 2010; 11 (1)-57. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности: национальные рекомендации. Под ред. Мареева В.Ю., Агеева Ф.Т., Арутюнова Г.П. и др. Сердечная недостаточность, 2010; т. 11 (1)-57).
9. Ram S., Seirawan H., Clark G.T. et al. Prevalence and impact of sleep disorders and sleep habits in the US. *Sleep Breath*, 2010; 14:63–70.
10. Murphy B., Herrman H., Hawthorne G. et al. Australian WHOQoL instruments: User's manual and interpretation guide. Australian WHOQoL Field Study Centre, 2000.

Sleep apnoea syndrome effects on clinical course and quality of life in patients with coronary heart disease

Shaidyuk O. Yu.

Aim. The sleep apnoea syndrome (SAS) is a widely prevalent but under-studied condition which might aggravate the clinical course of various diseases. This study aimed to assess the influence of SAS on the clinical course of coronary heart disease (CHD) and quality of life (QoL) of CHD patients.

Material and methods. The study included 186 patients with various CHD forms and 24 controls with angiographically confirmed absence of CHD. The patients were divided into groups of effort angina, post-infarction cardiosclerosis without chronic heart failure (CHF), and with Functional Class (FC) II–III CHF (NYHA classification). All participants underwent cardiorespiratory monitoring and QoL assessment (WHOQOL-BREF and SAQL questionnaires). Based on the SAS severity, two subgroups with low (0–10 per hour) and high (11–30 per hour) index of apnoea-hypopnoea (AHI) were defined.

Results. SAS affected the clinical course and QoL to the greatest extent in patients with CHF. Among effort angina patients, this effect was weaker, while no negative impact of SAS was registered in patients with post-infarction cardiosclerosis without CHF.

Conclusion. The management of CHD patients should incorporate the screening for possible SAS and target SAS, if present, as one of the factors aggravating the clinical course of the main pathology.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 70-74

Key words: sleep apnoea, coronary heart disease, quality of life.

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

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЕГО КОРРЕКЦИИ

Падыганова А. В., Чичерина Е. Н.

Цель. Изучение динамики факторов кардиометаболического риска у беременных с хронической артериальной гипертензией во втором триместре гестации под влиянием антигипертензивной терапии.

Материал и методы. Обследовано 37 беременных с хронической артериальной гипертензией. Проанализированы клиничко-анамнестические данные, проведена оценка офисного артериального давления, индекса массы тела, липидного профиля, маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, фибриноген), уровень гликемии. Для определения наличия субклинического поражения органов-мишеней изучены ИММЛЖ по данным ЭхоКС, состояние ренальной системы (уровень скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурия).

Результаты. Полученные результаты показали положительное влияние нифедипина в пролонгированной форме на липидный обмен, состояние органов-мишеней. На фоне лечения метопрололом выявлено улучшение структурно-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы и функции почек. В группе беременных с хронической артериальной гипертензией, получающих антигипертензивную терапию метилдопой выявлена тенденция к повышению уровня гликемии, а также достоверное нарастание общего холестерина.

Заключение. Изучение совокупности факторов кардиометаболического риска и наличия поражения органов-мишеней особенно важно при дифференцированном подборе антигипертензивной терапии.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 75-80

В структуре осложнений беременности основное место занимают экстрагенитальные заболевания, среди которых сердечно-сосудистая патология занимает первое место в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Безусловно, лидирующие позиции принадлежат артериальной гипертензии (АГ). Доказано, что АГ во время беременности может индуцировать длительные метаболические и сосудистые нарушения, которые способны повысить общий риск сердечно-сосудистых (ССЗ) на следующих этапах жизни [2, 3]. Беременность, осложненная АГ или преэклампсией, характеризуется развитием дисфункции эндотелия, коагуляционными и липидными нарушениями, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также повышением выработки факторов воспаления – то есть факторов риска, характерных и для ССЗ [4].

Общий кардиометаболический риск представляет собой совокупный риск развития ССЗ (в т. ч. ИМ или инсульта) и/или СД типа 2, обусловленный кластером факторов и маркеров [5]. Часть из них относятся к модифицируемым (управляемым) факторам, таким как курение, гиподинамия, нерациональное питание, дислипидемия, АГ, повышенный уровень глюкозы в крови, избыточная масса тела, ожирение, резистентность к инсулину, гиперкоагуляция и маркеры воспаления, а другие – к немодифицируемым (неустрашимым): возраст, пол, расовая принадлежность,

Ключевые слова: кардиометаболический риск, беременность, хроническая артериальная гипертензия.

Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия.

Падыганова А. В.* – заочный аспирант кафедры внутренних болезней, врач-терапевт Кировского областного клинического перинатального центра; Чичерина Е. Н. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dmk043@mail.ru

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов. ГБ – гипертоническая болезнь, ИМ – инфаркт миокарда. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, МАУ – микроальбуминурия, ОХС – общий холестерин, ПЭ – преэклампсия, САС – симпатoadренальная система, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТГ – триглицериды, ХАГ – хроническая артериальная гипертензия, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭхоКС – эхокардиоскопия.

Рукопись получена 19.03.2012

Принята к публикации 16.07.2012

наследственная предрасположенность к развитию ССЗ [2, 4].

Одним из наиболее существенных модифицируемых факторов риска является нарушение липидного обмена. Повышенный уровень общего холестерина (ОХС) непрямым образом указывает на возросший кардиометаболический риск [5]. Так, Catov J. et al. (2007) провели исследование случай-контроль, включающее 289 женщин с преждевременными родами, которое показало, что повышение уровней ОХС и триглицеридов (ТГ) достоверно повышало риск преждевременных родов до 34 недель гестации, и эта взаимосвязь была особенно значимой у женщин с избыточной массой тела [6]. В исследовании Протопоповой Н. В. с соавт. (2007) выявлено, что гиперлипидемия у беременных с АГ усиливала активацию перекисного окисления липидов и находилась в прямой корреляционной зависимости с уровнем фибриногена, количеством эритроцитов и агрегацией тромбоцитов, что является одним из важнейших механизмов, лежащих в основе активации тромбоцитарного звена системы гемостаза и развития хронической формы синдрома внутрисосудистого свертывания, который служит причиной нарушения маточно-плацентарного кровотока, обуславливая, тем самым, гипоксию плода [1]. Необходимо помнить, что также существует так называемая гестационная гиперлипидемия [7], но пороговые значения показателей липид-

ного профиля для физиологически протекающей беременности в настоящее время не определены.

Другим, не менее значимым, фактором кардиометаболического риска является АГ. Существование хронической артериальной гипертензии (ХАГ) до наступления беременности не только резко повышает риск развития преэклампсии, но также является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [4]. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2010), критериями ХАГ является повышение АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. до беременности или в течение первых 20 недель гестационного периода, сохраняющееся в течение > 42 суток после родов [8]. У женщин, имеющих в анамнезе преэклампсию (ПЭ), отмечено увеличение частоты смертности от ССЗ в 1,65 раза, а если преэклампсия заканчивалась преждевременными родами, то риск смерти от сердечно-сосудистой патологии в будущем увеличивался в 8 раз [3, 5]. Необходимо уточнить, что преэклампсия (по данным ВНОК, 2010) – специфичный для беременности синдром, который возникает после 20-й недели гестации, определяется по наличию АГ и протеинурии (больше 300 мг белка в суточной моче). Тяжелая ПЭ сопровождается полиорганной недостаточностью (олигурией, увеличением креатинина; тромбоцитопенией, гемолизом; повышением печеночных трансаминаз, болью в эпигастрии, правом подреберье; неврологической симптоматикой; задержкой роста плода) [8].

АГ, эндотелиальная дисфункция и гиперлипидемия, свойственные преэклампсии, характерны для синдрома инсулинорезистентности [2]. Известно, что с наступлением беременности, особенно во второй ее половине, у всех женщин снижается инсулиночувствительность и развивается инсулинорезистентность [5]. В настоящее время установлен один из механизмов воздействия инсулинорезистентности и хронической гиперинсулинемии на АД – стимуляция симпатoadреналовой системы (САС) [9], в свою очередь, повышение активности САС – неблагоприятный прогностический фактор, предиктор сердечно-сосудистых катастроф, развития и прогрессирования нефропатии [4]. Исходя из приведенных данных, особое значение приобретает свойство β -адреноблокаторов – уменьшать симпатoadреналовую активность и, следовательно, одновременно влиять на несколько звеньев патогенеза повышения АД [10].

Исходя из всего вышесказанного, очевидно, что одной из приоритетных задач в ведении беременных женщин с АГ является своевременная коррекция факторов кардиометаболического риска, одним из которых является повышенное АД. Таким образом, коррекция АД, метаболических нарушений улучшает перинатальные исходы и уменьшает риск развития ССЗ в отдаленном периоде жизни жен-

щины. В отечественной литературе мы не встретили исследований, посвященных изучению динамики факторов кардиометаболического риска под влиянием проводимой антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ.

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности кардиометаболических факторов риска и их динамики под влиянием антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ.

Материал и методы

Обследовано 47 беременных во втором триместре гестации на базе Кировского областного клинического перинатального центра, из них 37 пациенток с ХАГ и 10 – без АГ. Следует отметить, что согласно рекомендациям ВНОК (2010), термин ХАГ включает гипертоническую болезнь (ГБ) и вторичные (симптоматические) гипертензии [8]. В проводимом проспективном исследовании обследовались пациентки с диагнозом гипертоническая болезнь, установленным в Кировском областном кардиологическом диспансере. Исследование беременных проводилось во II триместре гестации исходно и после 4-недельной терапии следующими антигипертензивными препаратами: препараты центрального действия (метилдопа) ($n=15$) в среднесуточной дозе 735 ± 75 мг/сут, β -адреноблокаторы (метопролол) ($n=11$) – 65 ± 15 мг/сут., дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин в пролонгированной форме) ($n=11$) – 40 мг/сут. Все указанные препараты входят в перечень антигипертензивных лекарственных средств, рекомендованных к использованию в период беременности (ВНОК, 2010).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Перед началом исследования было получено разрешение Локального этического комитета (протокол № 09–08 от 16.12.2009 г.) на проведение данной работы. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для разделения на группы проводилась рандомизация способом таблицы случайных чисел при отсутствии явных противопоказаний к назначению препарата (так, например, при выявлении синусовой тахикардии не назначался пролонгированный нифедипин).

Проанализированы клиничко-анамнестические данные, в том числе и о важнейших факторах кардиометаболического риска, проведена оценка офисного артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ), липидного профиля, маркеров системного воспаления (СРБ, фибриноген), уровень гликемии. Для определения наличия субклинического поражения органов-мишеней изучены ИММЛЖ по данным

Таблица 1

Характеристика беременных с хронической артериальной гипертензией

Показатель	Беременные без АГ (n=10)	Беременные с ХАГ (n=37)	p
Средний возраст, лет (M ± Σ)	29,4±3,2	32,3±5,54	0,124
ИМТ, кг/м ² (M ± Σ)	24,4±3,41	26,85±4,44	0,113
Продолжительность АГ, лет (M ± Σ)	-	7,8±3,5	-
Паритет родов			
I	6 (60)	21 (56,8)	>0,05
абс. (%) II	3 (30)	12 (32,44)	
III	1 (10)	4 (10,82)	
>III	0	0	
Наследственность по АГ:			
абс. (%) отягощена	1 (10)	29 (78,4)	<0,05
не отягощена	9 (90)	8 (21,63)	
Наследственность по СД:			
абс. (%) отягощена	1 (10)	7 (19)	>0,05
не отягощена	9 (90)	30 (81,1)	
Курение, абс. (%)	3 (30)	14 (37,9)	>0,05

Примечание: p – достоверность различий (критерий Стьюдента, критерий Фишера).

ЭхоКС, состояние ренальной системы – уровень СКФ (по данным пробы Реберга), микроальбуминурии (МАУ). Оценка офисного артериального давления (АД) проводилась согласно рекомендациям ВНОК (2010) по диагностике и лечению артериальной гипертензии беременных [8].

Антропометрические данные женщин учитывали исходно в преконцепционном периоде или с вычетом прибавки веса в течение беременности. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле. За нормальный вес принимали общепринятые значения ИМТ 18,5–24,9 кг/м², избыточную массу тела диагностировали при ИМТ 25–29,9 кг/м², критерием ожирения был ИМТ≥30 кг/м² [5]. Для оценки состояния внутрисердечной гемодинамики применялся метод эхокардиографии (ЭхоКС) и доплер-ЭхоКС по стандартной методике [11] на ультразвуковых системах «LOGIQ» (США, 2005) с использованием фазированного датчика частотой 2,5 МГц в режимах М- и В-сканирования.

Методы статистической обработки материала

При создании базы для оценки и анализа полученных результатов применялись стандартные методы описательной статистики. Данные, полученные в исследовании, имели нормальное распределение. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Для каждого показателя рассчитывали среднюю арифметическую (M) и среднеквадратичное отклонение (Σ); результаты представлены в виде M±Σ. Для установления достоверности различий между группами сопоставления использовали критерии Стьюдента (t). Различия считали достоверными при p<0,05 (95% уровень значимости). Полученные результаты исследования обрабатывались на персональном компьютере IBM PC, работающем по Windows-Wista

с использованием пакета прикладных программ «Биостат», 2009.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена характеристика основной группы беременных с ХАГ в сравнении с участницами исследования, имеющими исходно нормальные цифры АД. У всех обследуемых беременных нами были изучены и проанализированы важнейшие клинико-анамнестические данные (табл. 1). Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, величине ИМТ (соответственно, p=0,124 и p=0,113). И, как следовало ожидать, выявлено статистически высокозначимое различие между группами по наследственной предрасположенности к АГ (p<0,05). До беременности курили 37,9% женщин с ХАГ.

Проанализированы факторы кардиометаболического риска и наличие субклинических поражений органов-мишеней у беременных обеих групп (табл. 2). Исходный уровень систолического и диастолического АД у беременных с ХАГ достоверно превышал данные показатели в контрольной группе (p<0,001).

По результатам исследования у беременных с ХАГ отмечались достоверно более высокие значения ОХС, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), ТГ по сравнению с женщинами контрольной группы (табл. 2). Такую атерогенную дислипидемию можно объяснить тем, что в сложный механизм развития АГ во время беременности вовлекаются все виды обмена веществ, в том числе и липидный. В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что при АГ во время беременности возникают более выраженные изменения липидного профиля, чем

Таблица 2

Факторы кардиометаболического риска у беременных с хронической артериальной гипертензией (M±σ)

Показатель	Беременные без АГ (n=10)	Беременные с ХАГ (n=37)	p
АД сист., мм рт.ст.	120,1±5,2	149,6±6,5	<0,001
АД диаст., мм рт.ст.	77,3±4,1	92±11,3	<0,001
ХС, ммоль/л	4,48±1,34	5,69±1,07	0,004
ТГ, ммоль/л	1,44±0,6	2,3±0,56	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9±0,66	3,81±0,72	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,58±0,4	1,6±0,34	0,874
Глюкоза, ммоль/л	4,81±0,52	4,76±0,76	0,846
ИММЛЖ, г/м ²	74,5±11,45	96,21±15,94	<0,001
СКФ, мл/мин	93,15±17,18	85,16±25,88	0,363
МАУ, мг/л	-	63,33±25,82	-
Фибриноген, г/л	3,67±1,3	3,89±1,27	0,631
СРБ, мг/л	3±1,2	8,1±3,48	<0,001

Примечание: p – достоверность значений (критерий Стьюдента).

это свойственно нормально протекающей беременности [7]. Выявленные изменения имеют важное прогностическое значение, так как они могут являться одними из факторов риска ИМ и инсульта во время беременности [5]. В группе беременных с ХАГ также отмечено достоверное превышение уровня СРБ (p<0,001) (табл. 2). Данный показатель непосредственно связан с риском развития сердечно-сосудистых катастроф, как у больных ССЗ, так и у практически здоровых лиц [2, 7].

Изучая наличие субклинических поражений органов-мишеней в группе беременных с ХАГ, выявлены достоверно более высокие значения ИММЛЖ (p<0,001), наличие МАУ, значения СКФ были ниже, чем в контрольной группе (табл. 2).

В динамике на фоне 4-х недельной антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ нами проведен мониторинг основных факторов кардиометаболического риска и состояния органов-мишеней (табл. 3). Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что на фоне проводимой антигипертензивной терапии достигнуто достоверное снижение цифр систолического и диастолического АД. Необходимо отметить, что в группе лечения нифедипином в пролонгированной форме цифры диастолического АД были достоверно ниже (p=0,003), что возможно объяснить улучшением функции эндотелия за счет уменьшения вазоконстрикторного эффекта эндотелина и повышения секреции оксида азота [8]. Кроме того, у данной категории пациенток отмечено достоверное повышение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) (p<0,05), что находит подтверждение в литературе: так, известно влияние нифедипина на атерогенность плазмы крови путем

повышения содержания ХС ЛВП [8] и также выявлено снижение уровня СРБ (p<0,05) (табл. 3).

Проводимое лечение нифедипином в пролонгированной форме сопровождалось положительным нефропротективным действием, проявляющимся достоверным снижением уровня МАУ (p<0,05), нормализацией СКФ (p<0,05) и улучшением структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (достоверное снижение ИММЛЖ). Полученные результаты позволяют говорить о благоприятном влиянии данного препарата как в отношении субклинического поражения органов-мишеней, так и метаболических нарушений.

В группе лечения метопрололом также отмечено положительное влияние на функцию почек, проявляющееся в достоверном снижении МАУ и нормализации уровня СКФ (p<0,05), что может быть обусловлено влиянием данной группы препаратов на активность САС и, следовательно, замедлением прогрессирования нефропатии [1].

Интересным фактом, является выявленная тенденция к повышению уровня гликемии в группе беременных с ХАГ, получающих антигипертензивную терапию метилдопой (p=0,033), а также достоверное нарастание ОХС (табл. 3). Возможным объяснением этого может быть влияние метилдопы на повышение секреции пролактина (фармакологическая гиперпролактинемия) [12], что, в свою очередь, ведет к нарастанию содержания глюкозы и суммарной суточной секреции инсулина опосредованно через лептин, а также увеличение содержания ОХС и ТГ [13]. Так, у 2 пациенток в группе лечения метилдопой, не имеющих нарушений углеводного обмена до наступления беременности и отягощенного анамнеза по СД, развился гестационный сахарный диабет. Безусловно,

Таблица 3

Динамика факторов кардиометаболического риска у беременных с хронической артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии ($M \pm \Sigma$)

Показатель	На фоне 4-х недельной терапии метилдопой (n=15)		На фоне 4-х недельной терапии нифедипином в пролонгированной форме (n=11)		На фоне 4-х недельной терапии метопрололом (n=11)		P ₁	P ₂
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
АД сист., мм рт.ст.	150±9,67	125±5,4**	155±8,23	121,2±7,5**	149±6,14	127,2±6,42**	0,234	0,097
АД диаст., мм рт.ст.	94,46±5,93	88,7±5,16**	97,31±6,75	82±5,25**	93,31±3,67	84±3,11**	0,274	0,003
ХС, ммоль/л	5,08±0,83	6±1,04**	5,23±0,59	5,73±0,83	5,3±0,54	5,63±0,75	0,721	0,557
ТГ, ммоль/л	1,19±0,81	1,98±0,99	1,92±0,59	1,73±0,58	1,49±0,83	1,75±0,24	0,078	0,613
ХС ЛНП, ммоль/л	3,17±0,97	3,62±1,16	3,36±0,68	3,4±0,73	3,43±0,59	3,67±0,64	0,702	0,758
ХС ЛВП, ммоль/л	1,48±0,36	1,48±0,28	1,19±0,31	1,6±0,36**	1,3±0,23	1,25±0,35	0,082	0,049
Глюкоза, ммоль/л	4,57±0,26	5,17±0,57**	4,85±0,44	4,63±0,61	4,64±0,37	4,7±0,46	0,156	0,033
ИММЛЖ, г/м ²	98,76±16,47	95,33±12,71	104,24±12,1	92,25±13,1**	98,51±11,15	87,27±12,61**	0,538	0,296
СКФ, мл/мин	99,44±29,19	95,46±23,19	111,93±18,11	97,8±13,17**	88,72±13,32	102,98±16,72**	0,065	0,603
МАУ, мг/л	40±23,45	33,84±21,45	50±29,15	15,67±9,32**	60±25	28,87±12,7**	0,173	0,025
Фибриноген, г/л	3,99±1,52	3,78±1,23	3,55±1,22	3,44±1,5	3,67±1,3	3,7±1,27	0,712	0,813
СРБ, мг/л	8,9±4,7	8,22±2,1	12,2±7,45	5,17±3,4**	11,3±6,88	7,89±3,56	0,387	0,033

Примечание: p₁ – однофакторный дисперсионный анализ между группами исследования до лечения, p₂ – однофакторный дисперсионный анализ между группами исследования на фоне антигипертензивной терапии; p – критерий Стьюдента (p**<0,05).

полученные результаты требуют дальнейшего изучения на большей выборке и определения уровня пролактина.

Анализ перинатальных исходов у пациенток с ХАГ, включенных в исследование, показал, что преждевременные роды в сроки 36–37 недель беременности произошли у 2 (13,4%) женщин из группы лечения метилдопой и у 1 пациентки, получающей метопролол. Масса новорожденных от матерей с ХАГ, которым проводилась антигипертензивная терапия метилдопой, была достоверно меньше – 2791,0±475,0 грамм – по сравнению с младенцами группы матерей, леченных метопрололом – 3210±476,2 грамм (p=0,036) – и пролонгированным нифедипином – 3398±411,7 грамм (p=0,002), соответственно. В контрольной группе масса новорожденных составила 3487,3±299,7 грамм.

Все вышесказанное определяет необходимость дифференцированного подхода к подбору антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ с целью улучшения материнских и перинатальных исходов. Поэтому назначая гипотензивную терапию, необходимо помнить, что ключевой задачей данного лечения является не только достижение цифр АД, но и профилактика сердечно-сосудистых событий, защита органов-мишеней, а, значит, и снижение сердечно-сосудистых рисков и увеличение продолжительности жизни пациентов [6, 8, 14].

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что у беременных с ХАГ имеются нарушения липидного обмена, структурные изменения миокарда, функцио-

нального состояния ренальной системы. Изучение совокупности факторов кардиометаболического риска и наличия поражения органов-мишеней особенно важно при дифференцированном подборе антигипертензивной терапии.

Проведенное исследование подтверждает необходимость индивидуального подхода при назначении антигипертензивной терапии беременным с ХАГ и выбор оптимального препарата для повышения эффективности лечения АГ и улучшения как материнских, так и перинатальных исходов. Резюмировать все вышесказанное можно в следующих выводах:

- антигипертензивная терапия метилдопой (по сравнению с пролонгированным нифедипином и метопрололом) оказывает более выраженное неблагоприятное влияние, как на липидный, так и на углеводный обмен, поэтому при исходном наличии указанных нарушений предпочтительнее назначение других гипотензивных препаратов;

- при выявлении исходно структурно-функциональных нарушений миокарда преимущество, возможно, следует отдать дигидропиридиновым антагонистам кальция и селективным β-блокаторам;

- при исходном нарушении функционального состояния почек (по данным МАУ, СКФ) наряду с пролонгированным нифедипином возможно назначение β-адреноблокаторов благодаря их положительному влиянию на снижение МАУ и нормализацию уровня СКФ посредством влияния на САС.

Отдельные вопросы, возникшие в результате исследования, требуют дальнейшего изучения для оценки важности их влияния на течение гестационного процесса.

Литература

1. Protopopova N.V., Kolesnikova L.I., Kravchuk N.V., et al. Change of carbohydrate, lipid exchanges and AOC at an arterial hypertension at pregnant women. Actual questions of obstetrics and gynecology 2001–2002; 1, 1. Russian (Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Кравчук Н.В. и др. Изменения углеводного, липидного обменов, ПОЛ и АОС при артериальной гипертензии у беременных. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии 2001–2002; 1, 1).
2. Gajsin I.R., Maksimov N.I., Valeev R.M. Cardiorenal continuum at pregnant women with an arterial hypertension. Arterial hypertension 2009; 15, 5: 590–7. Russian (Гайсин И.Р., Максимов Н.И., Валева Р.М. Кардиоренальный континуум у беременных женщин с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2009; 15, 5: 590–7).
3. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. Br. Med. J. 2003; 326, 7394: 845–51.
4. Baranova E.I., Bolshakova O.O. Prognostic value of high arterial pressure in pregnancy. Arterial hypertension 2008; 14, 1: 22–6. Russian (Баранова Е.И., Большакова О.О. Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности. Артериальная гипертензия 2008; 14, 1: 22–6).
5. Glezer M.G., Tkacheva O.N. References on depression of the general risk of development of diseases and complications at women. Moscow, 2010. 48p. Russian (Глезер М.Г., Ткачева О.Н. Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин. Москва, 2010. 48 с.).
6. Satov J. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 610.e1–610.e7.
7. Tkacheva O.N., Prohorovich E.J., et al. Dyslipidemia at women. M.: the Medical book, 2007. 132 p. Russian (Ткачева О.Н., Прохорович Е.Ю. и др. Дислипидемия у женщин. М: Медицинская книга, 2007. 132 с.).
8. National references about diagnostics and treatment of cardiovascular diseases at pregnant women/the all-Russia scientific organization of cardiologists. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 9 (6): attachment 2, Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности/Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 9 (6): приложение 2).
9. Zadiionchenko V.S., Adasheva T.V., Demicheva O.J., et al. The metabolic syndrome and obesity. An arterial hypertension at a metabolic syndrome: a pathogenesis, therapy bases. Consilium medicum 2004; 6, 9. Russian (Задюноченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. Consilium medicum 2004; 6, 9).
10. Arutyunov G.P., Oganezova L.G. Beta-blocker and a renal continuum. Clinical nephrology 2009; 2: 43–51. Russian (Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Бета-блокаторы и почечный континуум. Клиническая нефрология 2009; 2: 43–51).
11. Schiller H., Osipov M.A. Clinical echocardiography. M: Practice, 2005. 344p. Russian (Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М: Практика, 2005. 344 с.).
12. Melnichenko G.A., Marova E.I., Dzeranova L.K. Giperprolaktinemia at women and men. Moscow, 2007. 33p. Russian (Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Москва, 2007. 33 с.).
13. Melmed S., Casanueva F., Hoffman A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, February 2011, 96 (2): 273–288.
14. Savelyeva I.V. Pregnancy and a metabolic syndrome: a problem condition. The Russian bulletin of the obstetrician and gynecologist 2010; 2: 28–31. Russian (Савельева И.В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога 2010; 2: 28–31).

Cardiometabolic risk and modern methods of its correction in pregnant women with chronic arterial hypertension

Padyganova A.V., Chicherina E.N.

Aim. To assess the effects of antihypertensive therapy on the dynamics of cardiometabolic risk factors among pregnant women with chronic arterial hypertension (AH) in the second trimester.

Material and methods. In total, 37 pregnant women with chronic AH were examined. The clinical and anamnestic data were analysed, and the levels of office blood pressure, body mass index, blood lipids, systemic inflammation markers (C-reactive protein, fibrinogen), and glucose were measured. Subclinical pathology of target organs was assessed via the measurement of left ventricular myocardial mass index (echocardiography), glomerular filtration rate, and microalbuminuria.

Results. Slow-release nifedipine therapy improved the parameters of lipid metabolism and target organ status. Metoprolol therapy was linked to

an improvement in cardiovascular and renal structure and function. However, metildopa treatment was associated with some increase in glucose levels and a significant elevation in total cholesterol levels.

Conclusion. The complex assessment of cardiometabolic risk factors and target organ status is particularly important for a differential choice of antihypertensive therapy in pregnant women.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 75–80

Key words: cardiometabolic risk, pregnancy, chronic arterial hypertension. Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Касумова Ф. Н.

Цель. Провести клинико-эпидемиологическое обследование гормонального гомеостаза у женщин с ИБС в разных возрастных группах в сравнении со здоровыми лицами без ИБС.

Материал и методы. Нами обследованы 122 женщины, как фертильного возраста, так и в менопаузе (от 20 до 69 лет), из которых у 102 были выявлены разные формы ИБС по клинико-эпидемиологическим данным; 20 человек составили контрольную группу здоровых лиц. У всех женщин проверялись следующие гормоны: эстрадиол (Э), прогестерон (П), тестостерон (Т), кортизол (К) и отношение эстрадиола к тестостерону (Э: Т).

Результаты. Выявлены характерные для каждой возрастной группы нарушения гормонального гомеостаза у женщин с ИБС. Установлено, что половые гормоны могут служить дополнительным фактором риска ИБС у женщин как фертильного возраста, так и в менопаузе.

Заключение. В молодом возрасте – 30–39 лет – характерно снижение Э и П с повышением Т; в среднем возрасте – 40–49 лет – снижается Э, повышается Т без существенного изменения П, в более старших возрастных группах – 50–59 и 60–69 лет – существенно снижается П без достоверных изменений Э и Т.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 81-83

Ключевые слова: ИБС, женские половые гормоны, гормональный гомеостаз.

Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра терапии, Баку, Азербайджан.

Касумова Ф. Н. – сотрудник кафедры терапии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
fidan_kasumova@hotmail.com

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания, ФР – факторы риска, К – кортизол, П – прогестерон, Т – тестостерон, Э – эстрадиол, Э: Т – отношение эстрадиола к тестостерону.

Рукопись получена 09.02.2012

Принята к публикации 10.09.2012

В последние годы вопросам профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) уделяется особое внимание, учитывая продолжающийся рост заболеваемости и смертности от ССЗ, в частности от ишемической болезни сердца (ИБС). Известно, что для эпидемиологии ИБС характерны возрастные и половые различия. И, хотя ИБС считается более распространенной в мужской популяции, статистика последних лет вызывает тревогу в отношении «ишемизации» женской популяции [1]. Так, в Европе от ССЗ умирает 55% процентов женщин и 43% мужчин [2], причем в 23% случаев причиной смерти у женщин является ИБС, в 18% – инфаркт миокарда (ИМ) и в 15% случаев – ССЗ, в то время как у мужчин эти же показатели составляют, соответственно, 21%, 11% и 11% [2].

По данным американских исследователей, большинство случаев внезапной смерти от ИБС наблюдалось у женщин [3]. Хотя у женщин ИБС и ИМ возникает на 10 лет позже, чем у мужчин, темпы развития и осложнения у них более высокие [4–6]. Известно, что более поздняя манифестация ИБС у женщин связана с защитной функцией эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Поэтому не следует забывать, что после менопаузы эта защита утрачивается, и у женщин резко повышается вероятность развития ССЗ [1, 6]. Таким образом, половые гормоны у женщин могут выступать в качестве дополнительных факторов риска (ФР) ИБС. Несмотря на общепризнанную роль эстрогенов в «пусковом механизме» ИБС с наступлением менопаузы, недостаточно изучены изменения гормонального статуса у женщин

разных возрастных групп с ИБС, в сравнении со здоровыми лицами.

Учитывая вышеизложенное, мы поставили цель – провести клинико-эпидемиологическое обследование гормонального гомеостаза у женщин с ИБС в разных возрастных группах в сравнении со здоровыми лицами без ИБС.

Материал и методы

Нами обследованы 122 женщины, как фертильного возраста, так и в менопаузе (от 20 до 69 лет), из которых у 102 были выявлены различные формы ИБС по клинико-эпидемиологическим данным; 20 человек составили контрольную группу здоровых лиц. У всех женщин проверялись следующие гормоны: эстрадиол (Э), прогестерон (П), тестостерон (Т), кортизол (К) и отношение эстрадиола к тестостерону (Э: Т). У женщин с сохраненным циклом половые гормоны определялись на 6–8-й день после дня последней менструации в фолликулярную фазу цикла. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ SAS и STATISTIK для Windows с определением параметрических критериев и Т-критерия Стьюдента для сравнения средних величин.

Результаты и обсуждение

Полученные нами данные представлены в таблице, из которой видно, что обследованные женщины с ИБС распределились по возрастным группам следующим образом: 30–39 лет – 6 человек; 40–49 лет – 34 человек; 50–59 лет – 50 человек и 60–69 лет –

Таблица

Динамика половых гормонов у женщин с ИБС в различных возрастных группах (n=122)

NN	Возраст	Показатели	Прогестерон	Эстрадиол	Тестостерон	Э: Т	Кортизол
			(ng/ml) M±m	(ng/ml) M±m	(ng/ml) M±m	M±m	(ng/ml) M±m
I	Контрольная группа здоровых лиц n=20		0,46±0,11	45,6±3,8	0,34±0,05	221,3±43,9	138±9,9
II	30–39 лет n=6		2,1±0,8*	16,5±2,5***	1,28±0,4**	32,4±13,3*	16,0±15,6
III	40–49 лет n=34		0,62±0,2	36,3±2,4	0,89±0,3*	195±42,6	123,6±6,8
IV	50–59 лет n=50		0,25±0,05*	56,0±5,4	0,5±0,07	285,6±51,7	125,4±7,3
V	60–69 лет n=12		0,15±0,04**	55,5±9,5	0,38±0,08	290,4±86,7	150,9±13,2

Примечание: p – достоверность показателей в сравнении с контрольной группой; * - p<0,05, ** - p<0,01, *** – p<0,001.

12 человек. Таким образом, распространенность ИБС среди женщин наиболее выражена в средней возрастной группе – 50–59 лет и 40–49 лет (n=50 и n=34, соответственно). В возрастной группе 30–39 лет ИБС выявлена у 6 женщин, а в возрасте 60–69 лет – у 12 женщин. Следует отметить, что среди мужчин пиковая распространенность ИБС и смертность от нее также приходится на возрастной период 45–54 года [7], при этом наиболее важной детерминантой, определяющей степень эпидемиологического неблагополучия в отношении риска смертности от ИБС, ССЗ и всех причин у мужчин 25–64 лет г. Томска, является курение. В обследованной нами популяции женщин этот ФР встречается крайне редко, составляя лишь 1,2% случаев среди больных ИБС. Тем не менее, наиболее уязвимый возраст в отношении распространенности ИБС примерно такой же, как в мужской популяции [7]. Какой же ФР способствует столь существенной распространенности ИБС среди женщин при отсутствии у них основного ФР, наблюдаемого в мужской популяции? В поисках ответа на этот весьма актуальный вопрос мы проанализировали гормональный статус у женщин с ИБС в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Интересно отметить, что в возрастной группе 50–59 лет, где выявлена наибольшая распространенность больных с ИБС, достоверных изменений Э и Т не выявлено (см. таблицу), наблюдалось лишь статистически значимое уменьшение П до 0,25±0,05 (p<0,05).

Аналогичные гормональные сдвиги наступают в возрастной группе 60–69 лет, где снижение П выражено в еще большей степени – до 0,15±0,04 (p<0,01). Несколько иная динамика гормонального статуса отмечается в популяции 40–49 лет. В этой группе достоверно повышается уровень Т и снижается Э (p<0,05), а изменения уровня П статистически незначимы. Особый интерес вызывает состояние гормонального статуса у молодых женщин с ИБС в возра-

сте 30–39 лет. В этой популяции выявлено достоверное повышение Т до 1,28±0,4 (p<0,01), а также снижение Э и П, при этом соотношение Э: Т также статистически значимо снижается (p<0,001).

Таким образом, в разных возрастных группах наблюдается различное изменение гормонального статуса у женщин с ИБС: так, в более старших возрастных группах (50–59 и 60–69 лет) динамика гормональных сдвигов характеризуется значительным снижением П без существенных изменений Э и Т, в средней возрастной популяции 40–49 лет уровень П особенно не изменяется, в то время как Т повышается, а Э снижается. И, наконец, в молодом возрасте 30–39 лет изменяются как П, так Т и Э. Как видно, наиболее значимые сдвиги гормонального статуса отмечаются в молодом возрасте 30–39 лет, что является, по всей вероятности, немаловажным фактором, провоцирующим возникновение ИБС у молодых женщин. Как известно, для Э характерна кардиопротективная роль, которая проявляется в благоприятном влиянии на липидный профиль, на функцию эндотелия, а также выражается уменьшением содержания АПФ в плазме крови, снижением уровня гомоцистеина, увеличением секреции инсулина и повышением чувствительности к нему [1]. Немаловажное значение имеют и позитивные влияния П на ССС: снижение тонуса артериол, а также пролиферации гладкомышечных клеток коронарных артерий, блокада медленных кальциевых каналов, уменьшение реабсорбции ионов натрия в почках, снижение уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности, снижение антитромбина III и концентрации фактора VIII. У женщин с ИБС в разных возрастных группах наблюдается нарушение гормонального фона. Так, в возрасте 40–49 лет ослабляются кардиопротективные функции Э. В более старших возрастных группах уменьшается защитная роль прогестерона, а в молодом фертильном возрасте у женщин с ИБС нивелированы кардиопротективные

эффекты как Э, так и П, что является одной из причин, обуславливающих возникновение ИБС в молодом возрасте до 40 лет, хотя известно, что у женщин в возрасте до 40 лет вероятность развития ССЗ достаточно низка [8].

По данным Фрамингемского исследования наблюдается постепенное увеличение частоты ССЗ и смертности у женщин между 40 и 55 годами. Затем в постменопаузе эти показатели значительно повышаются [8]. Это подтверждает тот факт, что прекращение функции яичников и последующее развитие дефицита половых гормонов способствует возникновению метаболических и сосудистых изменений, появление латентных факторов риска ССЗ [8]. Так, у молодых женщин после овариоэктомии риск ИБС по сравнению с их ровесницами с интактными яичниками в 2–3 выше [1]. Недавно проведенный мета-анализ показал, что если риск ССЗ у женщин с естественной ранней менопаузой составляет 1,27 (95% ДИ – 1,14–1,43), то у женщин после овариоэктомии, проведенной до 5–10 лет – 4,55 (95% ДИ – 2,56–8,01), а риск ИМ в случае ранней менопаузы достигает 2,03 (95% ДИ – 2,51–2,73) [10].

Литература

- Chazova I.E., Smetnik V.O., Balan V.E., Zaydiyeva Y.Z. et al. Keeping women with cardio – vascular risk in peri – and postmenopausal women: consensus Russian cardiologists and gynecologists. *Consilium medicum* 2008; 10, 6:4–8. Russian (Чазова И.Е., Сметник В.О., Балан В.Е., Зайдиева Я.З. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери – и в постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. *Consilium medicum* 2008; 10, 6:4–8).
- Peterson S, Peto V, Rayner M, Luengo-Fernandes R, Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics, 2-nd end.* London: British Heart Foundation. 2005.
- Rosamond W., Flegal K, Friday G: et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and Stroke Statistics Subcommittee-2004 update: a report from American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2004; 115:69–171.
- Repina M.A. Approaches to prevention of vascular disorders in women of peri – and postmenopausal women. *J. Problems of reproduction* 1996; 3:55–58. Russian (Репина М.А. Подходы к профилактике сосудистых нарушений у женщин в возрасте пери – и постменопаузе. *Проблемы репродукции*, 1996; 3: 55–58).
- Chiamvimonvat V., Stenberg L. Coronary artery disease in women. *Can. Fam. Physician* 1998; 2709–17.
- Fedorova E.L., Bondareva Z.G, Kuimov A.D, Nesterenko E.V. Risk factors and course of myocardial infarction in women. *J. Clinical Medicine*, 2007; 6:28–32. Russian (Федорова Е.Л., Бондарева З.Г., Куимов А.Д., Нестеренко Е.В. Факторы риска и особенности течения инфаркта миокарда у женщин. *Клиническая медицина*, 2007; 6: 28–32).
- Trubacheva I.A. Popular patterns of cardio-vascular risk in men aged 25–64 in the urbanization cities of Western Siberia. Abstract of Doctor. thesis., 2008: 1:48, Tomsk. Russian (Трубачева И.А. Популяционные закономерности сердечно-сосудистого риска у мужчин 25–64 лет среднеурбанизованного города Западной Сибири. Автореферат докт. дисс., Томск, 2008: 1:48).
- Gastelli WP, Anderson K., Wilson PW, Levy P. Lipids and risk of coronary heart disease. *The Framingham Study. Epidemiol.* 1992; 2: 23–28.
- Atsma F., Bartelink MLEL, Grabeo OE et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265–79.
- Mark W3, Stater CC, Xiang M et al. Elevated sub clinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertit Steril* 2004; 82: 391–7.

Hormonal homeostasis in female coronary heart disease patients from different age groups

Kasumova F.N.

Aim. To perform a clinical and epidemiological survey of women with coronary heart disease (CHD) from different age groups, in comparison with healthy people without CHD.

Material and methods. We examined 122 women of childbearing or menopausal age (20–69 years), including 102 patients with clinical and epidemiological evidence of CHD. The control group included 20 healthy women. In all participants, the levels of the following hormones were measured: estradiol (E), progesterone (P), testosterone (T), cortisol (C), and estradiol: testosterone ratio (E: T).

Results. Hormonal homeostasis disturbances, typical for each age group, were identified. The levels of sex hormones could be regarded as additional risk factors of CHD in women of childbearing age and menopausal women.

Наши данные согласуются с результатами крупных эпидемиологических исследований распространенности ССЗ среди женской популяции. Однако клинико-эпидемиологических исследований гормонального статуса у женщин с ИБС в доступной литературе мы не нашли. Таким образом, наше исследование убедительно продемонстрировало роль гормональных нарушений у женщин с ИБС в разных возрастных группах, что необходимо учитывать при планировании профилактических мер, направленных на снижение распространенности и смертности от ИБС.

Заключение

1. У женщин, независимо от возраста, нарушение функции половых желез является дополнительным фактором риска ИБС.

2. В разных возрастных группах изменения гормонального статуса у женщин с ИБС неодинаковы. В молодом возрасте – 30–39 лет – характерно снижение Э и П с повышением Т; в среднем возрасте – 40–49 лет – снижаются Э, повышается Т без существенного изменения П, в более старших возрастных группах – 50–59 и 60–69 лет существенно снижается П без достоверных изменений Э и Т.

Conclusion. In the age of 30–39 years, decreased E and P levels are combined with elevated T. Among 40–49-year-old women, E decreases and T increases, without any marked P dynamics. In age groups of 50–59 and 60–69 years, P levels are substantially decreased, without significant changes in E and T levels.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 81–83

Key words: coronary heart disease, female sex hormones, hormonal homeostasis.

A.A. Aliev Azerbaijani State Institute of Post-diploma Medical Education, Therapy Department, Baku, Azerbaijan.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕРИНДОПРИЛА/ИНДАПАМИДА И НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Филиппова Т. В., Мельникова Ю. А., Ефремушкин Г. Г.

Цель. Оценить и сравнить влияние периндоприла/индапамида (Нолипрела) и низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на центральную гемодинамику у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН.

Материал и методы. Обследованы 160 больных с ХСН в возрасте от 60 до 96 лет. Больные рандомизированы в группы: 1-я – «Нолипрел» – 26 пациентов, получавших терапию Нолипрелом и другими препаратами; 2-я – «НИЛИ» – 54 больных, получавших лечение НИЛИ и медикаментами (исключая Нолипрел); 3-я – «Нолипрел+НИЛИ» – 27 пациентов, получавших комплексную терапию Нолипрелом и НИЛИ; 4-я – группа сравнения – 53 больных, получавших только фармакотерапию. Исследовалась центральная гемодинамика методом эходоплеркардиографии в начале и конце лечения с интервалом 20 дней.

Результаты. У исследуемых больных на фоне нормальной систолической функции отмечена диастолическая дисфункция миокарда, увеличение размеров полостей сердца. К концу лечения у пациентов, получавших Нолипрел, происходило обратное ремоделирование сердца. В группе «НИЛИ» улучшалась функция миокарда без существенных морфологических изменений. Совместное применение Нолипрела и НИЛИ обусловило взаимодополняющее влияние на внутрисердечную гемодинамику. Более выраженные позитивные изменения происходили при III ФК ХСН.

Заключение. Включение в комплекс терапии возрастных больных ХСН Нолипрела и НИЛИ оказывает более выраженное позитивное влияние на центральную гемодинамику по сравнению со стандартной терапией ХСН.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 84-89

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пожилой и старческий возраст, центральная гемодинамика, Нолипрел, низкоинтенсивное лазерное излучение.

Среди лиц старше 60 лет частота встречаемости ХСН составляет 6–10%, декомпенсация становится частой причиной госпитализации [1]. Фармакотерапия пожилых больных сопряжена с полипрагматизацией в связи с полиморбидностью и риском побочных эффектов вследствие нарушения биотрансформации фармпрепаратов [2]. Это побуждает к поиску рациональных методов терапии, одним из которых является низкодозовая комбинация препаратов [3]. Примером высокоэффективной комбинации в кардиологии является препарат Нолипрел («Servier», Франция) [4]. Его клиническая эффективность, органопротективные свойства подтверждены результатами клинических исследований PROGRESS, ADVANCE, REASON [11–13]. В последние годы в лечении ХСН чаще применяются немедикаментозные методы. У больных преклонного возраста предпочтение отдается ненагруженным корригирующим физическим факторам [5]. К таким относится НИЛИ [6]. Комплексное лечение возрастных больных с ХСН Нолипрелом и НИЛИ позволяет ожидать потенцирования их эффектов и уменьшения «агрессивности» фармакотерапии. В литературе эффективность комплек-

с ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет МЗ и СР, Барнаул, Россия.

Филиппова Т. В.* – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов; Мельникова Ю. А. – аспирант кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов, Ефремушкин Г. Г. – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tanyafil09@rambler.ru, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

АГ – артериальная гипертензия, АГМУ – Алтайский государственный медицинский университет, АД – артериальное давление, ВИБР – время изоволюмического расслабления, ГБ – гипертоническая болезнь, ДЛА – давление в легочной артерии, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, МОК – минутный объем крови, НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение, ООКС – остаточный объем крови в систолу, ПЖ – правый желудочек, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ – эходоплеркардиография, V_{kd} – объем крови в конце диастолы.

Рукопись получена 09.02.2012

Принята к публикации 10.09.2012

сней терапии с применением Нолипрела и НИЛИ у пожилых больных с ХСН не освещена.

Цель исследования: оценить и сравнить влияние Нолипрела, НИЛИ и их сочетания на центральную гемодинамику пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН.

Материал и методы

В исследование включали больных, давших информированное согласие на проведение обследования и лечения (одобрено этическим комитетом АГМУ). Обследованы 160 больных ХСН в возрасте от 60 до 96 лет (средний возраст – $79,8 \pm 1,9$ лет). ХСН диагностирована на основании «Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН» (III пересмотр) от 2009 г. [7]. ХСН I ФК была у 19% пациентов, II ФК – у 40%, III ФК – у 41%. ИБС имели 93% больных. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 23%, стабильная стенокардия напряжения со средним ФК $2,4 \pm 0,08$ – у 70% пациентов. Постоянная форма фибрилляции предсердий имела у 14% больных, пароксизмальная форма вне приступа – у 28%. У всех больных имела артериальная гипертензия (АГ). АГ I-й степени диагностирована

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов с ХСН в группах исследования

Характеристики	«ГС» (n=54)	«НИЛИ» (n=54)	«Нолипрел» (n=25)	«Нолипрел+НИЛИ» (n=27)	р между группами
Возраст, лет	79,3±1,7	79,4±1,8	81,1±2,0	79,8±1,9	–
Пол					
Мужчины	43 (80%)	46 (85,2%)	22 (88%)	23 (85,2%)	–
Женщины	11 (20%)	8 (14,8%)	3 (12%)	4 (14,8%)	–
ИБС:					
Стенокардия	35 (64,8%)	40 (74,1%)	19 (76%)	18 (66,7%)	–
ПИМ	13 (24,1%)	16 (29,6%)	4 (16%)	3 (11,1%)	0,022 ¹ , 0,043 ²
ФП	7 (13%)	8 (14,8%)	4 (16%)	3 (11,1%)	–
ХОБЛ	30 (55,6%)	44 (81,5%)	6 (24%)	8 (29,6%)	0,027 ¹ , 0,043 ² , 0,019 ³ , 0,004 ⁴
Сахарный диабет	9 (16,7%)	8 (14,8%)	4 (16%)	3 (11,1%)	–
САД, мм рт.ст.	148,9±2,3	149,1±2,3	150,4±2,4	151,1±2,3	–
ДАД, мм рт.ст.	85,9±1,0	85,8±1,0	90±2,3	89,6±1,7	–
Застойные явления в легких	13 (8,1%)	11 (6,9%)	5 (3,1%)	8 (5%)	0,004 ¹
Гепатомегалия	8 (5%)	5 (3,1%)	3 (1,9%)	2 (1,3%)	–
Отёки/пастозность нижних конечностей	42 (26,3%)	36 (22,5%)	18 (11,25%)	16 (10%)	0,019 ¹ , 0,008 ² , 0,027 ³ , 0,027 ⁴

Примечание: ¹ – различие показателей статистически достоверно между группами: «Нолипрел» и «ГС», ² – «Нолипрел+НИЛИ» и «ГС», ³ – «Нолипрел» и «НИЛИ», ⁴ – «Нолипрел+НИЛИ» и «НИЛИ».

у 23% пациентов, 2-й – у 59%, 3-й – у 3%. Нормальный уровень АД при поступлении в стационар (на медикаментозной коррекции) отмечен у 15% пациентов. ГБ III стадии диагностирована у 70% больных, изолированная систолическая АГ – у 30%.

Больные рандомизированы в группы: 1-я – «Нолипрел» – 26 пациентов, получавших Нолипрел наряду с другими группами препаратов; 2-я – «НИЛИ» – 54 больных, получавших НИЛИ в комплексе с медикаментами (исключая Нолипрел); 3-я – «Нолипрел+НИЛИ» – 27 пациентов, которым проводилась комплексная терапия с применением Нолипрела и НИЛИ; 4-я группа сравнения («ГС») – 53 больных, получавших стандартную терапию ХСН, исключая Нолипрел и НИЛИ. По большинству клинико-демографических характеристик группы исследования были сопоставимы (табл. 1).

Всем пациентам в начале и конце курса стационарного лечения с интервалом 20 дней проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Vivid-7 (USA). Определяли: конечный диастолический (КДР, мм) и систолический (КСР, мм) размеры левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков и соответствующие им индексы (см/м²), диаметр левого (ЛП, мм) и правого (ПП, мм) предсердий, фракцию выброса (ФВ, %) и ударный объем (УО, мл) желудочков, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) и индекс ММЛЖ (г/м²), среднее давление в легочной артерии (ДЛА, мм рт.ст.). Диастолическую функцию миокарда оценивали по времени изоволюмического

расслабления обоих желудочков (ВИВР ПЖ и ЛЖ, мс) и соотношению пиковых диастолических скоростей (Е/А ЛЖ и ПЖ). Нормальные величины показателей ЭхоКГ и варианты их изменений соответствовали данным J. Am. Soc. Echocardiogr. [14].

Определяли минутный объем крови (МОК) и сердечный индекс (СИ):

$$МОК, \text{мл/мин} = УО \cdot ЧСС;$$

$СИ, \text{л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2) = МОК/S$, где S – площадь тела больного.

Рассчитывали объемы крови в желудочках сердца:

1. Объем крови в ЛЖ/ПЖ в конце диастолы ($V_{\text{кд}}$):

$$V_{\text{кд}}, \text{мл} = \frac{УО, \text{мл}}{\Phi В, \%} \times 100\%.$$

2. Остаточный объем крови в ЛЖ/ПЖ в конце систолы:

$$ООКС (\text{мл}) = V_{\text{кд}} - УО.$$

Лечение НИЛИ проводилось аппаратом «Мустанг» в красном диапазоне. Облучались кардиальные зоны Захарьина-Геда, курс лечения – 10 сеансов по 10 минут.

Медикаментозная терапия проводилась всем пациентам. Использовались иАПФ либо антагонисты рецепторов ангиотензина, диуретики, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, нитраты, антиагреганты, статины. Нолипрел применялся в одной из двух дозировок: Нолипрел А (периндоприла аргинин 2,5 мг/индапамид 0,625 мг) или Нолипрел А Форте (периндоприла аргинин 5 мг/индапамид 1,25 мг). Контролируемое лечение продолжалось 3 недели.

Таблица 2

Динамика показателей ЭхоКГ в процессе лечения у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН III ФК в группах с применением Нолипрела (Ме 25-й-75-й процентиля)

Параметры	Нолипрел (n=11)		Нолипрел+НИЛИ (n=12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС	80 (74–82)	70 (68–76)	82 (78–84)	70 (70–76)*
САД, мм рт.ст.	150 (150–160)	125 (120–130)*	147,5 (140–150)	125 (115–125)*
ДАД, мм рт.ст.	90 (80–95)	75 (75–80)*	90 (80–100)	75 (70–80)*
ЛП, мм	33 (32–36)	31 (30–32)*	34,5 (34–37,8)	31,6 (30–33)*
КДР ЛЖ, мм	39,6 (38–43,3)	38 (35,8–42)*	44,4 (39–46,4)	41,9 (36–44,8)*^
ИКДР ЛЖ, см/м ²	26,6 (22,9–32,5)	26,3 (20,8–29,5)	28,4 (24,2–32,5)	25,3 (23,3–31,5)*^
КСР ЛЖ, мм	32,8 (30,8–33)	30,6 (30,6–31,9)*	35,1 (30,2–36)	30,8 (26,6–35)*
ИКСР ЛЖ, см/м ²	21,8 (18,1–25,9)	21,5 (18,1–25,1)	21,6 (18,8–26,2)	19,2 (15,9–25,5)*^
ФВ ЛЖ, %	50,2 (48,2–56,4)	64,1 (52,3–66,5)*	58,1 (43,9–64,2)	70,2 (64,1–71)*^
УО ЛЖ, мл	64,4 (61,7–78)	74,9 (70,1–80,1)*	63,4 (60,4–70,1)	69,6 (64,6–76,2)*
пик Е лев, м/с	0,66 (0,54–0,7)	0,5 (0,46–0,58)*	0,54 (0,54–0,54)	0,5 (0,48–0,52)*
пик А лев, м/с	0,38 (0,31–0,44)	0,29 (0,26–0,34)*	0,3 (0,28–0,32)	0,25 (0,19–0,28)*
Е/А лев, отн. ед.	1,55 (1,38–1,93)	1,92 (1,47–2,2)	1,87 (1,69–2,17)	2,2 (1,79–2,74)
ВИВР лев, мс	133,1 (122,1–133,1)	116,1 (106–118,3)*	144,5 (140,4–154,8)	133,1 (133,1–136,6)*
V _{кд} ЛЖ, мл	138,3 (110,8–157)	120,5 (108,8–143)*	117,2 (95–137,5)	99,2 (91–118,7)
ООКС ЛЖ, мл	60,2 (46,4–78,8)	40,4 (34,7–68,2)*	49,1 (34–77,1)	29,6 (26,4–42,6)*
ПП, мм	34 (28–36,7)	30 (26–33)*	33,9 (31–36,4)	32 (29–34,8)*
КДР ПЖ, мм	21,1 (20–26,3)	20 (20–26,8)	24,1 (21,6–24,6)	22,4 (19,4–24)*
ИКДР ПЖ, см/м ²	14,7 (11,6–19)	14,7 (11–18,9)	16,4 (12,6–18,1)	14,1 (12,5–16,3)*^
КСР ПЖ, мм	23,5 (21–24)	22,8 (20,1–24,2)	19,5 (17–20,8)	18 (14–19,5)*
ИКСР ПЖ, см/м ²	17 (14,3–17,2)	16,4 (13,5–16,8)	13,7 (8,9–14,6)	11,6 (8,9–13,7)*
ФВ ПЖ, %	58,5 (46,3–64,6)	68,5 (60,5–71,1)*	56 (48,6–70,1)	72,9 (64,9–78,4)*^
УО ПЖ, мл	70,1 (66–80)	78,8 (70,8–82,1)*	68,5 (60,6–72,6)	76,2 (66,4–78,8)*
пик Е прав, м/с	0,57 (0,48–0,66)	0,5 (0,44–0,56)*	0,48 (0,46–0,5)	0,46 (0,4–0,5)
пик А прав, м/с	0,33 (0,28–0,42)	0,26 (0,22–0,28)*	0,26 (0,24–0,36)	0,21 (0,2–0,34)
Е/А прав, отн. ед.	1,6 (1,5–2,0)	1,92 (1,82–2,33)*	1,85 (1,5–2,1)	2,0 (1,65–2,2)
ВИВР прав, мс	119,9 (118,6–133,1)	104,3 (98,6–111,3)*	136 (133,1–140,2)	118,9 (100,2–130,4)*
V _{кд} ПЖ, мл	116,7 (102,3–151,1)	119,9 (99,6–130,2)	124,6 (103,5–127,2)	102 (94,6–114,4)*^
ООКС ПЖ, мл	46,6 (36,2–80,9)	37,8 (28,8–51,4)*	54,9 (30,9–66,6)	29,6 (20,5–35,9)*^
ДЛА, мм рт.ст.	23 (20–35)	19 (18–27)*	27 (21–30)	22 (20–24)*
МЖП, мм	12 (11,4–12,4)	11,8 (11–12)	11,1 (11–11,3)	11 (11–11)
ЗСЛЖ, мм	13,5 (12,7–14)	12,2 (11–13)*	13,5 (12,8–14)	12,6 (12–13)*
ММЛЖ, г	197,7 (167,5–221,5)	167,3 (131,7–211,1)*	191,1 (164,8–222,5)	164,6 (146,9–178,2)*
ИММЛЖ, г/м ²	154 (97–181,7)	119,5 (89–164,9)*	126,2 (113,4–138,1)	106,9 (88,9–122,4)*^
МОК, мл/мин	4992 (4238–5522,4)	5189,8 (4769,5–6090,6)	5296,6 (4228–5535,6)	4812,8 (4522–5331,2)
СИ, л/(мин·м ²)	3,1 (2,8–3,6)	2,9 (2,7–5,0)	3,5 (3,2–3,9)	3,4 (2,5–3,4)

Примечание: различие статистически достоверно: * – по сравнению с показателем до лечения (p<0,05); ^ – по сравнению с показателем группы «Нолипрел» после лечения (p<0,05).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета базовых программ «Statistica 6.0» (Statsoft, USA). Для статистического анализа ввиду нормального распределения параметров использовался t-тест Стьюдента, из описательных характеристик представлены среднее значение (M) и ошибка среднего (m). Для малых групп (n<20) использовался непараметрический метод – критерий Вилкоксона с указанием медианы, 25-го и 75-го процентиля. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты

Нами были рассмотрены изменения параметров гемодинамики в группах в зависимости от ФК ХСН.

При ХСН I ФК в «ГС» происходило уменьшение КСР ПЖ и его индекса на 4% и 3,5% (p<0,05), при этом V_{кд} в ПЖ увеличивался на 13,3% (p<0,05), снизилась ДЛА на 12,5% (p<0,05), ЧСС – на 28,6% (p<0,05) и, соответственно, МОК – на 30,2% (p<0,05). Традиционная терапия ХСН улучшала систолическую (рис. 1) и диастолическую (рис. 2) функции ЛЖ. УО желудочков не изменялся.

В группе «НИЛИ» у пациентов с ХСН I ФК уменьшались абсолютные и индексированные показатели КДР ПЖ на 14% и 14,5%, КСР ПЖ – на 13,5% и 13,7%, соответственно ($p < 0,05$), ФВ ПЖ возросла на 9,1%, УО ПЖ – на 19% ($p < 0,05$), ВИВР ПЖ уменьшилось на 8,9% ($p < 0,05$). У этих больных не изменялись размеры левых отделов сердца, но увеличивались ФВ ЛЖ (рис. 1), УО ЛЖ (на 19,3%, $p < 0,05$); уменьшалась диастолическая дисфункция ЛЖ (рис. 2).

В группе «Нолипрел» у пациентов с ХСН I ФК уменьшилась толщина ЗСЛЖ на 10,5%, ММЛЖ и ее индекс снизились на 19,2% и 18,1% ($p < 0,05$), увеличились ФВ и УО ПЖ на 22,3% и 21,8% ($p < 0,05$), уменьшился ООКС ПЖ на 39,3% ($p < 0,05$), снизилось ДЛА на 21% ($p < 0,05$). Терапия с применением Нолипрела сопровождалась уменьшением диаметра ЛП на 9,7%, КДР ЛЖ – на 6,3%, КСР ЛЖ – на 8,6% ($p < 0,05$), снижением ООКС ЛЖ (на 31,9%, $p < 0,05$) при увеличении ФВ ЛЖ (рис. 1). ВИВР желудочков не менялось.

При комплексной терапии Нолипрелом и НИЛИ у пациентов с ХСН I ФК уменьшились КДР и КСР ПЖ на 5,9% ($p < 0,05$), увеличилась ФВ ПЖ на 22,3% и уменьшилось ВИВР ПЖ на 3,6% ($p < 0,05$). Одновременно возросла ФВ ЛЖ (рис. 1), уменьшились $V_{кд}$ и ООКС ЛЖ (на 23,1% и 44,3%, $p < 0,05$); ММЛЖ снизилась на 10,6% ($p < 0,05$).

У пациентов с ХСН II ФК в «ГС» увеличился УО ПЖ на 9,6% ($p < 0,05$) и уменьшилось ВИВР ПЖ на 9,8% ($p < 0,05$). Уменьшился ООКС ЛЖ на 12,6% ($p < 0,05$), возросла ФВ ЛЖ (рис. 3). МОК уменьшился на 18,7% за счет снижения ЧСС на 18,9% ($p < 0,05$). Изменений УО желудочков и размеров отделов сердца не произошло.

В группе НИЛИ при ХСН II ФК улучшалась сократительная способность как правых (ФВ ПЖ возросла на 8,4%, УО ПЖ – на 8,5%), так и левых отделов сердца (увеличилась ФВ ЛЖ, рис. 3) с улучшением диастолической функции ЛЖ (рис. 2). Морфологические параметры не изменились.

В группе «Нолипрел» у пациентов с ХСН II ФК отмечено более выраженное, чем в «ГС» и «НИЛИ», воздействие на правые отделы сердца: ФВ ПЖ увеличилась на 6,5%, УО ПЖ – на 14,3% ($p < 0,05$), КСР ПЖ уменьшился на 7,8% ($p < 0,05$); ВИВР ПЖ уменьшилось на 11,2% ($p < 0,05$), ДЛА снизилось на 18,3% ($p < 0,05$). Применение Нолипрела приводило также к увеличению ФВ ЛЖ (рис. 3) и уменьшению КДР ЛЖ на 5,5% ($p < 0,05$), снижению ММЛЖ и ее индекса на 15,1% ($p < 0,05$).

У пациентов группы «Нолипрел+НИЛИ» с ХСН II ФК отмечено более выраженное, чем в остальных группах, влияние на морфо-функциональное состояние правых отделов сердца: диаметр ПП уменьшился на 7,3%, КДР ПЖ – на 6,5%, КСР ПЖ – на 8,0%

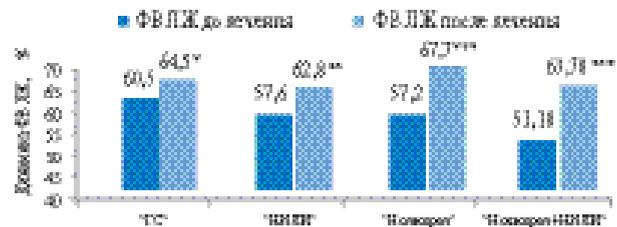


Рис. 1. Динамика ФВ ЛЖ (%) в процессе лечения у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН I ФК.

Примечание: различие статистически достоверно по сравнению с показателем до лечения * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

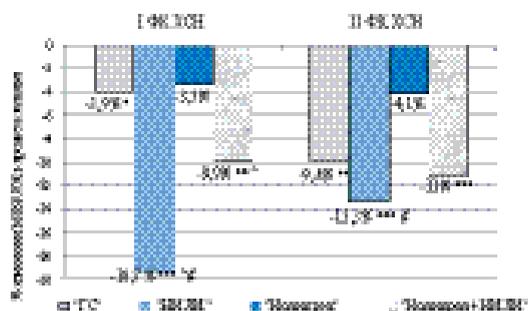


Рис. 2. Динамика ВИВР ЛЖ в процессе лечения у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН I и II ФК (% снижения).

Примечание: различие статистически достоверно по сравнению с показателем до лечения * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; различие статистически значимо по сравнению с показателем после лечения в группе сравнения ^ – $p < 0,05$, в группе «Нолипрел» # – $p < 0,05$.

($p < 0,05$); увеличились ФВ ПЖ на 13,2%, УО ПЖ – на 13,4% с уменьшением ООКС ПЖ на 29,7% ($p < 0,05$); ВИВР ПЖ уменьшилось на 8,5%, ДЛА – на 18,3% ($p < 0,05$). У этих больных диаметр ЛП уменьшился на 9,2% ($p < 0,05$), увеличились ФВ ЛЖ (рис. 3) и УО ЛЖ (на 11,2%, $p < 0,05$) при уменьшении ООКС ЛЖ на 23,5% ($p < 0,05$) и снижении ММЛЖ на 13,5% ($p < 0,05$). Диастолическая функция также улучшилась (рис. 2). МОК в группах «НИЛИ», «Нолипрел» и «Нолипрел+НИЛИ» при ХСН I и II ФК не изменился.

При ХСН III ФК у пациентов «ГС» в процессе лечения морфологические параметры сердца не изменились, увеличилась ФВ ПЖ на 5,9% ($p < 0,05$), уменьшились ЧСС на 11,2% ($p < 0,05$) и МОК – на 16,2% ($p < 0,05$). Диастолическая функция сердца не изменилась.

В группе «НИЛИ» увеличились УО ПЖ (на 9,9%, $p < 0,05$) и ФВ ЛЖ (на 8,8%, $p < 0,05$) на фоне уменьшения КСР ЛЖ и его индекса (на 8,9% и 8,5%, соответственно, $p < 0,05$); уменьшились ВИВР ПЖ (на 7,7%, $p < 0,05$) и ЛЖ (на 12,6%, $p < 0,05$).

При лечении Нолипрелом без НИЛИ с возрастанием ФВ и УО желудочков снизился их ООКС

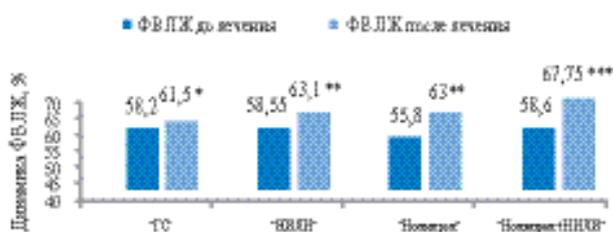


Рис. 3. Динамика ФВ ЛЖ (%) в процессе лечения у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН II ФК.

Примечание: различие статистически достоверно по сравнению с показателем до лечения * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

($p < 0,05$), уменьшилось ВИВР и возросло соотношение Е/А ЛЖ и ПЖ. Отмечено положительное влияние на ремоделирование ЛЖ: уменьшились размеры левых и правых отделов сердца ($p < 0,05$), толщина ЗСЛЖ (на 11,2%, $p < 0,05$), ММЛЖ (на 14,4%, $p < 0,05$) (табл. 2). Уменьшилась постнагрузка на ПЖ (ДЛА снизилось на 16,5%, $p < 0,05$).

При комплексной терапии больных ХСН III ФК Нолипрелом и НИЛИ на фоне преимущественно функциональных перестроек в правых отделах, морфологических (снизились размеры ЛП и ЛЖ, $p < 0,05$) и функциональных изменений (возросли УО и ФВ, снизился ООКС ЛЖ, $p < 0,05$) в левых отделах (табл. 2) происходило деремоделирование ЛЖ: толщина ЗСЛЖ уменьшилась на 6,7%, ММЛЖ – на 15,7%, индекс ММЛЖ – на 15,3% ($p < 0,05$). Снизилось ДЛА на 22,9% ($p < 0,05$), в большей степени, чем в группе «Нолипрел», возросла ФВ ПЖ. ($p < 0,05$). МОК в группах «НИЛИ», «Нолипрел» и «Нолипрел+НИЛИ» не изменился.

Обсуждение

При традиционной медикаментозной терапии больных пожилого и старческого возраста с ХСН уменьшалась пред- и постнагрузка на сердце за счет снижения МОК при сохранении УО и $V_{кд}$ в ЛЖ, в ПЖ возросли ООКС и $V_{кд}$. В то же время происходило улучшение диастолической функции ЛЖ. Это говорит о том, что снижение ОЦК отразилось на морфо-функциональном состоянии и диастолической функции преимущественно ЛЖ.

Включение НИЛИ в терапию больных с ХСН привело к позитивным изменениям морфо-функциональных параметров ПЖ, в ЛЖ отмечено улучшение функциональной составляющей гемодинамики без значимых изменений его конфигурации. Положительное влияние НИЛИ на функцию сердца, по видимому, связано с его воздействием на структуру миокарда за счет увеличения числа функционирующих капилляров [6]. При лазерном облучении в кардиомиоцитах значительно возрастает число секреторных гранул, содержащих артериальный натрий-уре-

тический фактор, играющий важную роль в патоморфозе ХСН [6]. Позитивные изменения гемодинамики при применении НИЛИ у больных пожилого возраста с ХСН, вероятно, обусловлены снижением потребления миокардом кислорода, улучшением обменных процессов в миокарде и снижением активации симпато-адреналовой системы, а также повышением насыщения крови кислородом, которое приводит к релаксации миокарда [6, 8]. С учетом преимущественного влияния НИЛИ на функциональную составляющую гемодинамики левых отделов сердца при незначительном изменении их морфологии и значимых позитивных сдвигов как структурных, так и функциональных параметров ПП и ПЖ, следует подчеркнуть, что у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в первую очередь «страдают» именно правые отделы сердца (возможно, за счет преднагрузки большим МОК) [9].

В группе «Нолипрел» у пациентов с ХСН к концу лечения отмечено деремоделирование всех отделов сердца с уменьшением их размеров, снижением ММЛЖ и толщины ЗСЛЖ без значимого уменьшения диастолической дисфункции сердца. Применение Нолипрела оказывало более выраженное влияние на сократительную способность ПЖ. Можно говорить о преимущественном влиянии Нолипрела на морфологическую составляющую гемодинамики с первоначальным воздействием на правые отделы сердца, в большей степени у больных с ХСН II и III ФК. Известно, что периндоприл и индапамид способствуют регрессии гипертрофированного миокарда и уменьшают эндотелиальную дисфункцию [10]. Вероятно, в группе «Нолипрел» с этим связано снижение ДЛА без изменения объема крови в малом круге кровообращения (непосредственное воздействие на эндотелий легочной артерии).

Совместное применение Нолипрела и НИЛИ обусловило взаимодополняющее их влияние как на морфологическую, так и на функциональную составляющие внутрисердечной гемодинамики, что привело к потенцированию эффекта и улучшению систолической функции желудочков сердца. Комплекс с Нолипрелом и НИЛИ в большей степени уменьшал диастолическую дисфункцию миокарда. Благоприятное изменение большего количества гемодинамических параметров отмечено при III ФК ХСН. Более выраженные позитивные функциональные сдвиги в группах «НИЛИ», «Нолипрел» и «Нолипрел+НИЛИ» происходили в правых отделах сердца.

Заключение

Применение у больных пожилого возраста с ХСН только фармакотерапии дает положительный эффект за счет непосредственного воздействия на мышцу сердца без существенного влия-

ния на регуляторные механизмы гемодинамики. Включение в лечебный комплекс НИЛИ с его регуляторным потенциалом позволяет получить положительные изменения как морфологических, так и функциональных характеристик гемодинамики. Терапия Нолипрелом преимущественно влияет на морфологическую составляющую гемодинамики, в первую очередь — на правые отделы сердца. Совместное применение Нолипрела и НИЛИ обуславливает взаимодополняющее вли-

яние как на морфологическую, так и на функциональную составляющие внутрисердечной гемодинамики, уменьшает диастолическую дисфункцию, в большей степени — ПЖ. Наиболее выраженный позитивный эффект на параметры центральной гемодинамики комплексная терапия с НИЛИ и сочетание Нолипрела и НИЛИ оказывает у пациентов с более выраженными функциональными нарушениями, что согласуется с теорией «оптимизирующего» влияния НИЛИ [6, 8].

Литература

- Ageev F.T. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: the contingent features, diagnosis and treatment (studies of AGE-O-CHF). *Heart Failure* 2004; 5 (1):4–7. Russian (Агеев Ф.Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в Российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2004; 5 (1):4–7).
- Mozheiko M.E. Selection of the optimal drug for the treatment of elderly and senile patients with chronic heart failure. *Clinical Gerontology* 2002; 7:48–51. Russian (Можейко М.Е. Выбор оптимального препарата при лечении больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. Клиническая геронтология. 2002; 7:48–51).
- Boytsov S.A. Combination antihypertensive therapy. A new approach for the management of old diseases. *Cardiology* 2005; 4:10–4. Russian (Бойцов С.А. Комбинированная гипотензивная терапия. Новая тактика лечения старой болезни. Кардиология. 2005; 4:10–4).
- Storozhakov G.I., Gendlin G.E., Tronina O.A. Modern aspects of combination antihypertensive therapy. The use of fixed low-dose combination of perindopril/indapamide (Noliprel) in terms of evidence-based medicine. *Heart*. 2006, 6:319–23. Russian (Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Тронина О.А. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии. Использование фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел) с точки зрения доказательной медицины. Сердце. 2006; 6:319–23).
- Zhernov V.A., Zubarkina M.M. Medical rehabilitation of elderly patients. *Bulletin of the Russian Peoples' Friendship University. Series: Medicine*. 2011, 3:54–6. Russian (Жернов В.А., Зубаркина М.М. Медицинская реабилитация пожилых больных. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011; 3:54–6).
- Popov K.V., Kuimov A.D. Low-intensity laser therapy of coronary heart disease. *Textbook. Novosibirsk*, 2008; 151 p. Russian (Попов К.В., Куимов А.Д. Низкоинтенсивная лазерная терапия ишемической болезни сердца. Учебное пособие. Новосибирск, 2008; 151 с.).
- Diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision) Russian recommendation. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2010; S3:1–64. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр) российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; S3:1–64).
- Shevchenko E.V., Hlopenko N.A. Possible mechanisms of action of low-intensity laser radiation. *Siberian Journal of Medicine (Irkutsk)* 2006; 61 (3):98–100. Russian (Шевченко Е.В., Хлопенко Н.А. Возможные механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения. Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск) 2006; 61 (3):98–100).
- Tatarkina N.D., Casanova L.R., Shesternin A.N. et al. Hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Pacific Journal of Medicine* 2008; 3:61–5. Russian (Татаркина Н.Д., Казанова Л.Р., Шестернин А.Н. и др. Гемодинамика при хронической сердечной недостаточности. Тихоокеанский медицинский журнал 2008; 3:61–5).
- Lopatin Y.M., Ivanenko V.V., Semenova N.V. et al. Effect of fixed low-dose combination of perindopril and indapamide on processes of cardiovascular remodeling in previously untreated patients with hypertension. *Cardiology* 2004; 5:48–53. Russian (Лопатин Ю.М., Иваненко В.В., Семенова Н.В. и др. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология 2004; 5:48–53).
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370:828–40.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001; 358:1033–41.
- Asmar R., London G., Benetos A. et al. The REASON project: blood pressure evaluation. *Am J Hypertension* 2001; 14:115A.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18:1440–63.

Central hemodynamics in elderly patients with chronic heart failure: the effects of complex treatment including perindopril/indapamide and low-intensity laser therapy

Filippova T.V., Mel'nikova Yu. A., Efremushkin G. G.

Aim. To assess and compare the effects of perindopril/indapamide (Noliprel) and low-intensity laser therapy (LILT) on central hemodynamic parameters in elderly patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In total, 160 CHF patients, aged 60–96 years, were randomised into four groups. Group 1, "Noliprel" (n=26), received Noliprel and other medications; Group 2, "LILT" (n=54), received LILT and other medications (not Noliprel); Group 3, "Noliprel + LILT" (n=27), was administered complex treatment with LILT and Noliprel; and Group 4, a comparison group (n=53), received pharmacological therapy only. At baseline and 20 days after the start of the treatment, central hemodynamic parameters were assessed, using Doppler echocardiography method.

Results. At baseline, our participants typically had normal systolic function, in combination with diastolic dysfunction and increased heart chamber size. By the end of the treatment phase, reverse cardiac remodelling was observed in Noliprel-

receiving patients. In the "LILT" group, myocardial function improvement was not accompanied by marked morphological changes. The combination of Noliprel and LILT had a complementary beneficial effect on intracardiac hemodynamics, particularly in Functional Class III CHF.

Conclusion. In elderly CHF patients, including Noliprel and LILT into the complex CHF treatment demonstrated a larger positive effect on central hemodynamics, compared to the standard treatment.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 84-89

Key words: chronic heart failure, elderly age, central hemodynamics, Noliprel, low-intensity laser therapy.

Altay State Medical University, Barnaul, Russia.

СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА СВЯЗАННОЕ С ПЕРОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ НИКОРАНДИЛОМ ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА

Саката Я.¹, Накатани Д.¹, Шимицу М.¹, Сунна Ш.¹, Усами М.¹, Матсумото С.¹, Хара М.¹, Сумитсуй С.^{1,2}, Кавано Ш.³, Ивакура К.⁴, Хамасаки Т.⁵, Сато Х.⁶, Нанто Ш.^{1,2}, Хори М.⁷, Комуро И.⁷, от имени Рабочей Группы исследования OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study).

Введение. В ранее выполненных исследованиях было продемонстрировано, что терапия никорандилом способна снижать частоту коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В то же время остается открытым вопрос о том, снижает ли пероральная терапия никорандилом показатели смертности после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Методы и результаты. Нами было изучено влияние пероральной терапии никорандилом на частоту сердечно-сосудистых событий у 1846 больных ОИМ, которые были госпитализированы в первые 24 ч после развития инфаркта, перенесли экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и были выписаны из стационара живыми. Участники исследования были разделены на две группы: группа N (n=535), при выписке получавшая пероральную терапию никорандилом, и группа С (n=1311), на момент выписки не получавшая никорандил. Обе группы достоверно не различались по возрастному-половому составу, индексу массы тела, распространенности факторов коронарного риска и наличию инфаркта в анамнезе. В то же время в группе N наблюдалась большая частота многососудистого поражения коронарных сосудов и меньшая частота успешно выполненных ЧКВ. За время периода наблюдения (340–1088 дней; медиана 709 дней) частота смерти от любых причин в группе N была на 43% ниже, чем в группе С (2,4% против 4,2%, соответственно; $p=0,0358$ для стратифицированного лог-ранг теста). По данным многомерного регрессионного анализа Кокса, терапия никорандилом снижала риск смерти от любых причин после выписки из стационара (относительный риск (ОР) 0,495; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,254–0,966; $p=0,0393$). При этом

не наблюдалось аналогичного снижения риска таких сердечно-сосудистых событий, как повторный ОИМ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт и нарушения сердечного ритма.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что пероральная терапия никорандилом снижает смертность после перенесенного ОИМ.

Адаптированный перевод из журнала *Journal of Cardiology* (2012) 59, 14–21

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 90-97

Ключевые слова: никорандил, острый инфаркт миокарда, смертность, вторичная профилактика.

¹ Кафедра кардиоваскулярной медицины, Высшая школа медицины Университета Осаки, Осака; ² Кафедра передовой кардиоваскулярной терапии, Высшая школа медицины Университета Осаки, Осака; ³ Кардиоваскулярное отделение, Главный госпиталь Kawachi, Осака; ⁴ Кардиологическое отделение, Госпиталь им. Sakurabashi Watanabe, Осака; ⁵ Отдел биомедицинской статистики, Высшая школа медицины Университета Осаки, Осака; ⁶ Школа по изучению социального обеспечения в центрах здоровья и клиниках, Университет Kwansei Gakuin, Осака; ⁷ Медицинский центр по изучению рака и кардиоваскулярных заболеваний, Осака, Япония.

Несмотря на то, что прогресс в сфере лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) привел к снижению риска летального исхода при этом заболевании [1–3], долгосрочные показатели смертности у перенесших ОИМ пациентов остаются высокими [4]. С целью дальнейшего снижения риска смерти после перенесенного ОИМ, продолжается поиск оптимальных методов фармакологической модификации функции и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), а также путей стабилизации атеросклеротических коронарных бляшек, поскольку данные показатели связаны с дальнейшим прогнозом заболевания [5]. В частности, обладающий кардиопротективными свойствами антиангинальный препарат никорандил может оказывать благоприятное влияние на клинические исходы у пациентов с ранее перенесенным ОИМ [6–19].

Никорандил – эфир никотинамида, обладающий нитратоподобными свойствами и способностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы – все чаще применяется для лечения ИБС. Никорандил ослабляет выраженность симптомов ишемии, а также обладает целым рядом кардиопротективных свойств, таких как фармакологическое прекондиционирование [6–8], восстановление кровотока в ишемизированных и “no-reflow” зонах миокарда [9–13], предотвращение перегрузки кар-

диомиоцитов ионами кальция Ca^{2+} [14, 15] и уменьшение выраженности нарушения симпатической иннервации сердца [16–18]. Несмотря на то, что кардиопротективные эффекты никорандила в условиях острого ишемического повреждения были подробно описаны в многочисленных клинических исследованиях [9–13, 17, 20–25], остается недостаточно изученным долгосрочное влияние никорандила на частоту смертности и вторичных осложнений после ОИМ [18, 26].

В данном исследовании было изучено влияние пероральной терапии никорандилом при выписке из стационара на смертность в относительно большой выборке перенесших ОИМ пациентов.

Материал и методы

Исследование OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study)

Проспективное, многоцентровое обсервационное исследование OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) было выполнено на базе 25 клинических центров в японской префектуре Осака, с целью сбора и анализа демографических, клинических и биохимических данных, а также информации о выполненных лечебных процедурах и зарегистрированных клинических исходах у пациентов с ОИМ [3, 27–30]. В рамках исследования OACIS врачи-кар-

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов, принимавших (Группа N) и не принимавших никорандил (Группа С)

Признак	Группа С (n=1311)	Группа N (n=535)	Значение p
Возраст (лет)	65,7±12,1	66,2±11,8	0,388
Мужской пол	990 (75,5%)	411 (76,8%)	0,589
Время от развития симптоматики до госпитализации (ч)	5,2±5,5	4,9±5,5	0,255
STEMI	1129 (86,8%)	467 (87,5%)	0,76
Класс по Killip >1	1067 (85,3%)	429 (82,7%)	0,192
Остановка дыхания и кровообращения	38 (2,9%)	12 (2,2%)	0,528
Пиковый уровень креатинкиназы (Ед/л)	2971±2645	3144±2634	0,223
Уровень креатинина сыворотки (мг/дл)	1,04±1,16	1,06±1,19	0,752
Сопутствующая патология			
Ожирение	405 (32,6%)	174 (33,5%)	0,739
Сахарный диабет	416 (31,7%)	192 (35,9%)	0,091
Гипертензия	838 (65,5%)	342 (65,9%)	0,913
Дислипидемия	557 (44,3%)	250 (48,3%)	0,142
Курение	786 (60,9%)	328 (62,4%)	0,595
ИМ в анамнезе	149 (11,5%)	58 (11,0%)	0,807
Результаты ангиографии			
Исходный класс по TIMI			0,484
0	754 (57,8%)	304 (57,3%)	
1	142 (10,9%)	54 (10,2%)	
2	246 (18,9%)	93 (17,5%)	
3	163 (12,5%)	80 (15,1%)	
Многососудистое поражение	534 (41,0%)	269 (50,5%)	
Коллатеральные сосуды	402 (31,2%)	164 (31,5%)	
Инфаркт-ассоциированный сосуд – левая передняя нисходящая артерия	552 (41,8%)	242 (46,0%)	
Реперфузионная терапия			
ЧКВ	1331 (100%)	535 (100%)	1
Стентирование	1225 (93,5%)	507 (94,9%)	0,282
Тромбэктомия	921 (70,3%)	354 (66,2%)	0,086
Установка стента с лекарственным покрытием	89 (6,8%)	35 (6,8%)	0,918
ЧСЛП	29 (2,2%)	6 (1,1%)	0,135
ВАБК	184 (14,0%)	97 (18,1%)	0,032
Экстренное АКШ	9 (0,7%)	5 (0,9%)	0,563
Временная кардиостимуляция	275 (21,3%)	101 (19,3%)	0,371
Успешная реперфузия	1217 (93,6%)	481 (91,1%)	0,07
Феномен no-reflow	36 (5,5%)	16 (6,8%)	0,517
Лекарственная терапия при выписке из стационара			
Антиагреганты	1289 (98,3%)	529 (98,9%)	0,529
ИАПФ	419 (32,0%)	279 (52,1%)	<0,001
БРА	647 (49,4%)	175 (32,7%)	<0,001
ИАПФ и/или БРА	1038 (79,2%)	435 (81,3%)	0,038
β-блокаторы	813 (62,0%)	303 (56,6%)	0,036
Статины	689 (52,6%)	298 (55,7%)	0,237
Антагонисты кальция	205 (15,6%)	70 (13,1%)	0,171
Нитраты	255 (19,5%)	91 (17,0%)	0,237
Диуретики	336 (25,6%)	143 (26,7%)	0,64

Примечание: результаты представлены в виде «средняя величина ± стандартное отклонение» для непрерывных переменных.

Сокращения: АКШ – аортокоронарное шунтирование; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСЛП – чрескожная сердечно-легочная поддержка; STEMI, ST elevation myocardial infarction – инфаркт миокарда, сопровождающийся подъемом сегмента ST; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction – оценочная шкала TIMI («тромболитиз при инфаркте миокарда»).

диологи и специально обученные медицинские сестры регистрировали информацию о социально-демографических признаках, медицинском анамнезе, выполненных лечебных вмешательствах и клинических исходах за время периода госпитализации, а также выполняли сбор клинических данных через 3, 6 и 12 месяцев после развития ОИМ. При последующем наблюдении клинические данные регистрировались ежегодно. Источниками информации были стационарные истории болезни, а также опрос самих пациентов, членов их семей и лечащих врачей. Все полученные данные передавались в Центр сбора данных (кафедра сердечно-сосудистой медицины, Медицинский факультет Университета Осаки, Суита, Япония) для дальнейшей обработки и анализа. Критерием диагноза ОИМ было наличие не менее двух из следующих трех признаков: 1) жалобы на боль, чувство давления или стеснения в грудной клетке продолжительностью более 30 минут; 2) подъем сегмента ST на 0,1 мВ и более в одном отведении от конечностей либо двух грудных отведениях; 3) сывороточные уровни креатинкиназы (КК) в два и более раза выше верхней границы нормы.

Участники исследования

Среди всех участников регистра исследования OACIS, 1846 последовательно включенных пациентов отвечали следующим критериям включения в настоящий анализ данных: 1) госпитализация в течение первых 24 ч после развития ОИМ, в период с января 2005 г. по март 2009 г.; 2) экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при поступлении; 3) отсутствие летального исхода вплоть до момента выписки из стационара. При выписке 535 больных получали пероральную терапию никорандилом (группа N), в то время как остальные пациенты (n=1311) не принимали никорандил на момент выписки из стационара (группа С).

Клинические конечные точки

У пациентов из групп N и С было выполнено сравнение демографических и клинических характеристик, а также частоты основных конечных точек на протяжении пяти лет после выписки из стационара (смерть от любых причин, нефатальный повторный ОИМ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности и коронарная реваскуляризация, в том числе ЧКВ и аорто-коронарное шунтирование).

Статистический анализ

Данные представлены в виде медианных значений, 25-х и 75-х перцентилей для непрерывных переменных и в виде абсолютных значений и процентов для категориальных переменных. Межгрупповые различия непрерывных переменных оценивались с помощью *t*-критерия Стьюдента; для сравнения

категориальных переменных использовался критерий хи-квадрат. Факторы, ассоциирующиеся с риском смерти, были изучены с помощью многомерного регрессионного анализа Кокса, основанного на допущении пропорциональности рисков. С целью минимизировать возможное влияние факторов-конфаундеров, в модель Кокса были включены 14 переменных, отражающих клинические характеристики больных и выполненные терапевтические вмешательства. В частности, в модель вошли возраст, пол, наличие ожирения, сахарного диабета, гипертензии или дислипидемии, курение, многососудистое поражение коронарных артерий, назначение статинов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы либо бета-блокаторов. Выживаемость больных была оценена с помощью кривых Каплана-Майера. Для оценки достоверности различий выживаемости применялся стратифицированный лог-ранг тест. Анализ данных был выполнен с помощью статистических пакетов SAS для Windows (версия 9.1.3; SAS Inc., Cary, NC) и PASW Statistics (версия 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL). Для всех видов анализа данных различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В исследование вошли 535 пациентов, получавших никорандил при выписке (Группа N), и 1311 больной, не принимавший никорандил на момент выписки из стационара (Группа С). Исходные характеристики участников, в том числе характер сердечно-сосудистой терапии до начала и во время исследования, представлены в таблице 1. Обе группы достоверно не различались по возрастному-половому составу, индексу массы тела, распространенности таких факторов сердечно-сосудистого риска как сахарный диабет, гипертензия, дислипидемия, ожирение и курение, либо по наличию в анамнезе ранее перенесенного инфаркта миокарда. В то же время, для пациентов Группы N было более характерно многососудистое поражение коронарных артерий, выполнение внутриаортальной баллонной контрпульсации и более низкие показатели успешного ЧКВ (послеоперационный класс TIMI3). Таким образом, у больных Группы N клиническое течение основного заболевания было более тяжелым.

Медианное время наблюдения составило 709 дней (от 340 до 1088 дней). За весь период наблюдения частота смерти от любых причин в Группе N была на 43% ниже, чем в Группе С. Это различие не достигало статистической значимости (2,4% против 4,2%, соответственно; $p=0,0849$ для лог-ранг теста). Тем не менее, проведенный многомерный регрессионный анализ Кокса показал наличие зависимости между некоторыми переменными и смертностью пациентов с ОИМ после выписки из стационара. В частности, после учета этих переменных кривые смертности

Таблица 2

Предикторы летального исхода после выписки из стационара

Признак	Результаты многомерного регрессионного анализа Кокса			
	ОР	Верхняя граница ДИ	Нижняя граница ДИ	Значение p
Терапия:				
Статины	0,904	0,516	1,583	0,7247
Ингибиторы РАС	0,894	0,488	1,638	0,7166
Бета-блокаторы	1,408	0,802	2,470	0,2332
Антагонисты кальция	0,493	0,221	1,102	0,0849
Никорандил	0,495	0,254	0,966	0,0393

Примечание: Признаки: возраст, пол, сахарный диабет, гипертензия, дислипидемия, курение, многососудистое поражение коронарных артерий, успешное чрескожное коронарное вмешательство, пиковый уровень креатинкиназы, прием бета-блокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), статинов, антагонистов кальция и никорандила.

Таблица 3

Влияние пероральной терапии никорандилом на частоту сердечно-сосудистых событий

Сердечно-сосудистое событие	ОР	95% ДИ	Значение p
Смерть	0,495	0,254–0,966	0,039
Инфаркт миокарда	0,873	0,469–1,624	0,667
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	0,741	0,410–1,338	0,319
Нарушения сердечного ритма	0,737	0,360–1,509	0,366
Инсульт	0,363	0,170–1,229	0,103

Примечание: Признаки: возраст, пол, сахарный диабет, гипертензия, дислипидемия, курение, многососудистое поражение коронарных артерий, успешное чрескожное коронарное вмешательство, пиковый уровень креатинкиназы, прием бета-блокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, статинов, антагонистов кальция и никорандила.

Каплан-Майера показали достоверные отличия между группами N и C ($p=0,0358$ для стратифицированного лог-ранг теста; рис. 1).

Несмотря на то, что в обеих группах пациенты получали дополнительную медикаментозную терапию с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, снижение показателей смертности было связано лишь с приемом никорандила (табл. 2). По данным многомерного регрессион-

ного анализа Кокса, терапия никорандилом достоверно снижала риск смерти от любых причин после выписки из стационара (ОР 0,495; 95% ДИ 0,254–0,966; $p=0,0393$). При этом не наблюдалось аналогичного снижения риска повторного ОИМ, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и инсульта (табл. 3). Согласно результатам анализа в подгруппах пациентов, не было установлено достоверного статистического взаимодействия между терапией никорандилом и такими переменными как возраст, пол, наличие сахарного диабета, гипертензия, дислипидемия, многососудистое поражение коронарных артерий, успешное выполнение ЧКВ и пиковые уровни КК (табл. 4). Таким образом, прием никорандила достоверно снижал смертность пациентов независимо от дополнительных клинических характеристик пациентов с ОИМ. Кроме того, анализ в подгруппах продемонстрировал, что снижение смертности при терапии никорандилом было наиболее выраженным у больных моложе 75 лет, лиц с гипертензией и пациентов мужского пола (табл. 4).

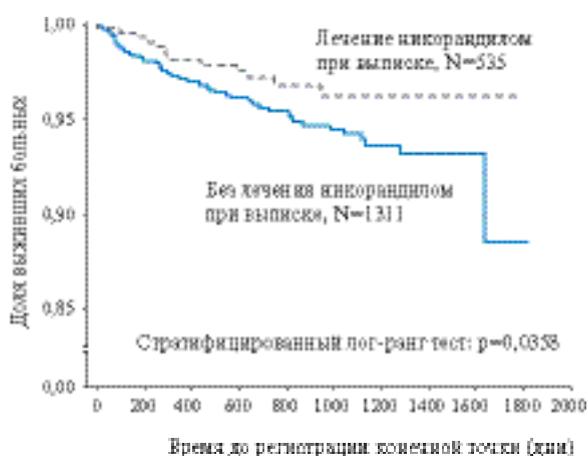


Рис. 1. Кривые Каплан-Майера: смертность пациентов в течение 5 лет после ОИМ. Величина $p<0,05$ в многомерной регрессионной модели Кокса (после учета переменных имеющих $p<0,1$).

Обсуждение

В данном исследовании было впервые показано благоприятное действие никорандила для снижения смертности у перенесших ОИМ пациентов в условиях клинической практики. Ретроспективный анализ данных, полученных для относительно большой

Таблица 4

Предикторы летального исхода после выписки из стационара: результаты анализа в подгруппах

Подгруппа		n	ОР	95% ДИ	Значение p	Значение p для теста статистического взаимодействия
Возраст (лет)	<75	1242	0,294	0,088–0,984	0,0471	0,2012
	≥75	435	0,817	0,371–1,797	0,6145	
Пол	Женский	431	0,792	0,219–2,866	0,7224	0,4888
	Мужской	1394	0,474	0,227–0,991	0,0472	
Сахарный диабет	Нет	1210	0,481	0,182–1,269	0,1391	0,6086
	Да	608	0,610	0,259–1,438	0,2587	
Гипертензия	Нет	618	0,802	0,215–2,990	0,7425	0,1672
	Да	1180	0,429	0,200–0,921	0,0298	
Дислипидемия	Нет	954	0,542	0,250–1,173	0,1199	0,6556
	Да	805	0,308	0,082–1,152	0,0802	
Многососудистое поражение коронарных артерий	Нет	1006	0,596	0,205–1,733	0,3423	0,8772
	Да	803	0,483	0,213–1,096	0,0815	
Успешное ЧКВ	Нет	130	0,365	0,041–3,291	0,3692	0,9888
	Да	1647	0,544	0,277–1,069	0,0775	
Пиковый уровень КК (Ед/л)	<3000	1203	0,532	0,227–1,247	0,1464	0,7414
	≥3000	621	0,530	0,198–1,418	0,2061	

Сокращения: КК – креатинкиназа; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, n – количество пациентов.

когорты больных с ОИМ, продемонстрировал, что пероральная терапия никорандилом снижает риск смерти от любых причин на протяжении пятилетнего периода наблюдения. Полученные нами результаты позволяют предположить, что никорандил способен улучшать выживаемость пациентов после перенесенного ОИМ.

Наиболее важным результатом данного исследования является тот факт, что у выписанных из стационара больных с ОИМ терапия никорандилом снижала риск смерти от любых причин почти на 50% (ОР 0,495; 95% ДИ 0,254–0,966; $p=0,0393$). Эти данные согласуются с результатами недавно выполненного крупного рандомизированного контролируемого исследования IONA (Impact of Nicorandil in Angina) Великобритания [31] и ретроспективного анализа данных исследования JCAD (Japanese Coronary Artery Disease) Япония [32], которые продемонстрировали благоприятное действие никорандила на показатели заболеваемости и смертности у пациентов с ИБС. Так, в исследовании IONA среди 2565 больных, получавших пероральную терапию никорандилом (по 20 мг два раза в сутки) отмечалось статистически значимое снижение частоты всех сердечно-сосудистых событий, по сравнению с группой плацебо ($n=2561$) [31]. Кроме того, в группе никорандила наблюдалась тенденция к снижению смертности (4,3%, по сравнению с 5,0% в группе плацебо; ОР 0,85; $p=0,222$). Этот благоприятный эффект не достигал статистической значимости, по всей вероятности, вследствие относительно короткого периода наблюдения (в среднем 1,6 года). Целью крупного многоцентрового проспективного обсервационного исследования JCAD было

изучение факторов риска, медикаментозной терапии и клинических исходов у японских пациентов с ИБС ($n=13812$) [33]. Как было показано Horigaika и соавторами в ретроспективном анализе данных исследования JCAD [32], на протяжении всего периода наблюдения (в среднем 2,7 года) частота основной конечной точки (смерть от любых причин) была на 35% ниже (ОР 0,65; $p=0,0008$) у принимавших никорандил больных ($n=2558$), по сравнению с пациентами из группы контроля ($n=2558$). Более того, терапия никорандилом ассоциировалась с существенным снижением частоты дополнительных конечных точек, таких как сердечная смерть (56%), фатальный инфаркт миокарда (56%), церебральная либо сосудистая смерть (71%) и застойная сердечная недостаточность (33%) [32]. Таким образом, приведенные выше данные позволяют предположить, что никорандил снижает смертность у больных ИБС, в том числе перенесших ОИМ.

Следует отметить, что терапия никорандилом на момент выписки из стационара была связана со снижением смертности (табл. 1) несмотря на то, что этот препарат назначался не вместо, а дополнительно к другим кардиопротективным лекарственным средствам. Характер медикаментозной терапии, направленной на вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий, был сходным в группах N и C. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности назначения никорандила в сочетании с такими широко используемыми препаратами, как бета-блокаторы и/или ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, результаты данного исследования позволяют предположить,

что благоприятный эффект никорандила отмечается у всех перенесших ОИМ пациентов, поскольку анализ в подгруппах не выявил достоверного взаимодействия между терапией никорандилом и целым рядом клинических характеристик (табл. 4). Среди принимавших никорандил пациентов максимальное снижение риска смерти регистрировалось у лиц моложе 75 лет, мужчин и больных гипертензией (табл. 4). В частности, среди участников моложе 75 лет прием никорандила снижал смертность на 71% (ОР 0,294; 95% ДИ 0,088–0,984; $p=0,047$). Таким образом, никорандил может рассматриваться в качестве эффективного препарата первой линии у всех перенесших ОИМ больных и, в первую очередь, у лиц моложе 75 лет, мужчин и больных гипертензией.

Вплоть до настоящего времени, точные механизмы положительного клинического эффекта никорандила остаются недостаточно изученными. Тем не менее, улучшение выживаемости у принимающих никорандил больных с ИБС или ОИМ может быть обусловлено следующими фармакологическими и иными свойствами этого препарата. Во-первых, кардиопротективный эффект никорандила, наблюдающийся в острой фазе ОИМ и/или в условиях острой ишемии миокарда [9–13, 17, 20–25], может распространяться как на фазу восстановления после ОИМ, так и на более отдаленные сроки постинфарктного периода. Во-вторых, как было продемонстрировано в исследовании J-WIND [26], терапия никорандилом в отдаленные сроки постинфарктного периода способна улучшать функцию левого желудочка и, тем самым, снижать показатели смертности. В-третьих, положительное влияние никорандила на активность симпатической нервной системы также может играть определенную роль в улучшении выживаемости пациентов после ОИМ. Как было показано Kasama и соавторами [18] в одноцентровом исследовании с относительно небольшим объемом выборки, долгосрочная терапия никорандилом (15 мг/сут на протяжении 6 месяцев) приводила к улучшению симпатической иннервации сердца у больных ОИМ. В-четвертых, никорандил способен снижать долгосрочные показатели смертности за счет антигипертензивного эффекта [34]. В нашем исследовании никорандил назначался не в качестве альтернативы иным кардиопротективным либо антигипертензивным препаратам, но в сочетании с ними. Таким образом, в группе никорандила снижение уровней артериального давления могло быть более выраженным, чем в группе контроля, что, в свою очередь, приводило к уменьшению долгосрочного риска смерти. В-пятых, лучшая приверженность терапии никорандилом в течение длительного периода времени и отсутствие развития толерантности к нему могли также способствовать снижению смертности.

В нашем исследовании прием никорандила не ассоциировался с выраженным снижением частоты иных сердечно-сосудистых событий, что отличается от результатов исследований IONA [31] и JCAD [32]. Данное различие могло быть связано с отличиями исходных характеристик пациентов. В наше исследование включались больные, перенесшие нефатальный ОИМ, в то время как участниками исследований IONA и JCAD являлись пациенты со стабильной стенокардией либо ИБС [31, 32]. Кроме того, наши больные могли получать более агрессивную медикаментозную терапию, направленную на вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений после ОИМ. Частота дополнительного приема кардиопротективных препаратов (антиагрегантов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), β -блокаторов и статинов) в нашем исследовании была выше или сопоставима с таковой в исследованиях IONA и JCAD [31, 32]. Также следует отметить, что все наши пациенты перенесли экстренное ЧКВ на инфаркт-ассоциированных артериях; плановое ЧКВ на других пораженных сосудах могло быть выполнено позднее, в острой фазе ОИМ или в периоде восстановления. Это могло приводить к уменьшению выраженности остаточной ишемии миокарда и к профилактике сердечно-сосудистых осложнений ишемического генеза. Таким образом, благоприятные эффекты никорандила в отношении снижения частоты иных сердечно-сосудистых осложнений (не смерти от любых причин) могли быть «замаскированы» дополнительным назначением кардиопротективных препаратов, а также различиями в тактике лечения поражения коронарных артерий.

Данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, его ретроспективный обсервационный дизайн не предоставлял возможности сбора подробной информации о дозах, продолжительности и приверженности терапии никорандилом, а также данных о состоянии сердечной функции на момент выписки из стационара. Во-вторых, у пациентов Группы N клиническое течение ИБС было более тяжелым, что проявлялось, например, в большей распространенности многососудистого поражения коронарных сосудов и меньшей частоте успешного выполнения ЧКВ. Как следствие, клиническая эффективность никорандила могла быть недооценена. В-третьих, в данное исследование включались лишь больные, которым было выполнено экстренное ЧКВ в острой фазе ОИМ. Следует с осторожностью экстраполировать полученные результаты на пациентов, у которых экстренное ЧКВ не проводилось. В-четвертых, предстоит уточнить механизмы, лежащие в основе максимального снижения риска смерти у получающих никорандил больных моложе 75 лет либо пациентов мужского пола.

Таким образом, нами было продемонстрировано, что пероральная терапия никорандилом снижает смертность у перенесших ОИМ пациентов ассоциируется со снижением показателей смертности. Это снижение наиболее выражено у лиц моложе 75 лет, мужчин и больных гипертензией. Несмотря на необходимость проведения дальнейших рандомизированных клинических исследований, наши результаты позволяют предположить, что пероральный прием никорандила является

эффективным методом лечения ИБС и улучшения прогноза у пациентов после ОИМ.

Благодарности

Мы благодарим Mariko Kishida, Rie Nagai, Nanase Muraoka, Hiroko Takemori, Akiko Yamagishi, Kumiko Miyoshi, Chizuru Hamaguchi, Hiroko Machida, Mariko Yoneda, Nagisa Yoshioka, Mayuko Tomatsu, Kyoko Tatsumi, Tomoko Mizuoka, Shigemi Kohara, Junko Tsugawa, Junko Isotani, и всех других — координаторов исследования OACIS и медицинский персонал за помощь в сборе данных.

Литература

1. Keith AAF, Philippe GS, Kim AE, Shaun GG, Frederick Jr AA, Christopher BG, Marcus DF, Andrzej B, Ann Q, Joel MG, GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA* 2007;297:1892–900.
2. Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, Kirigaya H, Koike A, Nagashima K, Ohtsuka T, Uejima T, Suzuki S, Sawada H, Aizawa T. Clinical outcome after acute coronary syndrome in Japanese patients: an observational cohort study. *J Cardiol* 2010;55 (1):69–76.
3. Usami M, Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, Suna S, Matsumoto S, Hori M, Sato H, Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Effect of intracoronary thrombectomy on 30-day mortality in non-diabetic patients with acute hyperglycemia after acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2009;53 (3):429–36.
4. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L, SWEDEHEART/RIKS-HIA. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011;305 (16):1677–84.
5. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following acute myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:30–6.
6. Menasché P, Kevelaitis E, Mouas C, Grousset C, Pivnic A, Bloch G. Preconditioning with potassium channel openers. A new concept for enhancing cardioprotective protection? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110 (6):1606–13.
7. Sugimoto S, Iwashiro K, Monti F, Dawodu AA, Schiariti M, Puddu PE. The risk of myocardial stunning is decreased concentration dependently by KATP channel activation with nicorandil before high K⁺ cardioplegia. *Int J Cardiol* 1995;48 (1):11–25.
8. Imagawa J, Baxter GF, Yellon DM. Myocardial protection afforded by nicorandil and ischaemic preconditioning in a rabbit infarct model in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31 (1):74–9.
9. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:654–60.
10. Sakata Y, Kodama K, Komamura K, Lim YJ, Ishikura F, Hirayama F, Kitakaze M, Masuyama T, Hori M. Salutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997;133 (6):616–21.
11. Sakata Y, Kodama K, Ishikura F, Komamura K, Hasegawa S, Sakata Y, Hirayama A. Disappearance of the 'no-reflow' phenomenon after adjunctive intracoronary administration of nicorandil in a patient with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1997;61 (5):455–8.
12. Sakata Y, Kitakaze M, Kuzuya T, Hirayama A, Kodama K, Hori M. Beneficial effects of nicorandil, a K⁺-ATP channel opener, on the "no-reflow" myocardium. *Thromb Res* 1999;20 (4):934–8 (Japanese).
13. Ito N, Nanto S, Doi Y, Sawano H, Masuda D, Yamashita S, Okada K, Kaibe S, Hayashi Y, Kai T, Hayashi T. High index of microcirculatory resistance level after successful primary percutaneous coronary intervention can be improved by intracoronary administration of nicorandil. *Circ J* 2010;74 (5):909–15.
14. Ishida H, Higashijima N, Hirota Y, Genka C, Nakazawa H, Nakaya H, Sato T. Nicorandil attenuates the mitochondrial Ca²⁺ overload with accompanying depolarization of the mitochondrial membrane in the heart. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2004;369 (2):192–7.
15. Lopez JR, Jahangir R, Jahangir A, Shen WK, Terzic A. Potassium channel openers prevent potassium-induced calcium loading of cardiac cells: possible implications in cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:820–31.
16. Miura T, Kawamura S, Tatsuno H, et al. Ischemic preconditioning attenuates cardiac sympathetic nerve injury via ATP-sensitive potassium channels during myocardial ischemia. *Circulation* 2001;104:1053–8.
17. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effects of nicorandil on cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:322–8.
18. Kasama S, Toyama T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 2007;48:1676–82.
19. Iwakura K, Ito H, Okamura A, Koyama Y, Date M, Higuchi Y, Inoue K, Kimura R, Nagai H, Imai H, Toyoshima Y, Ozawa M, Ito N, Okazaki Y, Shibuya M, Suenaga H, Kubota A, Fujiki K. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circ J* 2009;73 (5):925–31.
20. Fukuzawa S, Ozawa S, Inagaki M, Shimada K, Sugioka J, Tateno K, et al. Nicorandil affords cardioprotection in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: assessment with thallium-201/iodine-123 BMIPP dual SPECT. *J Nucl Cardiol* 2000;7:447–53.
21. Ota S, Nishikawa H, Takeuchi M, Nakajima K, Nakamura T, Okamoto S, et al. Impact of nicorandil to prevent reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: sigmart multicenter angioplasty revascularization trial (SMART). *Circ J* 2006;70:1099–104.
22. Ueda H, Nakayama Y, Tsumura K, Yoshimaru K, Hayashi T, Yoshikawa J. Intravenous nicorandil can reduce the occurrence of ventricular fibrillation and QT dispersion in patients with successful coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2004;20:625–9.
23. Kobayashi Y, Goto Y, Daikoku S, Itoh A, Miyazaki S, Ohshima S, et al. Cardioprotective effect of intravenous nicorandil in patients with successful reperfusion for acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1998;62:183–9.
24. Sugimoto K, Ito H, Iwakura K, Ikushima M, Kato A, Kimura R, et al. Intravenous nicorandil in conjunction with coronary reperfusion therapy is associated with better clinical and functional outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2003;67:295–300.
25. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segmentelevation myocardial infarction. *Circulation* 2005;112:1284–8.
26. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, et al.; J-WIND Investigators. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomized trials. *Lancet* 2007;370 (9597):1483–93. Erratum in: *Lancet* 2008;370 (9605):2102.
27. Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Imai K, Nanto S, Naka M, Matsumura Y, et al. Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:931–5.
28. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Fukunami M, Koretsune Y, Takeda H, Hori M. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;92:1150–4.
29. Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, et al., OACIS Group. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:28–34.
30. Nakatani D, Sato H, Sakata Y, et al. Effect of intracoronary thrombectomy on 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:1212–7.
31. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (IONA) randomized trial. *Lancet* 2002;359:1269–75.
32. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimitsu T, Yamazaki T, JCAD Study Investigators, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circ J* 2010;74:503–9.
33. The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan: the Japanese coronary artery disease study (The JCAD Study). *Circ J* 2006;70:1256–62.
34. Coltart DJ, Coltart DJ, Signy M. Acute hemodynamic effects of single-dose nicorandil in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;63 (21):34J–9J.
35. Krumenacker M, Roland E. Clinical profile of nicorandil: an overview of its hemodynamic properties and therapeutic efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20: S93–102.

Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction

Sakata Y.¹, Nakatani D.¹, Shimizu M.¹, Suna Sh.¹, Usami M.¹, Matsumoto S.¹, Hara M.¹, Sumitsuji S.^{1,2}, Kawano Sh.³, Iwakura K.⁴, Hamasaki T.⁵, Sato H.⁶, Nanto Sh.^{1,2}, Hori M.⁷, Komuro I.¹, on Behalf of the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators.

Background. Previous studies showed that nicorandil can reduce coronary events in patients with coronary artery disease. However, it is unclear whether oral nicorandil treatment may reduce mortality following acute myocardial infarction (AMI).

Methods and Results. We examined the impact of oral nicorandil treatment on cardiovascular events in 1846 AMI patients who were hospitalized within 24 h after AMI onset, treated with emergency percutaneous coronary intervention (PCI), and discharged alive. Patients were divided into those with (Group N, n = 535) and without (Group C, n = 1311) oral nicorandil treatment at discharge. No significant differences in age, gender, body mass index, prevalence of coronary risk factors, or history of myocardial infarction existed between the two groups; however, higher incidences of multi-vessel disease, and a lower rate of successful PCI were observed in Group N. During the median follow-up of 709 (340–1088) days, all-cause mortality rate was 43% lower in Group N compared with Group C (2.4% vs. 4.2%, stratified log-rank test: $p = 0.0358$). Multivariate Cox regression analysis revealed that nicorandil treatment was associated with all-cause death after discharge (Hazard ratio 0.495, 95% CI: 0.254–0.966, $p = 0.0393$), but not for other cardiovascular events such as re-infarction, admission for heart failure, stroke and arrhythmia.

Conclusions. The results suggest that oral administration of nicorandil is associated with reduced incidence of death in the setting of secondary prevention after AMI.

Keywords: nicorandil, acute myocardial, infarction, mortality, secondary prevention.

Adopted translation from **Journal of Cardiology (2012) 59, 14–21**

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 90-97

¹Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan; ²Department of Advanced Cardiovascular Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan; ³Cardiovascular Division, Kawachi General Hospital, Higashi-osaka, Osaka, Japan; ⁴Division of Cardiology, Sakurabashi Watanabe Hospital, Osaka, Osaka, Japan; ⁵Department of Biomedical Statistics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan; ⁶School of Human Welfare Studies Health Care Center and Clinic, Kwansai Gakuin University, Nishinomiya, Osaka, Japan; ⁷Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka, Osaka, Japan.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК НОВАЯ МИШЕНЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: ФОКУС НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ АМЛОДИПИНА И ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН

Горбунов В. М.

В последнее время в научной литературе существенное влияние уделяется оценке ВАД на основе традиционных измерений АД («ВАД от визита к визиту»). Ретроспективный мета-анализ показал, что в когортах пациентов, перенесших инсульт, либо транзиторную ишемическую атаку (число больных не менее 2450) данный показатель был сильным и независимым от среднего уровня АД предиктором мозгового инсульта. В исследовании ASCOT-BPLA вариабельность систолического АД «от визита к визиту» также оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий. Прогностическое значение этого показателя не было поставлено под сомнение в процедуре многофакторного дисперсионного анализа с учетом основных факторов риска. В течение всего срока наблюдения в группе лечения амлодипином/периндоприлом ВАД была значительно ниже, чем в группе лечения атенололом/диуретиком, что ассоциировалось с меньшим риском ССО.

ВАД представляется новой перспективной мишенью антигипертензивной терапии. Статистически достоверное снижение этого показателя свидетельствует о стабильности достигнутого результата лечения и некоторых других благоприятных фармакодинамических эффектах. Наиболее убедительная доказательная база в этом отношении накоплена для комбинации амлодипина и периндоприла.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 98-104

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, амлодипин, периндоприл.

Согласно доминирующей в настоящее время точке зрения риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больного с артериальной гипертензией (АГ) зависит, прежде всего, от абсолютного уровня артериального давления (АД); нормализация этого уровня приводит к снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и является основной целью антигипертензивной терапии. Исследования, проведенные в последнее десятилетие, показали, что это положение относится не только к традиционному измерению по методу Короткова («золотой стандарт»), но и к оценке величины АД на основании усреднения результатов амбулаторных измерений [1, 2].

Подробное изучение последних показало наличие выраженных колебаний как в течение 24 часов, так и при более длительном наблюдении [3]. Причины вариабельности АД (ВАД) относительно некоего «истинного» уровня АД многообразны (табл. 1). Часть из этих причин отражают возможные погрешности в измерении, и это дает повод относиться к ВАД как к «артефакту», «статистическому шуму», уменьшающему прогностическую ценность данных. Однако некоторые показатели ВАД, безусловно, имеют физиологическое значение и отражают функциональное состояние механизмов, регулирующих уровень АД. Эпизоды повышения сверх среднего уровня, а также избыточного снижения АД могут создавать дополнительный гемодинамический стресс для

ФБГУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия.

Горбунов В. М. – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vgorbunov@gnicpm.ru

АГ – артериальная гипертензия, АГП – антигипертензивный препарат, АГТ – антигипертензивная терапия, АД – артериальное давление, АК – антагонисты кальция, ВАД – вариабельность артериального давления, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, САД – систолическое артериальное давление, СКАД – самоконтроль артериального давления, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ARV₂₄ – average real variability – способ расчета ВАД, учитывающий последовательность выполняемых измерений АД, NO – оксид азота, SD – стандартное отклонение от среднего.

Рукопись получена 31.08.2012

Принята к публикации 10.09.2012

сердца и сосудов, увеличивая риск поражения органов-мишеней АГ.

Современная классификация ВАД

Что же следует понимать под ВАД? Существуют разные подходы к определению. В узком смысле под ВАД понимают отклонения от кривой суточного ритма АД [4]. В зарубежной литературе часто встречается расширенное толкование понятия. Под этим термином могут описываться циркадные и другие ритмические изменения АД (вплоть до сезонных), а также иные характеристики СМАД. Современная классификация возможных изменений АД, не связанных с погрешностью в измерении, приведена в таблице 2.

Таким образом, под ВАД в настоящее время понимают, прежде всего, так называемые относительные показатели АД. Эти индексы могут рассчитываться на основании результатов любого из методов измерения АД (традиционные измерения, суточное мониторирование (СМАД), самоконтроль (СКАД)). Несмотря на известные ограничения (взаимосвязь ВАД со средним уровнем АД и возрастом) для всех методов измерения была показана независимая от усредненных величин АД прогностическая значимость ВАД [5–7].

Кратковременная ВАД определяется на основании СМАД. Простейшим показателем является стандартное отклонение от среднего (SD). Применяются также

Таблица 1

Факторы, влияющие на результаты измерения АД
(G. Stergiou, G. Parati, 2011)

Аспект	Факторы
Место измерения	Медицинское учреждение, рабочее место, амбулаторно, в домашних условиях
Время измерения	День, ночь, оценка степени ночного снижения АД; утро, вечер, оценка величины утреннего подъема АД, постпрандиальное измерение
Лицо, производящее измерение	Врач, медсестра, техник, самостоятельное измерение, автоматическое измерение
Прибор	Ртутный, Aneroidный, Осциллометрический, Смешанного типа
Поза	«Базальное» измерение, лежа, сидя, стоя, во время физической или интеллектуальной нагрузки.
Измерения	Первое измерение, первый день, первый визит, многократные измерения
Показатели	Среднее, ВАД, реактивность АД, Максимум АД

более сложные методы анализа, целью которых является «очищение» ВАД от «наслоений» суточного ритма АД. Наиболее точным способом, возможно, является расчет «истинной средней ВАД» (average real variability, ARV_{24}). Этот индекс усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями и, таким образом, учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения [8]. Согласно результатам анализа базы данных IDACO [9], ARV_{24} сохраняла прогностическую значимость в отношении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риска мозгового инсульта даже после добавления в модель анализа 24-часовых уровней АД (при анализе делалась поправка на пол, возраст, основные факторы риска и наличие АГТ). Основной методической проблемой, возникающей при использовании этих показателей, является их ограниченная информативность для стратификации риска. Даже наиболее «тонченный» показатель ARV_{24} объясняет лишь небольшой процент риска ССО при включении в модель 24-часовых величин АД [9].

В последнее время все большее значение придается оценке ВАД «день-день» (на основе СКАД) и, особенно, долговременной ВАД – от визита к визиту (на основе офисных измерений). Несмотря на внешнюю схожесть методов расчета, получаемые индексы отражают разные механизмы регуляции кровообращения и несут различную информацию, клиническая значимость которой еще недостаточно изучена. Так 24-часовая ВАД зависит в основном от нейрогуморальных механизмов; важную роль играют также факторы внешней среды и барорефлексы. С другой стороны, ВАД «день-день» и «от визита к визиту» в наибольшей степени связана со сложным взаимодействием различных

Классификация возможных вариантов отклонений АД от среднего уровня (по G. Stergiou, G. Parati, 2011 с изменениями)

Таблица 2

Показатели	
Вариабельность	Кратковременная: от измерения к измерению (СМАД)* Средней продолжительности: от дня к дню (СКАД)* Долговременная: от визита к визиту (традиционные измерения)* Сезонная (все методы измерения)
Нестабильность	Максимумы АД (все методы измерения)* Величина утреннего подъема АД (СМАД)*
Реактивность	Тесты с физической нагрузкой: изометрические и изотонические тесты*, холодовая проба и т. д. Тесты с интеллектуальной нагрузкой

Примечание: * – доказанная взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями или признаками поражения органов-мишеней АГ.

Сокращения: СМАД – суточное мониторирование артериального давления; СКАД – самоконтроль артериального давления.

регуляторных механизмов и необходимостью организма реагировать на «вызовы» окружающей среды; приходится также иметь ввиду различия в условиях измерения АД.

В исследовании Ohasama повышенные величины ВАД *средней продолжительности*, оценивавшейся на основании СКАД, ассоциировались со статистически значимым повышением смертности от мозгового инсульта [6]. Ограничением данного исследования является отсутствие результатов СМАД и офисных измерений АД.

Анализ *долговременной ВАД* возможен, если имеются сведения о результатах измерения АД как минимум на нескольких визитах пациента в клинику. Исследования по изучению прогностической значимости получаемых таким образом показателей ВАД проводились в течение последних 10 лет, однако полученные результаты были противоречивы ввиду существенных различий в методологии отдельных исследований [10]. P. Rothwell et al. [7] провели ретроспективный мета-анализ: были

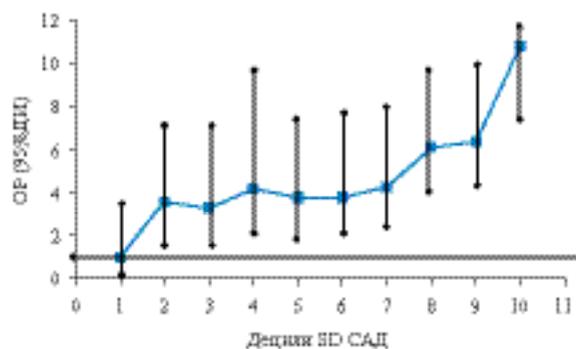


Рис. 1. Относительный риск инсульта в децилях SD САД по данным семи первых визитов в исследовании UK-TIA. Первая дециль является референсной.

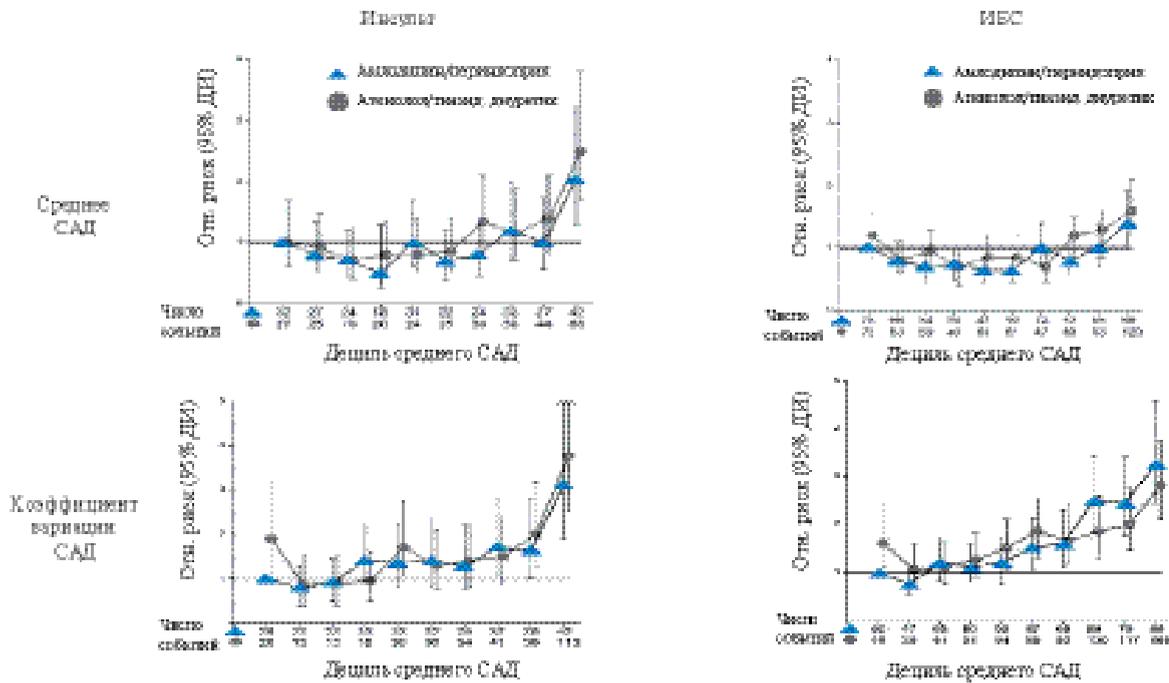


Рис. 2. Среднее САД, вариабельность САД и риски инсульта и ИБС в исследовании ASCOT-BPLA [29].

включены данные известного исследования ASCOT, а также более раннего исследования UK-TIA (United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial [11]. Последнее представляло из себя двойное слепое рандомизированное исследование аспирина (1200 мг vs. 300 мг vs. плацебо) у 2435 пациентов с недавней транзиторной ишемической атакой либо ишемическим инсультом, проходившее с 1979 по 1985 гг. Очевидно, что аспирин не влиял на ВАД. Чтобы избежать какого-либо влияния перенесенного инсульта на ВАД, анализ проводился только у 2006 пациентов, перенесших лишь транзиторную ишемическую атаку. В течение периода наблюдения АД измерялось каждые 4 месяца однократно. Сведения о случаях ССО и смерти документировались независимыми экспертами, которые не были осведомлены о результатах рандомизации и уровнях АД у больных.

Основные результаты, полученные при анализе данных UK-TIA, были протестированы на трех других аналогичных когортах. Первая когорта была взята из исследования ESPS-1 (European Stroke Prevention Study, [12]), в котором 2500 больных были рандомизированы на прием активной терапии либо плацебо (поскольку активная терапия включала дипиридамол, в ретроспективный анализ была включена только группа плацебо). АД измерялось каждые три месяца в течение двух лет. Вторая когорта была сформирована на основе исследования Dutch TIA [13], в котором 3150 больных в случайном порядке получали различные дозы аспи-

рина. АД измерялось каждые 4 месяца; средний период наблюдения составил 2,6 года. Третья выборка была сделана из исследования ASCOT-BPLA [14] и включала 2011 пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом в анамнезе.

Для изучения нового показателя ВАД авторам мета-анализа [7] пришлось провести сложную предварительную статистическую обработку данных, целью которой было получение индексов, независимых от среднего уровня АД (аналогично вышеописанным специальным показателям СМАД). В каждой из когорт TIA ВАД «от визита к визиту» была сильным и независимым от среднего уровня АД предиктором мозгового инсульта (рис. 1). В то же время, прогностическое значение этой разновидности ВАД резко возрастало при увеличении числа обсчитываемых визитов. При учете лишь двух визитов (минимально необходимое количество для расчета ВАД) риск инсульта в квинтилях с наибольшей и наименьшей ВАД отличался в 1,25 раза, что было статистически недостоверно. В то же время, для 10 визитов аналогичный подсчет давал разницу в 15 (!) раз. Эти предварительные данные нашли подтверждение в ряде последующих крупных исследований. При анализе III Национального исследования здоровья и питания в США (NHANES III, [15]) было показано, что высокая ВАД САД «от визита к визиту» связана с повышенной смертностью в общей популяции. Этот важный результат был

получен, несмотря на, казалось бы, явные ограничения исследования (расчет ВАД на основании всего двух визитов, взаимосвязь изучаемого показателя с возрастом, полом, средним уровнем АД, наличием инфаркта миокарда в анамнезе и т.д.). Недавно было также показано прогностическое значение ВАД САД в отношении ранней смертности и повторного инсульта в когорте больных, перенесших инсульт [16].

ВАД как мишень антигипертензивной терапии

Из приведенных данных можно сделать вывод, что больные АГ должны быть защищены не только от повышенного уровня АД, но и от значительных его колебаний. Следовательно, снижение ВАД может быть одной из задач антигипертензивной терапии (АГТ). В то же время такая постановка вопроса долгое время вызывала скептическое отношение. Одной из главных причин этого была зависимость ВАД от среднего уровня АД и возраста. Однако, данные последних исследований [7, 17] вызвали новый интерес к проблеме и продемонстрировали способность традиционных способов регистрации АД (СМАД и даже измерение клинического АД), при использовании соответствующих методов анализа данных, определять весьма тонкие и специфические фармакодинамические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП).

Современные проблемы оценки влияния АГТ на ВАД с помощью СМАД можно продемонстрировать на примере недавно законченного исследования Y. Zhang et al., 2011 [17]. Анализировались данные СМАД у 577 больных (исходно и через 3 месяца АГТ – программа X-CELLENT). Было сформировано 4 параллельных группы: (прием плацебо, амлодипина, кандесартана либо индапамида-ретард). Все три «активных» АГП вызывали выраженный антигипертензивный эффект. Однако только амлодипин и индапамид, но не кандесартан, снижали ВАД. ARV₂₄ (см. выше) достоверно снижалась лишь на фоне лечения амлодипином. При этом снижение ВАД при лечении амлодипином было взаимосвязано со снижением среднего уровня АД и варибельности ЧСС, в то время как аналогичный эффект индапамида был ассоциирован лишь со снижением ночной варибельности ЧСС. После поправки на величину снижения усредненных цифр АД снижение всех коэффициентов ВАД за исключением 24-часового SD оставалось достоверным.

Еще более показательны результаты дополнительного анализа исследования ASCOT-BPLA [7]. Как известно, в него включались больные АГ в возрасте 40–79 лет с тремя или более факторами риска, но без ИБС. Каждый участник в случайном порядке получал одну из двух схем лечения: амлодипин с воз-

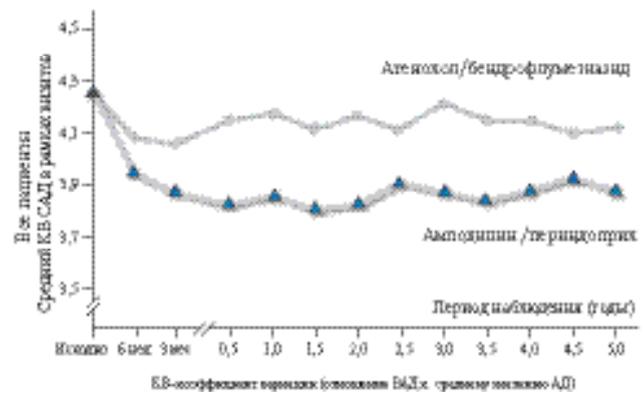


Рис. 3. Исследование ASCOT-BPLA: комбинация амлодипина и периндоприла снижает варибельность АД

можным добавлением периндоприла либо атенолол, комбинирующийся при необходимости с диуретиком и препаратами калия. Целевые уровни АД составляли 140/90 мм рт.ст. в общей популяции и 130/80 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом. На каждом визите (исходно, через 6 недель, через 3 месяца, 6 месяцев и каждые 6 месяцев в дальнейшем) АД измерялось полуавтоматическим осциллометрическим прибором OMRON HEM-750 SR. В четырех центрах дополнительно проводилось СМАД с интервалами между измерениями 30 минут. Период наблюдения составил в среднем 5,5 лет.

ВАД САД «от визита к визиту» и в этом исследовании оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий, независимым от среднего уровня АД (рис. 2). На рисунке видно, что риск обоих ССО более значительно возрастает в верхних децилях ВАД, чем в верхних децилях среднего АД). ВАД, оценивавшаяся на основании СМАД, была более слабым предиктором этих же ССО. По данным множественного логистического регрессионного анализа, ВАД увеличивалась с возрастом, была выше у женщин, больных диабетом, курящих, при фибрилляции предсердий, а также при наличии в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Однако, несмотря на влияние этих факторов, рандомизация в группу лечения атенололом оказалась наиболее сильным предиктором повышения ВАД. Соответственно, ВАД «от визита к визиту» (и, следовательно, коэффициент вариации) в группе лечения амлодипином/периндоприлом была значительно меньше в течение всего срока наблюдения (рис. 3).

Возможно несколько механизмов влияния АГТ на ВАД. Во-первых, это взаимосвязь снижения ВАД и среднего уровня АД. Во-вторых, ассоциация с динамикой варибельности ЧСС наводит на мысль о роли модуляции регуляторной функции симпати-

ческой нервной системы. Повышение ВАД может быть следствием подавления барорецепторного рефлекса. Снижение этой функции может приводить к избыточной ВАД под действием физических и психоэмоциональных нагрузок; в свою очередь, характер дыхания и ритмические колебания функционирования автономной нервной системы, опосредованные барорефлекторными механизмами, являются одним из основных факторов, определяющих величину ВАД. Чувствительность артериального барорефлекса и ВАД находятся в обратной взаимосвязи – т.е., чем больше ВАД, тем сильнее снижен регулирующий потенциал барорефлекса. Необходимо, конечно, подчеркнуть, что эти механизмы в большей степени относятся к ВАД, определяемой на основании СМАД. Наконец, в-третьих, снижение ВАД может ассоциироваться с улучшением показателей артериальной жесткости [17]; эта гипотеза нуждается в дальнейшем изучении.

Несомненно, цитированные исследования имеют свои ограничения. Взаимосвязь ВАД «от визита к визиту» при проведении АГТ и риска ССО была достаточно убедительно показана в дополнительном анализе данных ASCOT-BPLA. Однако требуются прямые доказательства того, что снижение ВАД теми или иными АГП может привести к снижению риска ССО в популяции.

Существуют также объективные трудности оценки динамики ВАД в рутинной практике, вызванные тем, что в реальных условиях применяются самые разные схемы лечения АГ, которые, в свою очередь, часто меняются по клиническим показаниям. Величина ВАД «от визита к визиту», несомненно, зависит и от приверженности лечению. В то же время необходимо подчеркнуть строго рандомизированный характер исследования ASCOT, который позволяет нивелировать влияние на результаты случайных факторов. Кроме того, к проблеме приверженности лечению можно подойти двояко. С одной стороны, низкая приверженность затрудняет объективную оценку фармакодинамических эффектов АГП. С другой стороны, высокая приверженность лечению (косвенным отражением которой является снижение ВАД «от визита к визиту») может быть одним из свидетельств эффективности той или иной схемы лечения АГ или комбинации АГП.

Таким образом, ВАД (индексы, определяемые на основании СМАД и особенно ВАД «от визита к визиту») является потенциально перспективной мишенью АГТ. В настоящее время наиболее серьезная доказательная база в отношении положительного влияния на эти показатели (взаимосвязь ВАД на фоне лечения и прогноза) имеется для комбинации амлодипина и периндоприла. Влияние различных АГП на ВАД нуждается в дальнейшем изучении.

Некоторые фармакодинамические эффекты фиксированной комбинации Престанс (амлодипин и периндоприла аргинин)

В комбинации Престанс в снижении ВАД, по-видимому, в большей степени «участвует» амлодипин. По данным мета-анализа 389 клинико-фармакологических исследований, только антагонисты кальция (АК) и непетлевые диуретики достоверно снижают ВАД в целом. При этом снижение ВАД на фоне лечения антагонистами кальция было наиболее выражено: на 19% в сравнении с другими АГП ($p < 0,0001$) и на 24% – в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$) [10]. Этот фактор может быть объяснением различий в профилактическом эффекте АГП в отношении инсульта при сопоставимом снижении среднего уровня АД [19]. Наиболее вероятным механизмом влияния АК на ВАД является влияние на периферическое сосудистое сопротивление: так, амлодипин вызывает вазодилатацию и, тем самым, увеличивает податливость (compliance) артерий, в то время как атенолол вызывает вазоконстрикцию [20]. Нельзя исключить также возможность структурного ремоделирования сосудов под действием амлодипина, однако быстрое уменьшение ВАД при лечении амлодипином в исследованиях ASCOT-BPLA и MRC не подтверждает эту гипотезу [21]. Некоторые другие благоприятные фармакодинамические эффекты амлодипина также могут быть объяснением снижения ВАД при приеме этого АГП. Так, АК III поколения улучшают эндотелиальную функцию посредством стимуляции секреции NO и восстановления баланса между АТ II и NO. У амлодипина этот эффект реализуется через локальную кининовую систему и рецептор-зависимый механизм брадикинина. Данный эффект не характерен для других АК (нифедипин, дилтиазем) [22].

Периндоприл, как и амлодипин, улучшает эндотелиальную функцию. Механизмом в данном случае является блокирование АТ II и деградация брадикинина, что способствует развитию эффектов NO [22]. Другим интересным свойством периндоприла, является влияние этого АГП на артериальную жесткость (ригидность). Косвенным проявлением этого эффекта может быть уменьшение долговременной ВАД. Снижение артериальной жесткости при длительном лечении периндоприлом связано с изменением соотношения эластиновых и коллагеновых волокон, т.е. с сосудистым ремоделированием (АТ II, как известно, стимулирует развитие коллагеновых волокон, гладкомышечных и эндотелиальных клеток). Одним из наиболее крупных исследований по изучению влияния АГТ на эластические свойства артерий является международное многоцентровое исследование COMPLIOR, в котором приняли участие 2187 больных с АГ [23]. В этом

наблюдательном исследовании периндоприл назначался в суточной дозе 4 мг (67% больных), при необходимости доза увеличивалась до 8 мг/сутки (22% пациентов) или препарат сочетался с индапамидом (11% больных). Длительность лечения составила 6 месяцев, при этом обязательным условием являлась нормализация АД при проведении указанного режима АГТ. Было установлено, что назначенная терапия вызывает не только достижение целевого уровня АД, но и достоверное снижение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), как показателя ригидности артерий. За время лечения СРПВ снизилась на 9%, а уровень АД – на 14 мм рт.ст., при этом не было выявлено корреляции между снижением АД и СРПВ. Таким образом, уменьшение СРПВ в ответ на проводимую терапию на основе периндоприла можно было лишь частично объяснить снижением АД (это предполагает независимый от АД механизм улучшения эластических свойств магистральных артерий).

Комбинация АК и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) является одной из наиболее рациональных в лечении АГ. Синергизм их антигипертензивного эффекта достигается за счет различного механизма вазодилатации: у ИАПФ он связан с уменьшением вазоконстрикторных эффектов АПГ и потенцированием действия брадикинина, стимулирующего продукцию NO; у АК – с уменьшением внутриклеточного кальция [24].

Высокую обоснованность комбинации АК и ИАПФ можно показать и при рассмотрении возможных побочных эффектов. Наиболее характерным побочным эффектом ИАПФ является кашель, сопряженный с повышенной активностью брадикинина. При этом периндоприл относится к ИАПФ, при приеме которых кашель наименее выражен. Добавление АК из группы дигидропиридинов позволяет уменьшить этот побочный эффект. Возможными механизмами «нивелирующего» действия АК являются подавление синтеза простагландинов либо влияние на центральную регуляцию кашлевого рефлекса через кальций-зависимые механизмы в проводящих путях солитарного тракта [22, 25]. С другой стороны, ИАПФ, нормализуя гидростатическое давление между прекапиллярами и посткапиллярами, уменьшают выраженность наиболее характерного побочного эффекта амлодипина – отеков в области лодыжек. Уменьшение количества и выраженности побочных эффектов повышают приверженность лечению. Так в крупном многоцентровом исследовании ПЕРСПЕКТИВА [26] после двух месяцев лечения фиксированной комбинацией Престанс (амлодипин + периндоприла аргинин) высокая приверженность лечению отмечалась у 64,8% больных (исходно – лишь у 13,8%). Косвенным отра-

жением повышения приверженности лечению, как уже было отмечено выше, может быть уменьшение ВАД «от визита к визиту».

Особенностью антигипертензивного эффекта комбинации амлодипина и периндоприла является снижение не только периферического, но и центрального аортального давления, продемонстрированное в исследовании ASCOT-CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation, [27]). Снижение центрального АД и ВАД можно считать основными, независимыми от динамики клинического АД, причинами преимуществ комбинации амлодипина/периндоприла перед комбинацией ателолола/бендрофлюметиазила в ASCOT-BVLA. Напомним, что эти преимущества заключались в достоверно меньшей частоте комбинированной конечной точки (смертность от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда и частота реваскуляризации), а также в меньшем относительном риске отдельных исходов на фоне первой схемы лечения [14].

Заключение

Каково же значение этих данных для практики? Несмотря на некоторые ограничения вышеприведенных исследований, посвященных новым аспектам анализа ВАД, можно полагать, что уменьшение этого показателя является благоприятным фармакодинамическим эффектом АГП. По мнению P. Rothwell [10], ВАД – интегральный индекс, отражающий многие проблемы, связанные с ведением больных АГ: утренний подъем АД, ортостатическая гипо- и гипертония, эпизоды повышенного АД при скрытой АГ. Все эти факторы обуславливают повышенный риск ССО. Более того, различия в риске инсульта в отдельных когортах (мужчины и женщины, представители европейской и африканской рас) могут объясняться именно величиной ВАД, а не среднего уровня АД [10, 29].

Влияние АГП на ВАД «от визита к визиту» (как, впрочем, и на центральное АД), строго говоря, не может быть точно зарегистрировано при рутинном обследовании. Тем не менее, в практической работе следует уделить особое внимание контролю стабильности достигнутого антигипертензивного эффекта. Согласно последним научным данным, повторные клинические измерения АД (а, возможно, также СКАД с помощью автоматических приборов и дневники самоконтроля АД) более информативны в этом отношении, нежели оценка ВАД на основании СМАД. В обеих группах исследования ASCOT-BVLA даже у больных с эффективным снижением АД ВАД оставалась важным фактором, влияющим на риск ССО. Итак, современная терапия АГ должна не только снижать АД, но и стабилизировать этот показатель на протяжении длительного времени. Фиксированная комбинация Престанс (амлодипин + периндоприла аргинин) в полной мере соответствует этому требованию.

Литература

- Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A. et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003; 348:2407–2415.
- Dolan E., Stanton A.V., Thom S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2008; 27:876–885.
- Mancia G., Ferrari A., Gregorini L. et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96–104.
- Rogoza A.N., Nikolsky V.P., Oschepkova E.V. et al. 24-hour blood pressure monitoring (methodological aspects, Moscow, 1996, 36 p. (Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и соавт. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы). М., 1996, 36 с.)
- Parati G., Faini G., Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Res* 2006; 8:199–204.
- Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H. et al. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008; 52:1045–1050.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895–905.
- Mena L., Pintos S., Queipo N.V. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2003; 23: 505–511.
- Stolarz-Skrzypek K., Thijs L., Richart T. et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hyp Res* 2010; 33:757–766.
- Rothwell P. Does blood pressure variability modulates cardiovascular risk? *Curr Hypertens Res* 2011; 13:177–186.
- Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:1044–1054.
- The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. *Lancet*, 1987; 330:1351–54.
- The Dutch TIA Study Group, A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patient after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261–66.
- Poulter N.R., Wedel H., Dahlöf B. et al. For the ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366:907–13.
- Muntner P., Schimbo D., Tonelli M. et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011; 57:160–6.
- Geeganage C., Tracy M., England T. et al. TAIST Investigators. Relationship between baseline blood pressure parameters (including mean pressure, pulse pressure and variability) and early outcome after stroke: data from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke* 2011; 42:491–493.
- Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E. et al. Effect of Antihypertensive agents on blood pressure variability. The NatriX SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. *Hypertension* 2011; 58:155–60.
- Debire H., Lacolley P., Chaoche-Teyara K. et al. Relationship between arterial distensibility and low-frequency power spectrum of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:98–106.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.doi:10.1136/bmj.b1665.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of β -blockers and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9:469–80.
- Rothwell P.M. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:938–48.
- Leonova M.V. Clinical pharmacology of the combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: benefits of the perindopril arginine and amlodipine combination. *Cardiovascular therapy and prevention, V.9., N 8, 2010, pp. 55–62. (Леонова М.В. Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 8:55–62).*
- Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al; "Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study", *J Hypertens* 2001; 19 (4):813–818.
- Ferreri R. Optimizing the treatment of hypertensive and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (12):3543–57.
- Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a randomized, placebo controlled, double-masked, crossover study. *Cur Therap Res* 1999; 60 (3):121–8.
- Sirenko Yu. N., Radchenko A. D., Dzyak G. V. et al. Results of Open Trial on Evaluation of Antihypertensive Efficacy and Tolerance of Bi-prestarium Treatment in Patients with newly Diagnosed or Uncontrolled Arterial Hypertension (Primary Results of PERSPECTIVE Trial). *Arterial Hypertension*; 4 (12):7–19. (Сиренко Ю.Н., Радченко А.А., Дзяк Г.В. и соавт. Результаты открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и Переносимости Би-Престариума у пациентов с артериальной гипертензией, вновь диагностированной или не Контролируемой предыдущей терапией (Первичные результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА). *Артериальная Гипертензия* 2010; 4 (12):7–19).
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006; 113:1213–25.
- Duprez D.A., Jacobs Jr D.R., Lutsey P.L. et al. Race/ethnic and sex differences in large and small artery elasticity-results of the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Ethn Dis.* 2009; 19:243–50.
- Poulter N.R., Sever P.S. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Third edition, 2011, p. 42.

Blood pressure variability as a new target for antihypertensive therapy: focus on the fixed combination of amlodipine and perindopril arginine

Gorbunov V.M.

The assessment of blood pressure variability (BPV) based on the office BP measurements ("visit-to-visit" BPV) has recently gained more attention. A retrospective meta-analysis demonstrated that in the cohorts of patients after stroke or transient ischemic attack ($n \geq 2450$), this parameter strongly and independently from mean BP levels predicted the risk of stroke. In the ASCOT-BPLA study, the "visit-to-visit" variability of systolic BP was a strong predictor of stroke and coronary events, as confirmed by the results of the multivariate regression analyses adjusting for conventional risk factors. Throughout the follow-up period, BPV values were significantly lower in the amlodipine/perindopril group, compared to the atenolol/diuretic group, which was associated with a reduced risk of cardiovascular complications.

BPV appears a promising new target for antihypertensive therapy. Statistically significant BPV reduction denotes the stability of the treatment effects and other beneficial pharmacodynamic effects. The most extensive evidence base exists for the combination of amlodipine and perindopril.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 98-104

Keywords: arterial hypertension, blood pressure variability, amlodipine, perindopril.

State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

РЕНЕССАНС МОНОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – МЕСТО ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ

Адашева Т. В., Задонченко В. С., Гринева З. О., Щикота А. М.

В настоящее время выбор рациональной тактики назначения антигипертензивной терапии имеет решающее значение. Накопленная в течение последних пяти лет информация позволяет подвергнуть пересмотру устоявшееся отношение к тактике моно- и комбинированной терапии. Необходимо более четко индивидуализировать подход к назначению монотерапии и комбинированных схем на основании анализа клинического статуса пациента.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 105-111

Ключевые слова: артериальная гипертензия, терапия.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии и семейной медицины, Москва, Россия.

Адашева Т. В.* – д. м. н., профессор, Задонченко В. С. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой, Гринева З. О. – к. м. н., доцент, Щикота А. М. – к. м. н., ассистент кафедры.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): adashtv@mail.ru, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ГХТЗ – гидрохлортиазид, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, МАУ – микроальбуминурия, МС – метаболический синдром, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ – рандомизированные клинические исследования, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТД – тиазидные диуретики, Т2 СД – сахарный диабет тип 2.

Рукопись получена 21.08.2012

Принята к публикации 10.09.2012

Совершенствование методов лечения артериальной гипертензии (АГ) является важнейшей задачей современной кардиологии. В течение последних лет подверглись пересмотру некоторые аспекты тактики антигипертензивной терапии – целевые цифры АД, назначение комбинированной терапии, рациональные комбинации. Эти позиции отражены в пересмотре европейских рекомендаций АГ 2009 года и в национальных рекомендациях 2010 года [1, 2].

Активные дебаты вокруг проблемы выбора – монотерапия или комбинированная терапия АГ – в настоящее время, казалось бы, завершены, не так ли? И закончились они полной победой комбинированной терапии. Однако стоит взглянуть назад и вспомнить историю вопроса.

История комбинированной терапии АГ. Показания к назначению комбинированной терапии изменялись при каждом пересмотре рекомендаций по АГ. В национальных рекомендациях по ведению АГ 2001 года (ВНОК 2001 г) добавление второго препарата допускалось только в случае недостаточной эффективности первого. Во втором пересмотре рекомендаций (ВНОК 2004 г) допускалась равная возможность использования 2 стратегий стартовой терапии АГ: монотерапии и комбинированной терапии. В предыдущих национальных и европейских рекомендациях по ведению АГ (ESH/ЕСН 2007, ВНОК 2008) комбинация двух препаратов в низких дозах была назначена всем больным с АГ 2–3 степени, с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и планируемыми низкими значениями целевого АД [3, 4]. В пересмотре европейских рекомендаций 2009 года делается вывод, что присоединение препарата другого класса более эффективно, чем удвоение дозы. Назначение комбинации препаратов в качестве стартовой терапии ассоциируется с более быстрым достижением контроля АД,

лучшей переносимостью и приверженностью терапии [1]. В то же время в британских рекомендациях по АГ (BHS– NICE. Guidelines, 2006 и 2011 гг) на первой ступени терапии АГ присутствует только монотерапия. В рекомендациях Canadian Hypertension Educational Program (СНЕР, 2010) комбинированная терапия в качестве стартовой назначается, если САД более чем на 20 мм рт.ст., а ДАД на 10 мм рт.ст. превышают целевые значения АД.

У интернистов четко сформировалось мнение, что монотерапия может эффективно снизить АД лишь у ограниченного числа больных АГ. Но так ли это на самом деле? Давайте обратимся к некоторым результатам клинических исследований. Так, в российских исследованиях Пифагор III и КЛИП-АККОРД монотерапию получали 26% и 33% пациентов с АГ, соответственно. В исследовании ALLHAT 37% пациентов через 5 лет наблюдения продолжали получать монотерапию АГ с контролем АД на целевом уровне. На монотерапии Арифеном ретард в исследовании HUYET находилась четверть пациентов старше 80 лет с достижением целевого уровня АД (ниже 150/80 мм рт.ст.). Рисунок 1 обычно используется для иллюстрации эффективности и необходимости комбинированной терапии АГ. Однако, если взглянуть с другой стороны, по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ), в среднем 41% пациентов находились на монотерапии АГ.

В соответствии с современными отечественными и европейскими рекомендациями по-прежнему в качестве стартовой терапии АГ возможно использование двух стратегий: монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии, с последующим увеличением количества и/или доз лекарственного средства при необходимости [1, 2]. Согласно современным представлениям, монотерапия на старте лечения может быть выбрана для

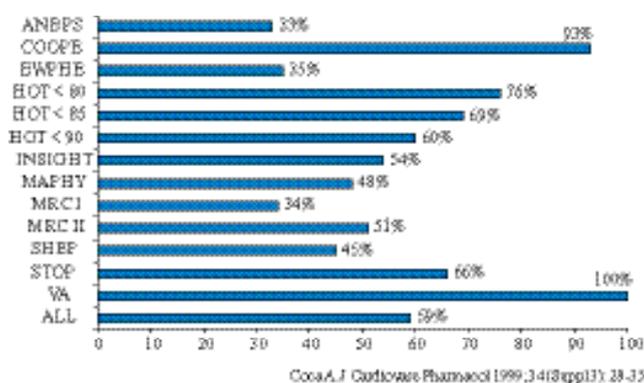
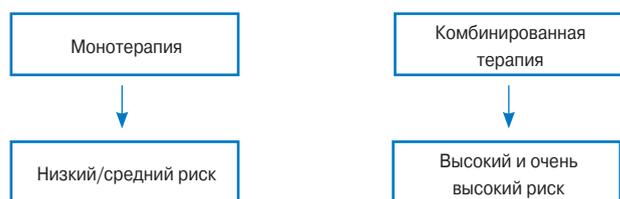


Рис. 1. Количество пациентов на комбинированной гипотензивной терапии в контролируемых исследованиях.



«Комбинация двух антигипертензивных препаратов может иметь преимущество особенно у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых может быть желательным быстрое снижение АД» EHS 2010.

Рис. 2. Выбор тактики терапии АГ.

пациентов с низким или средним риском. Комбинация двух препаратов в низких дозах должна быть предпочтительна у больных с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском. Отличием этой точки зрения от предыдущих рекомендаций является выдвижение в качестве основного критерия инициации комбинированной терапии не уровня АД, а наличия высокого сердечно-сосудистого риска, то есть поражения органов-мишеней, сахарного диабета (СД), заболевания почек или сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Основанием для этого послужили следующие соображения: необходимость быстрого контроля АД в группе пациентов высокого риска, так как риск сердечно-сосудистых катастроф в этой группе чрезвычайно высок и защитные мероприятия должны осуществляться без задержки (рис. 2). В группе больных со средним и низким риском есть возможность постепенного подбора препарата с возможной сменой препаратов и увеличением дозы [1, 2], но в настоящее время критическому переосмыслению подвергается и этот постулат.

История гипертензиологии наглядно демонстрирует смену наших представлений и подходов к тактике антигипертензивной терапии, дифференцированному подходу (индивидуализации) не только схем терапии, но и определения целевых цифр АД у конкретного пациента. Так, в первом докладе экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертонии в 2000 г происходило ужесточение целевых цифр АД

(менее 120/75 мм рт.ст.) по мере прогрессирования поражения почек (рис. 3). На рисунке 4 отражена смена представлений европейских экспертов по АГ. Обращает на себя внимание ужесточение целевых цифр АД в рекомендациях 2007 г по сравнению с 2003 г (включение в группу больных с низкими целевыми цифрами пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском). Эти процессы тесно связаны с позиционированием комбинированной терапии. Чем жестче цель, тем более агрессивно мы должны вмешиваться с ранним использованием комбинированных схем.

Победное шествие раннего и агрессивного контроля АД с помощью комбинированной антигипертензивной терапии началось после результатов целого ряда исследований, особую роль в которых заняли выводы исследования VALUE. В этом исследовании было показано преимущество быстрого снижения АД при более широком применении комбинированной антигипертензивной терапии. Результаты последующих исследований, как это часто бывает, оказали отрезвляющее действие.

Феномен J-кривой. В последнее время наблюдается некоторый отказ от чрезмерного энтузиазма по поводу агрессивного снижения АД, основанный как на данных некоторых исследований [5, 6], так и на post hoc анализе результатов других исследований с участием пациентов высокого риска [7–9]. Получены данные, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском снижение АД до 120–125/70–75 мм рт.ст. или ниже может сопровождаться увеличением частоты коронарных осложнений, то есть может иметь место феномен J-кривой. Предыдущие исследования у пациентов, изначально не имевших сердечно-сосудистых заболеваний, показывают, что имеется линейная зависимость между АД и частотой сердечно-сосудистых осложнений, сохраняющаяся до очень низких значений АД (около 110/70 мм рт.ст.), которые ниже, чем даже самые жесткие цели при антигипертензивной терапии [10].

В российских рекомендациях по ведению АГ 2010 г и пересмотре европейских рекомендаций присутствует уже более взвешенная позиция. Так, по мнению европейских экспертов, целесообразно рекомендовать снижение САД и ДАД до значений в пределах 130–139/80–85 мм рт.ст. или как можно ближе к низким значениям в диапазоне у всех пациентов с АГ. В российских рекомендациях («Диагностика и лечение артериальной гипертонии», 4-й пересмотр 2010 г) впервые обосновывается применение этапной схемы снижения АД с учетом индивидуальной переносимости антигипертензивной терапии, определены допустимые значения нижней границы АД при проведении антигипертензивной терапии (110–115/70–75 мм рт.ст.) [1, 2].

В недавно опубликованной статье Johannes A. N. Dorresteijn et al. также анализируется феномен J-кривой у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. В исследование были включены больные, име-

ющие манифестное сердечно-сосудистое заболевание (ИБС – 47%, цереброваскулярная болезнь – 20%, атеросклероз сосудов нижних конечностей – 13%, сочетанная патология – 20%). В течение пяти лет эксперты анализировали новые сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Была продемонстрирована взаимосвязь между исходным уровнем САД, ДАД, пульсового АД и сердечно-сосудистыми событиями в виде J-кривой, с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий при АД выше и ниже 143/82 мм рт. ст. Подобная же нелинейная зависимость была обнаружена для ДАД и всех случаев смертности. В соответствии с результатами этого исследования, повышенное АД не было ассоциировано с увеличением заболеваемости и смертности у пациентов с установленным диагнозом ИБС, старше 65 лет и имеющих пульсовое АД более 60 мм рт.ст. Таким образом, был сделан вывод, что АД выше и ниже 143/82 мм рт.ст. является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий у больных с манифестной сердечно-сосудистой патологией. Среди предположительных механизмов феномена J-кривой обсуждаются следующие: снижение АД может приводить к повреждению тканевой перфузии, особенно у пациентов с атеросклеротическим повреждением сосудов; низкое АД во время диастолы может также уменьшать коронарную перфузию с риском миокардиальной ишемии. Это предположение подтверждается тем фактом, что снижение ДАД более тесно связано с увеличением риска смертности и сердечно-сосудистых событий, чем снижение САД [11] (рис. 5, 6).

Вывод из вышеизложенного очевиден – необходим переход от однозначно агрессивной тактики антигипертензивной терапии с ранним использованием комбинированных схем и жесткими целевыми цифрами АД к взвешенному, дифференцированному подходу с максимальной индивидуализацией схем терапии.

В настоящее время в клиническую практику вошли и заняли лидирующие позиции высокоэффективные антигипертензивные препараты, уже имеющие бесспорную и солидную доказательную базу. Использование в качестве стартовой и последующей монотерапии этими препаратами-лидерами (индапамид, периндоприл) является однозначно эффективным и перспективным.

Тиазидные диуретики. В соответствии с современными рекомендациями по ведению АГ (JNC7, ВНОК 2010, ESH/ESC 2009) тиазидные диуретики (ТД) следует использовать как средства инициальной терапии АГ. Ведущее место ТД в антигипертензивной терапии является предметом постоянных дискуссий. Однако также ни у кого не вызывает сомнений способность ТД уменьшать риск всех сердечно-сосудистых осложнений. ТД имеют отличную доказательную базу по влиянию на «жесткие» конечные точки (сердечно-сосуди-

Группы больных	Целевое АД
Общая популяция больных с АГ	< 140/90 мм рт. ст.
АГ + сахарный диабет, протеинурия < 1 г/сут	< 130/85 мм рт. ст.
АГ + сахарный диабет, протеинурия > 1 г/сут	< 120/75 мм рт. ст.
АГ + ХПН	< 120/75 мм рт. ст.

Рис. 3. Целевые уровни АД (ДАГ I, 2000).

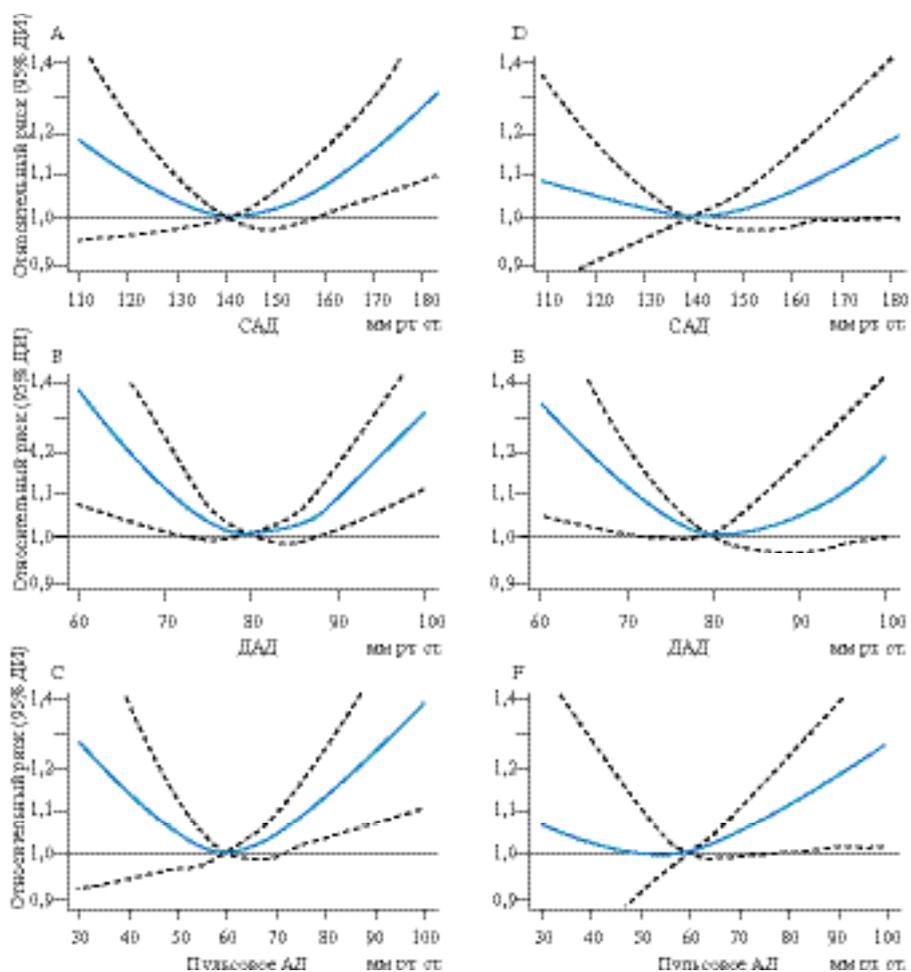
ESH	Целевое АД, мм рт. ст.	
ESC	<140/<90	<130/<80
2003 г	Все больные АГ	Сахарный диабет Хроническая нефропатия
2007 г	Все больные АГ	Сахарный диабет Высокий / очень высокий риск, в т.ч. с сопутствующими клиническими состояниями Инсульт Инфаркт миокарда Почечная дисфункция Протеинурия
2009 г	Все больные АГ – 130-139/80-85 мм рт. ст. Не менее 120/75 мм рт. ст., особенно у больных с прогрессирующим атеросклеротическим поражением сосудов	

Рис. 4. Смена представлений европейских экспертов по АГ.

стые события, смертность), которая продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях (SHER, MRCII, STOP-2, INSIGHT, NORDIL, ALLHAT). Недостаточно данных относительно органопротективных эффектов ТД. По кардиопротективным эффектам (регресс гипертрофии ЛЖ), вазопротективным эффектам (улучшение эластических свойств сосудистой стенки) ТД уступают представителям других классов, в частности ИАПФ и антагонистам кальция. Метаанализ Wright G.M., Musini V.M. (2009 г) показал, что благоприятное влияние диуретиков на «жесткие» конечные точки проявляется в малых, а не в высоких дозах [12].

Клинические ситуации в пользу выбора ТД остаются практически неизменными: недостаточность кровообращения, пожилой возраст, систолическая АГ, АГ у афроамериканцев. Однако список относительных противопоказаний увеличивается. В результате накопления научной и клинической информации о неблагоприятных метаболических эффектах этого класса препаратов в качестве относительных противопоказаний к их назначению включены нарушения обмена углеводов и метаболический синдром (МС). Именно со способностью антигипертензивных препаратов влиять на метаболический статус связаны современные изменения в списке показаний и противопоказаний к назначению ТД (рис. 7).

Однако при обсуждении эффектов диуретиков нельзя говорить о «классспецифических» эффектах в приложении к антигипертензивной эффективности, органопротективным воздействиям, влиянию на мета-



Johannes A.N. Dorresteijn, Yolanta van der Graaf, Wilko Spiering et al. Hypertension 2012;59:14-21.

Рис. 5. Взаимосвязь между уровнем АД и случаями сосудистых событий и общей смертностью. Скорректированные относительные риски для: А, D, С – сосудистые события; D, E, F – общая смертность. Пунктирными линиями обозначены верхние и нижние 95% ДИ.

ВОЗ/МОАГ 1999	ЕОК/ЕОАК 2003	ЕОК/ЕОАК 2007
<ul style="list-style-type: none"> • СН • Пожилые больные • ИСАГ • Возможные показания (диабет) 	<ul style="list-style-type: none"> • СН • Пожилые больные • ИСАГ • Афроамериканцы 	<ul style="list-style-type: none"> • СН • Пожилые больные • ИСАГ • Афроамериканцы

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ВОЗ/МОАГ 1999	ЕОК/ЕОАК 2003	ЕОК/ЕОАК 2007
<ul style="list-style-type: none"> • Подагра • Дислипидемия • Мужчины, ведущие активную половую жизнь 	<ul style="list-style-type: none"> • Подагра • Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> • Подагра • Нарушенная толерантность к глюкозе • Дислипидемия • Беременность

Рис. 7. Клинические ситуации в пользу выбора тиазидных диуретиков.

болические параметры. Диуретики достаточно разнообразная группа препаратов, среди которой особняком стоит Арифон ретард, положительные эффекты и преимущества которого требуют отдельного обсуждения.

По антигипертензивной эффективности Арифон ретард превосходит гидрохлортиазид (ГХТ) в дозах

25–50 мг, как показано в многочисленных исследованиях и метаанализе Vague J.P. et al. (2007). Важной отличительной особенностью Арифона ретард является также и максимальная длительность действия в сравнении с другими тиазидами. Гипотензивная эффективность ГХТ составляет 8–12 часов, хлорталидона – 24 часа, а Арифона ретард – 32 часа [13].

В сравнении с другими представителями этого класса Арифон ретард демонстрирует явные преимущества по воздействию на «суррогатные» конечные точки (состояние органов-мишеней). Так, в исследовании LIVE (Left ventricular hypertrophy regression, Indapamid versus Enalapril) у больных АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) (ЭхоКГ-критерии) двойным слепым методом сравнивали эффективность Арифона ретард 1,5 мг и эналаприла 20 мг, продолжительность терапии составила 12 месяцев. При сопоставимом гипотензивном эффекте Арифон ретард 1,5 мг приводил к достоверно более выраженному уменьшению ГЛЖ – снижению массы миокарда ЛЖ ($p < 0,001$), в группе эналаприла подобных результатов получено не было. Эффективность снижения ГЛЖ Арифоном ретард 1,5 мг не зави-

села от типа геометрии левого желудочка (ЛЖ) (концентрический или эксцентрический) [14].

В исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Type II diabetic antihypertensives with microalbuminuria) у больных с АГ и СД типа 2 (Т2 СД) сравнивалось влияние Арифона ретард 1,5 мг и эналаприла на микроальбуминурию (МАУ) в течение 12 месяцев терапии. Различий в антигипертензивной эффективности и нефропротективном воздействии не было. Показана способность ТД индапамида существенно уменьшать МАУ у больных АГ с Т2 СД. По антипротеинурическому эффекту Арифон ретард не уступал представителю эталонного нефропротективного класса ИАПФ – эналаприлу (ОР 1,08; 95% ДИ 0,89–1,31) [15].

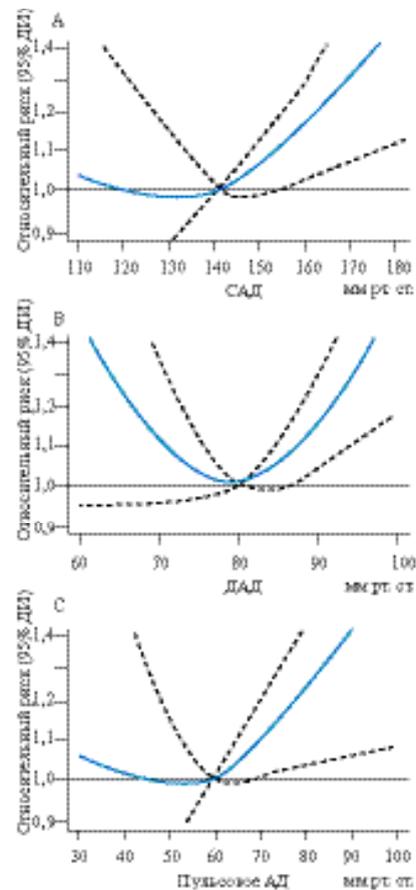
В другом сравнительном исследовании ГХТ и Арифона ретард 1,5 мг показано очевидное преимущество последнего в регрессе поражения органов-мишеней (скорость распространения пульсовой волны, МАУ) [15].

Влияние на метаболические параметры. Более широкое применение ТД в качестве монотерапии ограничено следующими отрицательными метаболическими эффектами этого класса препаратов:

- снижение чувствительности периферических тканей к инсулину с компенсаторной гиперинсулинемией;
- повышение гликемии;
- неблагоприятное влияние на липидный профиль (повышение содержания в крови триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности);
- нарушение обмена мочевой кислоты (гиперурикемия);
- усугубление течения СД на фоне гипокалиемии.

Кроме того доказано, что ТД имеют негативные метаболические эффекты в виде увеличения новых случаев СД у предрасположенных пациентов с МС и нарушенной толерантностью к глюкозе. Во многих многоцентровых проспективных исследованиях отмечалась высокая частота развития СД у больных АГ при лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Так, в исследовании INSIGHT у 5,6% больных на терапии диуретиками развился Т2 СД (в группе нифедипина GITS – 4,3%); подагра на фоне терапии диуретиками также регистрировалась чаще (2,1%) в сравнении с антагонистом кальция (1,3%). В исследовании CAPPP СД в группе больных, получавших ТД, регистрировался на 21% чаще в сравнении с больными на терапии каптоприлом [17]. Диабетогенное действие ТД было подтверждено в следующих исследованиях – ALPINE, ASCOT, ALLHAT, PHYLLIS, MEDICA и в др.

В обзорной статье Orie and Scall анализировались метаболические и особенно диабетогенные эффекты различных групп антигипертензивных препаратов. «Старые» (ТД, бета-адреноблокаторы) и «новые» (ИАПФ, антагонисты рецепторов АП, антагонисты кальция) препараты сравнивались посредством прове-



Johannes A.N. Dorresteijn, Yolanta van der Graaf, Wilko Spiering et al. Hypertension 2012;59:14-21.

Рис. 6. Взаимосвязь между уровнем АД и случаями инсульта. Синяя линия – скорректированные относительные риски, пунктирные линии – верхние и нижние 95% ДИ.

дения мета-анализа, включающего семь крупных многоцентровых исследований (58010 пациентов). ИАПФ и блокаторы AT_1 -рецепторов редуцировали количество новых случаев диабета на 20%, антагонисты кальция – на 16%. При сравнении «старые» антигипертензивные препараты значительно увеличивали количество новых случаев СД [18].

До настоящего времени не ясно, имеет ли препарат-индуцированный СД такой же негативный сердечно-сосудистый прогноз как спонтанный Т2 СД. Некоторые авторы придают особое значение исследованиям, показывающим, что у пациентов с новыми случаями СД не увеличивается количество сердечно-сосудистых исходов во время исследования и в течение нескольких лет после [19, 20]. Другие исследователи приводят противоположные аргументы [21, 22]. Здесь необходим комментарий – конечно, такое «активное» выявление СД в самом дебюте приводит к формированию группы пациентов с относительно лучшим прогнозом, по сравнению с больными с диагностированием СД в рутинной клинической практике, когда между реальным



Рис. 8. Диуретики: механизм диабетогенного действия.

дебютом диабета и постановкой диагноза проходит несколько лет, в течение которых и происходит усугубление сердечно-сосудистого риска.

На сегодняшний день остаются открытыми вопросы оптимизации фармакотерапии у пациентов с МС. При подборе лекарственных препаратов следует учитывать метаболические эффекты применяемых вмешательств: влияние на липидный спектр, инсулинорезистентность, уровень глюкозы, висцеральное ожирение.

В рекомендациях по ведению АГ (ESH/ЕСН 2007, ВНОК 2010 г) в качестве препаратов выбора для коррекции АГ у больных с МС позиционируются средства, блокирующие РААС (ИАПФ, антагонисты АТ₁-рецепторов) и антагонисты кальция из-за наличия выраженных плейотропных метаболических, антиоксидантных и эндотелий-регулирующих свойств [2, 3].

Использование ТД в качестве препаратов первой линии терапии не рекомендуется у пациентов МС. С другой стороны, у пациентов с МС диуретики являются средством патогенетической терапии ввиду имеющейся задержки натрия и гиперволемии под действием гиперинсулинемии. Использование препаратов с минимальным гипокалиемическим эффектом ослабляет негативное воздействие на инсулинорезистентность, толерантность к глюкозе. Поддержание калия, как было показано, может предупреждать снижение толерантности к глюкозе, индуцированное тиазидами. В обзоре Zillich Alan J. et al. проанализированы результаты 59 исследований с использованием ТД. Получены данные о наличии выраженной зависимости между гипокалиемией, индуцированной препаратами, и степенью повышения глюкозы крови ($r = -0,54$; $p < 0,001$). На фоне профилактического приема препаратов калия степень снижения калия и повышения уровня глюкозы была значительно ниже [23]. Арифон ретард, как показано в многочисленных исследованиях, при большей антигипертензивной активности значительно меньше снижает уровень калия в сравнении с другими представителями класса ТД. Так, в российском исследовании МИНОТАВР не было повышения уровня глюкозы у пациентов с МС на фоне терапии Арифоном ретард, также не отмечено развития гипокалиемии [24]. Положительные данные о влиянии Арифона ретард на метаболические показатели получены и в исследовании I. Fusgen et al. В группе пожилых пациентов с коморбидной патологией при переводе с другой антигипертензивной терапии на Арифон ретард снижался

уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и показателей липидного спектра.

Таким образом, ТД Арифон ретард, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилататора, в меньшей степени влияет на уровень калия и, как следствие, на метаболические факторы риска, что делает его препаратом выбора в данной клинической группе (рис. 8).

Однако с позиций доказательной медицины, помимо антигипертензивной эффективности и способности влиять на «суррогатные» конечные точки (поражение органов-мишеней), нас, прежде всего, интересует воздействие препаратов на сердечно-сосудистые события и прогноз. Результаты исследования PATS и исследования HUYVET убедительно продемонстрировали влияние Арифона ретард на «жесткие» конечные точки. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) снижение АД на 5/2 мм рт.ст. на фоне терапии индапамидом в дозе 2,5 мг/сут сопровождалось снижением риска повторного фатального и нефатального инсульта (ОР 0,71; $p < 0,001$). Результаты этого исследования послужили основанием для рекомендации к применению ТД для вторичной профилактики инсульта. Интересно сравнение результатов исследований HUYVET (Арифон ретард) и HUYVET pilot (бендрофлуметиазид), в которых при одинаковых критериях включения (АГ у больных старше 80 лет) получены совершенно различные данные. Терапия, основанная на Арифоне ретард, привела к снижению сердечно-сосудистых событий, общей и сердечно-сосудистой смертности. На фоне терапии другим ТД на каждый случай предупрежденного нефатального инсульта приходился один случай смерти по другим причинам [26].

Возвращаясь к теме ренессанса монотерапии АГ, необходимо сделать несколько ремарок. Когда мы используем рафинированные группы пациентов (модели для клинических исследований без значимой сопутствующей патологии), по большому счету, неважно количество используемых антигипертензивных препаратов. В реальной клинической практике у пациентов с коморбидной патологией, имеющих несколько заболеваний различных органов и систем, требующих медикаментозной коррекции, полипрагмазия становится осязаемой проблемой со всем шлейфом непредсказуемых лекарственных взаимодействий. Рассмотрим обычную клиническую ситуацию: у пациента с коморбидной патологией, имеющего АГ, ИБС, нарушения ритма, Т2 СД – количество применяемых лекарственных препаратов в среднем составляет 6–8. Именно в этой ситуации сокращение лекарственной «нагрузки» особенно актуально и желание назначить эффективную монотерапию АГ особенно велико.

В реальной клинической практике не так редка ситуация, когда врач-интернист начинает хаотично менять антигипертензивные препараты, якобы из-за их неэффективности, быстро переходить с монотерапии на двух- и даже трехкомпонентные схемы, элементарно не дожидаясь срока, необходимого для реализации терапевтического эффекта препарата, зачастую с исходом в гипотонию и снижением приверженности пациентов к лечению. Отсюда рождаются мифы о трудно контролируемой АГ и неэффективности монотерапии. Врач, в ситуации неэффективности какого-либо антигипертен-

зивного препарата, назначенного в начальной дозе, чаще всего не увеличивает дозу последнего, а меняет препарат или инициирует комбинированную терапию. Итак, назначая монотерапию пациенту с АГ, необходимо придерживаться следующих несложных правил:

- назначать, когда требуется снижение АД менее, чем на САД 20/ДАД 10 мм рт.ст.;
- избегать хаотичной смены препаратов и комбинирования до реализации терапевтического эффекта;
- использовать эффективные оригинальные антигипертензивные препараты.

Литература

1. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertension* 2009;27: 2121–58.
2. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Guidelines. Russian Society of Arterial Hypertension/Russian Scientific Society of Cardiology. Systemic hypertension 2010;3:5–27. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии 2010;3:5–27).
3. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. *J. Hypertens.* 2007;25:1105–87.
4. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Cardiovascular therapy and prevention 2008;7 (6): attachment 2. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): приложение 2).
5. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. PROGRESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–37.
6. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 1174–83.
7. Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R., Hewkin A.C., Kupfer S., Champion A., Kolloch R., Benetos A., Pepine C.J. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 884–93.
8. Sleight P., Redon J., Verdecchia P. et al. ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1360–1369.
9. Bangalore S., Messerli F.H., Wun C., Zuckerman A.L., DeMicco D., Kostis J.B., LaRosa J.C., Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: A217.
10. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002; 360: 1903–13.
11. Johannes A.N., Dorresteyn, Yolanta van der Graff, Wilko Spiering et al. Relation Between Blood Pressure and Vascular Events and Mortality in Patients With Manifest Vascular Disease (J-Curve Revisited). *Hypertension* 2012;59:14–21.
12. Wright G.M., Musini V.M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Library.* 2009; CD001841: e1-e59.
13. Baguet J.P., Robitail S., Boyer I. et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovascular Drugs* 2005; 5:131–40.
14. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
15. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613–22.
16. Nedogoda S. Indapamide SR versus hydrochlorothiazide for the treatment of systolic hypertension in older people. *Eur Heart J* 2005; 9Fabstract Supplement:612
17. Mancia G. et al. Outcomes with nifedipine GITS of co-amilofide in hypertensive diabetes and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431–6.
18. Opie L.H. et al. Old antihypertensives and new diabetics. *J Hypertens* 2004;22: 1453–8.
19. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation* 2008; 117:2691–704.
20. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95:29–35.
21. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of betablockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117:2706–15
22. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, ShawJE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116:151–7.
23. Zillich Alan J., Carg Jay, Basu Sanjib et al. Niazide Diuretics, Potassium and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension* 2006;48:219–24.
24. Chazova I.E., Mychka V.B. Final results program MINOTAVR (patients with Metabolic syndrom – efficacy and tolerability of Indapamid retard therapy of arterial hypertension). *Consilium medicum* 2006;8:11–15. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим синдромом – эффективность и переносимость Арифона ретард СВ лечения артериальной гипертензии. *Consilium medicum* 2006;8:11–15).
25. Fusgen I. Use of Indapamid SR in elderly patient in general practice: Results of perspective study of 3.034 elderly multimorbid patient. *Eur G Ger* 2001;3:165–216.
26. Bescett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al., the Hyvet Study group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98.

Renaissance of arterial hypertension monotherapy – the position of thiazide diuretics

Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Grineva Z.O., Shchikota A.M.

The importance of the optimal choice of antihypertensive treatment strategy is currently widely recognised. The evidence obtained over the last five years justifies the revision of the traditional approach towards the tactics of mono- and combination antihypertensive therapy. It is essential to ensure that the patient-centred tactics of mono- and combination therapy choice is based on the detailed analysis of the clinical status.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 105-111

Key words: arterial hypertension, therapy.

Moscow State Medico-Stomatological University, Department of Therapy and Family Medicine, Moscow, Russia.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала – www.roscardio.ru
Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

[Научная деятельность](#)

[Новости](#)

ПРЕЗЕНТАЦИЯ: ПОСОБИЕ ДЛЯ АВТОРОВ

На сайте размещена презентация «**10 трудностей при подготовке научной статьи**», в которой наглядным способом показаны основные организационные моменты подготовки рукописи в Российский кардиологический журнал, в соответствии с новыми правилами для авторов.

<http://www.roscardio.ru/ru/news/item/141-presentaciya-posobie-dlya-avtorov.html>

[Анонсы](#)

[Текущий номер](#)

[Архив](#)

НОВЫЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

С января 2012 г в Российском кардиологическом журнале были введены новые «Правила публикации авторских материалов». Данная статья информирует читателей об этих изменениях и посвящена разъяснению некоторых вопросов, возникающих у авторов или авторских коллективов при подаче рукописей в журнал.

<http://www.roscardio.ru/ru/recommendations-for-the-articles-rjc/item/65-pravila-dlya-avtorov-v-vio.html>

[Анонсы](#)

[Текущий номер](#)

[Архив](#)

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РЕДАКЦИИ

Всем научным статьям, принятым в журнал присваивается уникальный номер, и их авторы могут в интерактивном режиме следить за продвижением материала внутри Редакции.
Разделы: Опубликованные статьи, Принятые к публикации в текущем номере, Принятые к публикации в следующем номере, На рецензии или рассматриваются.

<http://www.roscardio.ru/ru/shnformation-from-edition-rjc.html>

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

Журнал	Цена подписки на 2013 год	Способ оформления
Российский кардиологический журнал	630,00 руб.	<input type="checkbox"/> Через издательство (для индивидуальных подписчиков)*
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	840,00 руб.	<input checked="" type="checkbox"/> Через агентства (индивидуальные или предприятия и организации)
Российский кардиологический журнал + Кардиоваскулярная терапия и профилактика	1470,00 руб.	

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

<http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html>